



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

***LINFOMA DE HODGKIN: EXPERIENCIA DE
10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA***

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

P R E S E N T A :

DR. JUAN CARLOS PEÑA BAÑUELOS

**PROFESOR TITULAR
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**

**ASESORES
DRA. ANA MA. NIEMBRO ZUÑIGA
DR. RODOLFO R. RODRÍGUEZ JURADO**



MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

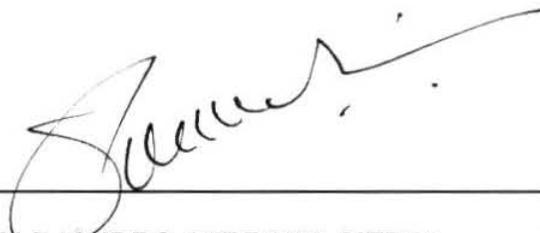


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

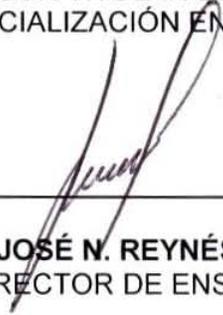
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

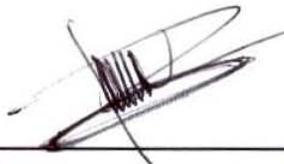
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



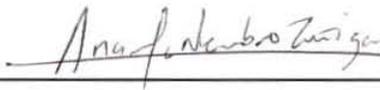
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL DEL INP
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



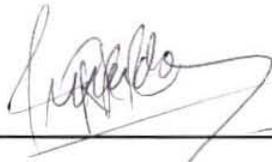
DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE
Y POSGRADO



DRA. ANA MA. NIEMBRO ZUÑIGA
TUTOR DE TESIS



DR. RODOLFO R. RODRÍGUEZ JURADO
CO- TUTOR DE TESIS

Sine amicitia, vita esse nullam

"Dondequiera que se ama
el arte de la medicina
se ama también
a la humanidad."

Platón

INDICE

| | |
|------------------------------------|----|
| I. RESUMEN | 5 |
| II. ANTECEDENTES | 6 |
| III. JUSTIFICACIÓN | 21 |
| IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 23 |
| V. OBJETIVOS | 24 |
| VI. DISEÑO METODOLÓGICO | 25 |
| VII.RESULTADOS | 31 |
| VIII.DISCUSIÓN..... | 49 |
| IX. CONCLUSIONES | 56 |
| X. ANEXOS..... | 58 |
| XI. BIBLIOGRAFÍA..... | 60 |

I. RESUMEN

LINFOMA DE HODGKIN: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Introducción. La incidencia de linfoma de Hodgkin (LH) representa cerca del 4% de los cánceres en edad pediátrica con una incidencia de 4.5 por cada 100,000 habitantes. En México se ha reportado una frecuencia del 16% en población pediátrica, ocupando el segundo lugar en neoplasias malignas en nuestro país. En la población general, la edad media al diagnóstico de la enfermedad es a los 34 años, y tiene una distribución bimodal, el primer pico ocurre entre los 15 y los 30 años, y el segundo, en la sexta década de la vida.

Objetivo. Describir los aspectos epidemiológicos, patológicos, clínicos y terapéuticos de los pacientes que recibieron manejo para LH en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo con información obtenida de los expedientes clínicos y estudios histopatológicos de pacientes del INP, que recibieron diagnóstico de LH en el periodo comprendido entre enero del año 2000 y diciembre del 2010. Se analizaron los resultados mediante estadística descriptiva.

Resultados. Se incluyeron 65 pacientes al estudio: 53 hombres (81.5%) y 12 mujeres (18.5%). La edad media al diagnóstico fue 9.41 años \pm 4.08. El lugar procedencia más frecuente fue el Estado de México (35.4%), seguido por el Distrito Federal (23.1%). El 90.8% de los pacientes pertenecen a familias con estado socioeconómico bajo. El 27.7% de los pacientes presentaron síntomas constitucionales. Cerca de la tercera parte de los pacientes (32.3%) se manifestaron únicamente con adenopatía indolora; y el sitio ganglionar afectado con mayor frecuencia fue el cervical (72.4%). El 49.2% de los pacientes fueron diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad (estadios III y IV). Se observó una frecuencia del 1.5% de presentación del linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (LHNPL) y 93.9% de linfoma de Hodgkin clásico (LHC), éste último dividiéndose a su vez en los subtipos histopatológicos de esclerosis nodular (LHC EN) (58.5%), celularidad mixta (LHC CM) (29.2%), y de disminución linfocitaria (LHC DL) (6.2%). No se encontraron pacientes con el subtipo histopatológico de linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos (LHC RL). No se pudo clasificar al LH en el 4.6% de los pacientes. El inmunofenotipo de las células neoplásicas en el LHNPL fue: CD30 negativo, CD15 negativo, CD45 negativo, CD20 positivo, CD3 negativo y antígeno epitelial de membrana (EMA) negativo. En el LHC el inmunofenotipo de las células de Reed-Sternberg (RS) fue CD30 positivo en el 100%, CD15 positivo en el 67.3%, CD20 negativo en el 69.2% y CD3 negativo en el 96.2% de los pacientes. Se encontró reactividad para la proteína latente de membrana del virus de Epstein-Barr (LMP-1) en 46 de los 53 pacientes (86.8%) en los que se realizó la prueba. La respuesta clínica final al tratamiento en general fue satisfactoria, el 96.6% de los pacientes que concluyeron tratamiento tuvieron remisión completa. Dos pacientes del estudio que concluyeron tratamiento (3.4%) presentaron progresión de la enfermedad, uno de ellos entró a vigilancia tras un segundo curso de quimioterapia, y el otro paciente quedó fuera de tratamiento oncológico por enfermedad refractaria. Ocho pacientes de los que entraron en vigilancia presentaron recaída (14%) en un promedio de 12.66 meses \pm 9.3 posteriores al inicio de la misma. La respuesta al tratamiento para la recaída continuó con patrón satisfactorio, 6 presentaron respuesta completa (75%), 1 paciente falleció durante el segundo curso de quimioterapia, y el otro no ha concluido tratamiento.

Conclusiones. Se encontró en nuestra población una distribución similar a lo reportado previamente para nuestro medio. Destaca que el subtipo de LHC DL se presentó con una frecuencia discretamente mayor a lo que se reporta en la bibliografía, siendo éste mayor al LHNPL y cabe señalar que no se reportaron casos de LHC RL. El cuadro clínico es congruente respecto a la frecuencia con que se presenta la adenopatía no dolorosa y los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso), pero se encontró una asociación menor entre el subtipo LHC EN y el hallazgo de masa mediastinal (39.5%). Existe una fuerte asociación con el VEB como se documenta en la literatura para los países en vías de desarrollo.

II. ANTECEDENTES

Introducción

Enfermedad de Hodgkin fue el nombre otorgado a este trastorno por Sir Samuel Wilks en 1865. Conocido actualmente como linfoma de Hodgkin (LH), dado el carácter neoplásico de la enfermedad, es una entidad que ha intrigado a clínicos y patólogos por más de 175 años. Aunque se describió primero por el Dr. Thomas Hodgkin en su reporte de siete autopsias, él falló en darle un nombre específico. Fue Wilks quien dio crédito al Dr. Hodgkin por sus observaciones en su propia publicación de 15 casos similares a aquellos descritos por Hodgkin. Aunque Langhans en 1872 y Greenfield en 1878 describieron algunas de las características histológicas de la enfermedad, no fue sino hasta que Carl Sternberg en Alemania en 1898 y Dorothy Reed en el Hospital Johns Hopkins en Estados Unidos en 1902, describieron a detalle las células gigantes que deben estar presentes para que se pueda realizar el diagnóstico de LH. Estas células, que ahora son reconocidas como las células malignas en el LH, son llamadas células de Reed-Sternberg (RS) y células de Hodgkin (H); las últimas son mononucleares pero con características citológicas idénticas a las células de RS. Ninguno de ellos, Sternberg o Reed, consideraron al LH como una enfermedad maligna. Sternberg mantenía la teoría que la enfermedad estaba relacionada con la tuberculosis, una enfermedad prevalente en ese tiempo, mientras que Reed creía que se trataba de un proceso inflamatorio. No fue sino hasta 1967 que los estudios citogenéticos revelaron que las células de RS eran aneuploides y eran resultado de una

derivación clonal de linfocitos B, indicando que se trataba realmente de células malignas.¹

Epidemiología

La incidencia del LH se estima en 7,400 casos nuevos por año en Estados Unidos, lo que se traduce en una tasa ajustada para la edad pediátrica de 4.5 por cada 100,000 casos por año. Este número comprende aproximadamente el 30% de todos los linfomas.² En México se han realizado series en las que se reporta la presencia de linfomas en edad pediátrica con una frecuencia del 16%, ocupando el segundo lugar en presentación de neoplasias malignas en nuestro país.^{3, 4} Además se llevó a cabo un estudio por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el año 2005, sobre la edad de aparición de tumores malignos en la infancia en niños de la Ciudad de México, encontrando que el LH se presentó entre los 4 y 8 años de edad, con una frecuencia del 10.7%, alcanzando el tercer lugar en importancia, reportando también un importante predominio en el sexo masculino en una relación de 4:1.⁵

En naciones industrializadas, el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) tiene una distribución etaria bimodal, el primer pico visto entre los 15 y los 30 años, y el segundo pico ocurre en la sexta década de la vida. El pico temprano es debido a la alta incidencia del subtipo esclerosis nodular del LH en los grupos de edad más jóvenes. La edad media al diagnóstico de la enfermedad es a los 34 años. Es raro que se presente LH antes de los 5 años de edad, y en niños menores de 10 años de edad la incidencia es mayor en los varones.^{2, 5, 6}

Cuadro clínico

Clínicamente, el LH, se presenta con adenopatía cervical o supraclavicular no dolorosa, más consistente que las adenopatías inflamatorias y con rápido crecimiento. Dos terceras partes de los casos tienen adenopatía mediastinal, que pueden causar tos no productiva u otros síntomas de compresión traqueal o bronquial. Los síntomas constitucionales o síntomas B, tales como fiebre recurrente sudoración nocturna y pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal total, se observan en 39% de los pacientes pediátricos con LH.⁶ Se observa una fuerte asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB) en un 80% a 100% de los casos en series con pacientes de origen hispano.^{1, 7} Pacientes con historia de infección por VEB aparentemente tienen más riesgo de presentar LH; y además, parece existir una correlación mayor entre el VEB y el LH en pacientes pediátricos.⁸

En contraste con lo que ocurre en el Linfoma no Hodgkin (LNH), el LH se disemina de un grupo de ganglios linfáticos a los grupos contiguos, en una manera no aleatoria y altamente predecible, a través de los trayectos linfáticos. El bazo se involucra a partir de los ganglios linfáticos para-aórticos e hiliares esplénicos. Si se ha involucrado el bazo, puede ocurrir diseminación hematógica hacia el hígado y médula ósea; sin embargo, el hígado no se afecta si no se ha involucrado el bazo primero.^{9, 10}

Por razones desconocidas la diseminación por contigüidad no ocurre en los pacientes positivos para infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En estos pacientes el LH se presenta generalmente con enfermedad avanzada al

momento del diagnóstico, tienen un curso clínico agresivo, pobre respuesta a la quimioterapia convencional, se involucra con mucha frecuencia médula ósea y otros sitios extraganglionares. Usualmente la afección extraganglionar (bazo, hígado, médula ósea) es menos frecuente que en los LNH; la extensión a estos órganos, es un signo de enfermedad avanzada.^{7, 11}

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de LH siempre se basa en el estudio histopatológico de un espécimen biológico obtenido de un paciente con sospecha clínica de la enfermedad.⁸ La clasificación de Lukes y Butler, modificada en la conferencia de Rye, ha estado en uso desde 1966, y describe los criterios de los 4 subtipos familiares de LH, el LH de predominio linfocítico (LHPL), LH con esclerosis nodular (LHES), LH con celularidad mixta (LHCM) y el LH con disminución linfocitaria (LHDL).⁸

La clasificación de la *Revised European American Lymphoma* (REAL) de 1994, separó al tipo de predominio linfocítico (llamándolo linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico, LHNPL), del linfoma de Hodgkin clásico (LHC), basándose en las diferencias inmunofenotípicas y genotípicas entre ellos. En la clasificación de la REAL el LHC incluye los subtipos: esclerosis nodular (LHC EN), celularidad mixta (LHC CM), disminución linfocitaria (LHC DL) y un tipo rico en linfocitos (LHC RL), que es similar al LHNPL pero con el inmunofenotipo característico del LHC. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incorporó en el 2008 la terminología de la REAL, y es la utilizada actualmente para la definir los tipos histopatológicos del LH.⁸

El LHNPL es un tipo raro de LH, comprende alrededor del 5% de los casos, y difiere substancialmente en su histopatología y manifestaciones clínicas del LHC.^{6, 7} La distribución de los subtipos histopatológicos de LHC en edad pediátrica muestra al LHCEN como el más frecuente hasta en un 69%, seguido por el LHCCM en un 23% a 35% de los pacientes; y el LHCDL es el menos frecuente.^{10, 12, 13}

Estadificación

En la actualidad, es obligatorio en todos los pacientes con diagnóstico de LH, la realización de radiografía de tórax, y tomografía computarizada de cuello, tórax y abdomen, así como también aspirado de médula ósea. El sistema de estadificación de Ann Arbor (1971), inicialmente hacía una distinción entre el estadio clínico y patológico de la enfermedad; el último basado en la evidencia macroscópica y microscópica de la enfermedad derivada sea de laparotomía o laparoscopia, biopsia de hígado, biopsia de médula ósea y de otros tejidos. No obstante, no existe evidencia de que la laparotomía con esplenectomía, mejoren la sobrevida en los pacientes con LH, además que este procedimiento puede asociarse a complicaciones quirúrgicas importantes, retraso en el inicio del tratamiento y el riesgo subsecuente de infecciones fulminantes asociados con inmunosupresión en estos pacientes. Por estas razones se ha abandonado el uso de la laparotomía estadificadora en los centros oncológicos mundialmente, y las decisiones sobre el tratamiento de LH se basan actualmente en los métodos de estadificación clínicos.¹⁴

El sistema de Ann Arbor, en su modificación realizada en la reunión de Costwolds en 1988, se numera a continuación.^{1, 15, 16}

- I. Infiltración de una sola región ganglionar o de un solo sitio extralinfático.
- II. Infiltración de dos o más regiones ganglionares, en el mismo lado del diafragma o infiltración de un sitio extralinfático en el mismo lado del diafragma.
- III. Infiltración de regiones ganglionares, en ambos lados del diafragma que pueden estar acompañados de infiltración esplénica o de infiltración localizada de sitios u órganos extralinfáticos o ambos.
 - III₁ Con o sin ganglios esplénicos, hepáticos, celiacos, o portales
 - III₂ Con ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos.
- IV. Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afección ganglionar.

Inmunofenotipo

El inmunofenotipo en bloque de parafina es muy útil, tanto para el diagnóstico como para la clasificación del LH. No existe un marcador único lo suficientemente sensible o específico, por lo que se utiliza una batería amplia de anticuerpos. Los de rutina son CD15, CD30, CD3, CD20 y frecuentemente CD45 (antígeno común leucocitario). En casos problemáticos pueden incluirse anticuerpos adicionales para células B y T, antígeno epitelial de membrana (EMA), BCL-6, fascina, LMP-1 e

hibridación in situ para RNA codificado de VEB (EBER). Otros marcadores no utilizados de rutina pero que ocasionalmente pueden ser útiles son, el factor de transcripción Oct2 con su cofactor BOB.1, PU.1, cadena J, y el producto del gen PAX (PAX-5), también llamado proteína activadora específica de células B.¹⁷

El inmunofenotipo de las células de RS en todos los tipos de LHC es prácticamente el mismo. En la mayoría de los casos expresan CD15, CD30, fascina, y con rara excepción son CD45 negativos. En adición algunas células de RS pueden ser BCL-6 positivas, pero en la mayoría de los casos son negativas. También pueden expresar PAX-5. El antígeno CD20 puede ser positivo en el 5% de los casos, CD 15 positivo en el 83%, CD30 positivo casi en el 100%, aunque pueden existir diferencias debidas al método en particular de fijación de la muestra (formalina, formalina-zinc, fijadores con base de alcohol) y la clona de anticuerpo utilizada.¹⁷

En contraste con el inmunofenotipo encontrado en las células de RS del LHC; las células malignas (o mononucleares, o de L&H) del LHNPL expresan una combinación diferente de marcadores, son CD30 y CD15 negativas, fascina negativas, pero expresan consistentemente CD20, CD79a, CD75 y CD45. También expresan BCL-6, y EMA en aproximadamente el 25% a 50%. Son positivas para Oct2 y su cofactor BOB.1 y PU.1.^{1, 17}

Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico.

Este tipo corresponde al 5% de todos los casos de LH; difiere substancialmente en su histopatología y manifestaciones clínicas del LHC.^{6, 7} Su pico de incidencia se

presenta en adultos jóvenes (en promedio a los 35 años). La mayoría de los pacientes son sintomáticos y con enfermedad localizada. El 80% de ellos se diagnostican en estadio I y II; el estadio IV es raro. Se afectan con mayor frecuencia los ganglios linfáticos cervicales y axilares.^{8, 18}

Linfoma de Hodgkin clásico subtipo rico en linfocitos

Es similar al LHNPL. Se diagnostica frecuentemente en estadios tempranos. Es la mitad de frecuente que el LHNPL, pero presenta un pico de incidencia en edades mayores (promedio a los 43 años) La afección mediastinal es el doble de frecuente que en el LHNPL.⁸ Los síntomas B en estos pacientes no son frecuentes y las recaídas son más comunes. Las células de RS, que son usualmente pocas, se localizan dentro de los nódulos y pueden ser del tipo clásico (binucleadas), o puede existir una mezcla de células RS clásicas y lacunares.¹

Linfoma de Hodgkin clásico subtipo esclerosis nodular

El subtipo de LHC EN representa alrededor del 60% de todos los casos de LH. Es más prevalente en adultos jóvenes, y aparece con adenopatía cervical o supraclavicular con masa mediastinal con mayor frecuencia (80%). Es más frecuente en pacientes del sexo femenino. Aproximadamente el 60% se diagnostican en estadios tempranos (I y II). La afección mediastinal es vista con mayor frecuencia en este subtipo histopatológico.⁸ Los síntomas constitucionales (síntomas B) se presentan en

cerca del 40% de los pacientes. Se asocia a este subtipo con el VEB un 10% a 40%. Histológicamente se caracteriza por bandas de tejido fibroso formando nódulos de células inflamatorias de fondo que contienen a las variantes de las células de RS. ¹

Linfoma de Hodgkin clásico subtipo celularidad mixta

Representa alrededor del 25% al 30% de los casos de LH, pero existen series que lo reportan hasta en un 50% en países en vías de desarrollo. Los pacientes se diagnostican frecuentemente (más del 50%) en estadios avanzados (III/IV), y la mayoría presenta síntomas B. Histológicamente presenta células de RS clásicas dispersas entre un infiltrado difuso o vagamente nodular polimorfo; con predominancia de células T pequeñas junto con un número variable de eosinófilos, células plasmáticas, histiocitos epiteliales, neutrófilos y fibroblastos. ^{1, 19}

Linfoma de Hodgkin clásico, variedad disminución linfocitaria

El LHCDL es el subtipo menos frecuente de LHC (representa menos del 1% de los casos en países occidentales). La mayoría de los pacientes manifiesta síntomas B, y es más frecuente en adultos mayores. Aproximadamente el 75% de los pacientes son varones ^{1, 9} La mitad de los casos presentan adenopatía periférica, cerca del 90% enfermedad subdiafragmática u organomegalias, por lo que es frecuente encontrarlo en estadios avanzados. Histológicamente se caracteriza por un número disminuido de linfocitos y algunas o pocas células de RS o de H (mononucleares), esto se supone

debido al colapso de la inmunidad celular, reflejada en la disminución del componente reactivo de la neoplasia.^{1, 8, 15}

Se distinguen dos variantes del LHC DL, fibrosis difusa y reticular. En la variedad fibrosis difusa se encuentra un entorno hipocelular y tejido conectivo desorganizado abundante que no es birrefringente. La arquitectura del ganglio linfático está completamente perdida; las células de RS pueden ser escasas o difíciles de identificar. En la variedad reticular del LHC DL, también existe un componente celular reactivo mínimo, pero éste carece del tejido conectivo desordenado visto en la fibrosis difusa. Éste subtipo se distingue por la presencia de numerosas células de RS grandes con características citológicas grotescas. La adenopatía periférica es más frecuente en la variante reticular del LHC DL; la afectación a médula ósea se observa en el 91% de los pacientes con la variante fibrosis difusa del LHC DL, comparada con el 22% en la variante reticular. Históricamente se ha reportado que este subtipo cursa con un pronóstico sombrío, pero antes de que estuviera disponible la inmunofenotipificación, este tipo de LH se sobrediagnosticaba, y dado a que es muy raro hoy en día, los reportes clínicos de casos verdaderos de esta entidad son muy escasos. Casos diagnosticados previamente como LH clásico tipo DL en naciones industrializadas ahora se conocen como ejemplos de LNH, especialmente el linfoma anaplásico de células grandes (LACG), o la variante sincicial del LHC EN; favoreciendo el diagnóstico de éste último si existen bandas de colágena o células de RS lacunares en la histología. Con la quimioterapia moderna, el LHCDL tiene un curso clínico similar a los otros tipos de LHC en estadios de la enfermedad similares.^{1, 6, 8}

El diagnóstico de LHC DL no debe realizarse nunca sin la confirmación por inmunofenotipificación.^{1, 13} Este subtipo histopatológico se diferencia de otras neoplasias por una amplia batería de inmunohistoquímica. Las células de RS del LHC DL son usualmente CD15 y CD30 positivas, y CD45, CD3 y CD20 negativas. La diferenciación del LACG del LHC DL puede lograrse en base a la negatividad a CD45 en conjunto con otros marcadores para células T, el uso de EMA, ALK.y con la detección de traslocaciones.⁸

Las características principales de los diferentes tipos de LHC se resumen en la siguiente tabla.²⁰

Tabla No. 1. Resumen de las características de los subtipos histopatológicos de Linfoma de Hodgkin clásico.

| SUBTIPO | ARQUITECTURA TISULAR | CELULAS NEOPLASICAS | CELULAS DEL ENTORNO |
|---------------------------------|--|---|---|
| ESCLEROSIS NODULAR | Nodular, fibras de colágeno concéntricas. Necrosis y microabscesos frecuentes. | Células RS lacunares con citoplasma claro, núcleos multilobulados. Células RS clásicas raras. | Eosinófilos y neutrófilos frecuentes. Linfocitos T CD4+, macrófagos y fibroblastos. |
| CELULARIDAD MIXTA | Difusa, remanentes foliculares son raros. Granulomas de células epiteloideas frecuentes. | Células de RS clásicas o multinucleadas. Células de H y células lacunares ausentes. | Linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, histiocitos. |
| DISMINUCIÓN LINFOCITARIA | Fibrosis reticulínica o sábanas difusas de células neoplásicas. | Número variable de células de RS. Sábanas de células tumorales anaplásicas o bizarras. | Infiltrado reducido de eosinófilos. Fibroblastos. |
| RICO EN LINFOCITOS | Mayormente nodular, con centros germinales atróficos, en algunos casos difusos o | Número reducido de células de RS clásicas y sus variantes. | En su mayoría linfocitos B pequeños en patrón nodular. Histiocitos epiteloideas. |

Asociación con Virus de Epstein-Barr

La mayoría de los casos en los países en vías de desarrollo, que en algunas series puede llegar hasta el 100%^{19, 21} y cerca de un tercio de los casos en los Estados Unidos están asociados con la presencia del VEB en las células de RS.⁶ En México todos los subtipos histológicos de LH se asocian de manera importante a la presencia de VEB, pudiendo demostrarse por identificación de la proteína latente de membrana (*latent membrane protein*, LMP) mediante inmunohistoquímica o de secuencias específicas de ácido ribonucleico codificado de VEB por hibridación in situ (EBER1); a diferencia de la fuerte asociación que se reporta sólo entre el LHCCM con el VEB en países industrializados.^{21, 22}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de LHC es con el linfoma anaplásico de células grandes (LACG), el cual puede ser de inmunofenotipo T o nulo; y con el linfoma B difuso de células grandes (LBCG). Los datos morfológicos pueden prestarse a confusión en los tres tipos de linfomas, pero con el advenimiento de la inmunohistoquímica actual se puede llegar al diagnóstico preciso en la mayoría de los casos. Existe además otro grupo de Linfomas denominado como linfomas de la zona gris, los cuales muestran características entre el LBCG y el LHC.^{20, 22}

Tratamiento

El tratamiento del LHC consiste en quimioterapia con múltiples agentes, radioterapia o ambas. Estas modalidades son efectivas en su mayoría, resultando en curación en más del 85% de los casos. Excepto para los casos raros de enfermedad en estadios avanzados. El tratamiento para el LHNPL difiere del que se utiliza para el LH clásico. El LHNPL es una enfermedad indolente, usualmente limitada a una región ganglionar linfática periférica. Rara vez es fatal, tiene una supervivencia a 10 años mayor al 80%. Por lo tanto se recomienda que pacientes con LHNPL reciban terapia menos intensiva que aquellos con LHC. El objetivo de las terapias actuales es evitar las complicaciones por toxicidad que puedan contribuir a la mortalidad. Los pacientes con LHNPL localizado y con factores pronósticos favorables se tratan con radioterapia al campo involucrado sin quimioterapia.^{7, 22, 23, 24}

El LH que involucra a hueso y médula ósea es infrecuente. La afección ósea ocurre en el 5% de los pacientes, mientras que la de médula ósea se encuentra en un 5% a 32% de los pacientes durante el curso de la enfermedad.^{25, 26, 27}

Regímenes de quimioterapia combinada generalmente utilizados en niños con LH

| Régimen de quimioterapia | Fármacos correspondientes |
|---------------------------------|--|
| ABVD | doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina |
| ABVE | doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido |
| VAMP | vincristina, doxorubicina (Adriamicina), metotrexato, prednisona |
| BEACOPP | bleomicina, etopósido, doxorubicina (Adriamicina), |

| Régimen de quimioterapia | Fármacos correspondientes |
|---|---|
| | ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona |
| COP(P) (con prednisona o sin esta) | ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), ± prednisona, procarbazona |

Evaluación de la respuesta al tratamiento

La evaluación de la respuesta se debe realizar después de completar la quimioterapia o quimioterapia combinada con radioterapia.¹¹

Se deben realizar historia clínica, examen físico y análisis de laboratorio incluyendo biometría hemática completa, velocidad de eritrosedimentación, y química sanguínea cada 3 meses durante los primeros 6 meses, y posteriormente cada 6 meses hasta el cuarto año, y una vez al año posteriormente. Se recomienda evaluar adicionalmente la función tiroidea después de la irradiación a cuello al 1, 2 y por lo menos 5 años. Las tomografías y radiografías con hallazgo patológico previo, deben repetirse para confirmar el estado de remisión. Se indican además si ocurre sintomatología sospechosa. Se debe interrogar a los pacientes sobre síntomas que indiquen la presencia de toxicidad a largo plazo, particularmente cardíaca, o pulmonar. Debe realizarse regularmente escrutinio para cáncer debido al riesgo incrementado de segundas neoplasias sólidas o hematológicas después del tratamiento del LH.^{11, 28, 29, 30}

Pronóstico

Debido a su excelente supervivencia, la mayoría de las estrategias de tratamiento se enfocan en minimizar el riesgo de efectos tardíos severos manteniendo la eficacia. La terapia adaptada a los riesgos usando tratamientos menos intensivos en pacientes con

bajo riesgo y con factores de buen pronóstico, se ha adoptado actualmente en la mayoría de los protocolos dirigidos a alcanzar estas metas.^{1, 6, 11}

El Puntaje Pronóstico Internacional, es el estándar utilizado para la estratificación de riesgos en LH avanzados, se basa en una escala del 0 al 7 de acuerdo a condiciones clínicas del paciente (albúmina sérica < 4 g/dL, hemoglobina < 10.5 g/dL, sexo masculino, enfermedad en estadio IV, edad > 45 años, cuenta de leucocitos $\geq 15,000/\text{mm}^3$, cuenta de linfocitos < $6,000/\text{mm}^3$ o < del 8% de la cuenta total de leucocitos), otorgando un punto a cada una de ellas. Un puntaje mayor de 5 disminuye la tasa de supervivencia a 5 años a un 56%.^{31, 32, 33}

Esta escala no se puede utilizar en enfermedad limitada o en pacientes que han sido sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, por lo que el marcador de macrófagos, CD68, en el tejido tumoral, actualmente se encuentra en estudio para definirse como biomarcador pronóstico en el LH; asociando un peor pronóstico con la presencia de un número incrementado de células CD68+ en el material biológico del estudio histopatológico.³¹

III. JUSTIFICACIÓN

El LH es una enfermedad de gran importancia en el ámbito de la Oncología y la Pediatría, y como se ha venido observando en los últimos años, éste trastorno ocupa los primeros lugares en frecuencia de aparición de neoplasias malignas en la infancia en nuestro país. No se conoce la frecuencia actual en nuestro medio, con la que los médicos Pediatras, Oncólogos y Patólogos se enfrentan a esta enfermedad, motivo por el cual se considera necesario actualizar nuestro conocimiento en éste campo y mostrar con ello, la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría en el diagnóstico y manejo de este tipo de padecimiento en base a las condiciones clínicas de la población que se beneficia con nuestros servicios.

El LH es una enfermedad única, en la cual sólo una fracción menor al 1% de la tumoración se trata realmente de tejido propiamente neoplásico. Se ha venido demostrando una fuerte asociación a la infección por el VEB, que tiene una prevalencia importante en países en vías de desarrollo, de la mano con los estratos socioeconómicos bajos, como es el caso de nuestro medio; y la mayoría de las series que demuestran esta asociación se basan principalmente en población adulta y existen reportes en la literatura que esta asociación puede ser más fuerte en la población pediátrica.

Es de vital importancia conocer el comportamiento de esta enfermedad en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. Además mediante este trabajo se describirán las características clínicas y curso, con los que se presenta este padecimiento en nuestra población de estudio mediante la revisión de expedientes

clínicos y de material de estudio histopatológico de nuestros pacientes que hayan recibido el diagnóstico de LHC en el periodo comprendido de enero del año 2000 a diciembre de 2010. Esto servirá para ofrecer diagnóstico y tratamiento oportunos, beneficiando a los pacientes a futuro.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los aspectos epidemiológicos, patológicos, clínicos y terapéuticos de los pacientes que recibieron manejo para LH en el servicio de Oncología del INP, en el periodo comprendido entre enero del año 2000 y diciembre del año 2010?

V. OBJETIVOS

Objetivo general

1. Conocer la frecuencia con la que se presentó el LHC en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero del año 2000 a diciembre de 2010.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de LH.
2. Describir el cuadro clínico al momento del diagnóstico de los pacientes con LH del Instituto Nacional de Pediatría.
3. Describir las características histopatológicas del material obtenido para diagnóstico de LH de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.
4. Conocer la frecuencia con la que se presentó infección por virus de Epstein-Barr en los pacientes con diagnóstico de LH.
5. Describir el tratamiento que se ofreció a los pacientes con LH y la respuesta clínica a éste que se presentó en el Instituto Nacional de Pediatría.

VI. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1.- Diseño del estudio

Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

6.2.- Descripción del universo de trabajo

Pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico y nodular con predominio linfocítico.

6.3.- Criterios de inclusión

1. Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría
2. Cualquier género
3. Edad de entre 0 a 17 años
4. Diagnostico de linfoma de Hodgkin, LHC y LHNPL, por estudio histopatológico en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2010.
5. Pacientes que cuenten con bloque de parafina y/o laminillas completas del caso para su revisión histopatológica.

6.4.- Criterios de exclusión

1. Material histopatológico insuficiente para revisión del estudio.
2. Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.

6.5.- Criterios de eliminación

1. Pacientes a quienes se reclasifique el diagnóstico inicial a uno diferente a linfoma de Hodgkin en la revisión histopatológica.

6.6.- Tamaño de muestra y procedimiento de selección

Se estudiaron todos los casos que cumplieron los criterios de selección mediante revisión de expedientes clínicos físicos y del material histopatológico disponible, de acuerdo a una base de datos obtenida del Servicio de Patología del Instituto Nacional de Pediatría, por lo que no se realizó cálculo de tamaño muestral. Se revisó el material histopatológico por parte del patólogo investigador, para cotejarlos con el patólogo quien realizó el diagnóstico inicialmente. Se revisaron las laminillas disponibles de los pacientes con diagnóstico de LHC DL, se fotografiaron los cortes más representativos, y en el caso se tinciones faltantes, éstas se solicitaron para completar los registros y definir el diagnóstico. Ningún caso se excluyó del estudio.

6.7.- Descripción de las variables de estudio y sus escalas de medición

| VARIABLE | OPERACIONALIZACION | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|--|-----------------------|
| Características sociodemográficas | Definición: Conjunto de características biológicas, sociales y demográficas que presentan los pacientes con diagnóstico de LH en el Instituto Nacional de Pediatría. | | | | |
| | Dimensión | Indicador | Unidad de medida | Categoría | Escala |
| | Edad | Edad biológica en años registrada en el expediente clínico al diagnóstico de LH. | Meses | Cuantitativa Discreta | Numérica |
| | Género | Registro en el expediente clínico del sexo del paciente con diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Masculino Femenino |
| | Procedencia | Registro en el expediente clínico de la Entidad Federativa de origen del paciente con diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | |
| Estado Socio económico | Registro en el expediente clínico del nivel Socio económico de la familia a la que pertenece el paciente con diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Bajo Medio Alto | |

| Definición | | | | |
|--|--|--------------------------|--|---|
| Conjunto de signos y síntomas que presenta el paciente al momento de realizar el diagnóstico de LH, incluyendo además paraclínicos (como biometría hemática y química sanguínea), así como estudios de gabinete y el estado clínico según la clasificación de Ann Arbor de acuerdo a los órganos afectados por la enfermedad en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. | | | | |
| Dimensión | Indicador | Unidad de medida | Categoría | Escala |
| Fiebre | Registro en el expediente clínico de la presencia de temperatura corporal mayor a 38 °C durante la evolución de la enfermedad. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Sudoración Nocturna | Registro en el expediente clínico de la presencia de sudoración por la noche durante la evolución de la enfermedad. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Pérdida de peso | Registro en el expediente clínico de la presencia de disminución de la masa corporal en 10% del peso del paciente por razón inexplicable durante la evolución de la enfermedad. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Tos no productiva | Registro en el expediente clínico de la presencia de tos no productiva durante la evolución de la enfermedad. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Disnea | Registro en el expediente clínico de la presencia de sensación de falta de aire o fatiga al realizar actividades físicas durante la evolución de la enfermedad. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Adenopatía | Registro en el expediente clínico de la presencia de ganglios linfáticos con aumento de tamaño durante la evolución de la enfermedad. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Sitio de adenopatía | Registro en el expediente clínico de la localización de la adenopatía de haberse presentado ésta durante la evolución de la enfermedad. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Cervical Supraclavicular Axilar Otro Sitio |
| Hepatomegalia | Registro en el expediente clínico de la presencia de aumento de tamaño del hígado durante la evolución de la enfermedad, por tomografía. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Esplenomegalia | Registro en el expediente clínico de la presencia de aumento de tamaño del bazo durante la evolución de la enfermedad, por tomografía. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Asintomático | Registro en el expediente clínico de ausencia de signos y síntomas en la evolución de la enfermedad, siendo el diagnóstico de LH realizado por hallazgo incidental en evaluación médica rutinaria o por otro motivo diferente a la sospecha de LH. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Masa mediastinal | Registro en el expediente clínico de la presencia de imagen anormal sugerente de masa mediastinal en radiografía de tórax realizada al diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| Hemoglobina | Valor de hemoglobina registrado en biometría hemática realizada al diagnóstico de LH. | g/dL | Cuantitativa Continua | Numérica |
| Plaquetas | Valor de plaquetas registrado en biometría hemática realizada al diagnóstico de LH. | Cel x 10 ⁹ /L | Cuantitativa Discreta | Numérica |
| Leucocitos | Valor de linfocitos en biometría hemática realizada al diagnóstico de LH. | Cel x 10 ⁹ /L | Cuantitativa Discreta | Numérica |

Cuadro Clínico

| | | | | | |
|--|---------------------------------------|--|-------|--|--|
| | DHL | Valor de deshidrogenasa láctica registrado en química sanguínea realizada al diagnóstico de LH. | UI/L | Cuantitativa Continua | Numérica |
| | Albúmina | Valor de albúmina registrado en química sanguínea realizada al diagnóstico de LH. | g/dL | Cuantitativa Continua | Numérica |
| | Alteraciones de la coagulación | Registro en el expediente de la presencia de alteraciones de la coagulación mediante clínica o por hallazgo de laboratorio, al momento de realizar el diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Purpura Petequias Equimosis Coagulación intravascular Prolongación de TP Prolongación de TTP No presentó |
| | Velocidad de sedimentación | Valor de la velocidad de eritrosedimentación registrado en examen de laboratorio al diagnóstico de LH. | mm/hr | Cuantitativa Discreta | Numérica |
| | Estadio Clínico | Registro en el expediente clínico del estadio clínico de la enfermedad al momento del diagnóstico de acuerdo con la clasificación de Ann-Arbor para LH. | | Cualitativa Ordinal Policotómica | I II III IV |

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|---|
| Diagnóstico Histopatológico de LHC | Definición | | | | |
| | Diagnóstico histopatológico de LH, catalogándolo en cualquiera de los 4 subtipos de LHC marcados por la clasificación actual de la OMS o como LHNPL, de acuerdo con los hallazgos obtenidos en la revisión del material biológico utilizado para el diagnóstico de la enfermedad en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. | | | | |
| | Dimensión | Indicador | Unidad de medida | Categoría | Escala |
| | Sitio de la biopsia | Registro en el estudio histopatológico diagnóstico del sitio anatómico de procedencia del material biológico utilizado para el estudio del paciente. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Ganglio linfático Médula ósea Hígado Bazo |
| | Histoarquitectura | Registro en el reporte del estudio histopatológico y en la revisión del material disponible, de la configuración histológica del tejido utilizado para el diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Totalmente perdida Parcialmente perdida Nodular |
| | Entorno | Registro en el reporte del estudio histopatológico y en la revisión del material disponible, de la composición celular predominante del ambiente o entorno de fondo del tejido utilizado para el diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Linfocitos T Linfocitos B Células plasmáticas Eosinófilos Histiocitos |
| | Fibrosis | Registro en el reporte del estudio histopatológico y en la revisión del material disponible, de la presencia de engrosamiento fibroso de la cápsula del ganglio linfático del material utilizado para el diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si No |
| | Célula de Reed-Sternberg | Registro en el reporte del estudio histopatológico y en la revisión del material disponible, de la variante de la célula de RS presente en el material utilizado para el diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Clásica Lacunar Uninucleada Multinucleada |
| Inmunohistoquímica | Registro en el reporte del estudio histopatológico y en la revisión del material disponible, del resultado de la determinación de marcadores celulares en el material utilizado para diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | CD 30 + o - CD 15 + o - CD 45 + o - CD 20 + o - CD 3 + o - CD 68 + o - EMA + o - | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|---|
| | | | | | PAX5dim + o - Otros marcadores No se realizó |
| | Subtipo Histopatológico de LH | Registro en el reporte del estudio histopatológico y en la revisión del material disponible, del subtipo de LH al que corresponde el material utilizado para el diagnóstico, de acuerdo a la clasificación de la OMS/REAL | | Cualitativa Nominal Policotómica | LHCEN LHCCM LHCRL LHC DL LHNPL |
| Infección por virus Epstein Barr | Definición | | | | |
| | Presencia de virus de Epstein-Barr determinada por el estudio histopatológico o por serología practicada en los pacientes con diagnóstico de LH en el Instituto Nacional de Pediatría. | | | | |
| | Dimensión | Indicador | Unidad de medida | Categoría | Escala |
| | Detección de VEB en estudio histopatológico | Registro en el reporte del estudio histopatológico de la presencia de VEB en el material utilizado para diagnóstico, determinado por marcadores biológicos presentes en el mismo. | | Cualitativa Nominal Policotómica | LMP-1 + o - EBER + o - |
| Detección de VEB por serología | Registro en el expediente clínico de la presencia de anticuerpos contra VEB en determinación serológica de muestra sanguínea obtenida del paciente al diagnóstico de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | IgG + o - IgM + o - | |
| Tratamiento y Respuesta clínica | Definición | | | | |
| | Esquema terapéutico farmacológico y de radioterapia administrado a los pacientes con diagnóstico de LH para su manejo y la respuesta obtenida tras el inicio de éste, en la evaluación inicial y una vez concluido el mismo. | | | | |
| | Dimensión | Indicador | Unidad de medida | Categoría | Escala |
| | Quimioterapia | Registro en el expediente clínico del esquema de fármacos quimioterapéuticos utilizados para el tratamiento de los pacientes con LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | COP ABVD Otros fármacos |
| | Respuesta Clínica al tratamiento inicial primera fase | Registro en el expediente clínico del resultado obtenido en la evaluación del paciente posterior a la primera fase del tratamiento (dos a cuatro ciclos de quimioterapia) para LH que se haya otorgado. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Respuesta Completa Enfermedad Estable Progresión de la enfermedad |
| | Duración de quimioterapia | Registro en el expediente clínico de la duración total del tratamiento que se haya otorgado para el manejo de LH en cualquiera de sus variedades histopatológicas. | Meses | Cuantitativa Discreta | Numérica |
| | Radioterapia | Registro en el expediente clínico del uso de radioterapia para el manejo del LH, determinando el campo o sitio al que fue dirigida la misma. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Cuello Mediastino Abdomen, Región pélvica Otra región No recibió |
| | Dosis de Radioterapia | Registro en el expediente clínico de la cantidad de radiación total recibida como parte del manejo de LH en pacientes del INP. | Gy | Cuantitativa Discreta | Numérica |
| | Respuesta al final del tratamiento | Registro en el expediente clínico del resultado obtenido en la evaluación del paciente posterior al término del tratamiento otorgado para el manejo de LH. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Respuesta Completa Enfermedad Estable Progresión de la enfermedad |
| Toxicidad por quimioterapia | Registro en el expediente clínico de la presencia de alguna condición asociada al uso de quimioterapia para el manejo de LH en pacientes del INP. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Alopecia Anemia Leucopenia Trombocitopenia Mucositis | |

| | | | | | |
|--|-----------------------------------|--|--|--|---|
| | | | | | Neuropatía Segunda neoplasia No presentó |
| | Toxicidad por radioterapia | Registro en el expediente clínico de la presencia de alguna condición asociada al uso de radioterapia para el manejo de LH en pacientes del INP. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Segunda neoplasia Fibrosis en pericardio Hipotiroidismo No presentó |
| | Estado actual | Registro en el expediente clínico del estado del paciente con diagnóstico de LH en la última evaluación clínica realizada en el Instituto Nacional de Pediatría. | | Cualitativa Nominal Policotómica | Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad localizada Vivo con enfermedad diseminada Muerto con enfermedad Muerto sin enfermedad Abandono sin enfermedad Abandono con enfermedad |

6.7.- Análisis

Se aplicó análisis de estadística descriptiva. Se capturó la información mediante el programa informático Excel para Windows versión 2007, en una base de datos estructurada y codificada para los fines del estudio. La información también se analizó a través del paquete estadístico SPSS versión 13 para Windows. Se describieron las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedios y desviación estándar para las variables de distribución Gaussiana y mediante medianas (valores mínimo-máximos) para variables no normales.

6.8 Aspectos Éticos

Es una investigación que no conllevó un procedimiento invasivo. Se llevó a cabo respetando el derecho de confidencialidad de los pacientes y siguiendo los lineamientos Internacionales, nacionales y del INP, fue aprobado por el comité interno de investigación con folio número 058/2011

VII. RESULTADOS

De la muestra total de 65 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, la edad promedio fue 9.41 años \pm 4.08, en un rango que va de los 3 a los 17 años cumplidos, al realizarse el diagnóstico LH en el INP en el periodo comprendido entre enero del año 2000 y diciembre del año 2010. De éstos la mayoría son del sexo masculino (81.5%), proceden con mayor frecuencia del Estado de México (23), seguido por el Distrito Federal (15); y son miembros de familias que pertenecen a un nivel socioeconómico bajo (90.8%).

Tabla No. 1 Edad.

| N = 65 | Mínimo | Máximo | Media | Desviación Estándar |
|---------------|---------------|---------------|--------------|----------------------------|
| Edad | 3 | 17 | 9.41 | 4.08 |

Tabla No. 2 Sexo.

| Sexo | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|-------------------|-------------------|
| Masculino | 53 | 81.5 |
| Femenino | 12 | 18.5 |
| Total | 65 | 100.0 |

Gráfica No. 1 Sexo

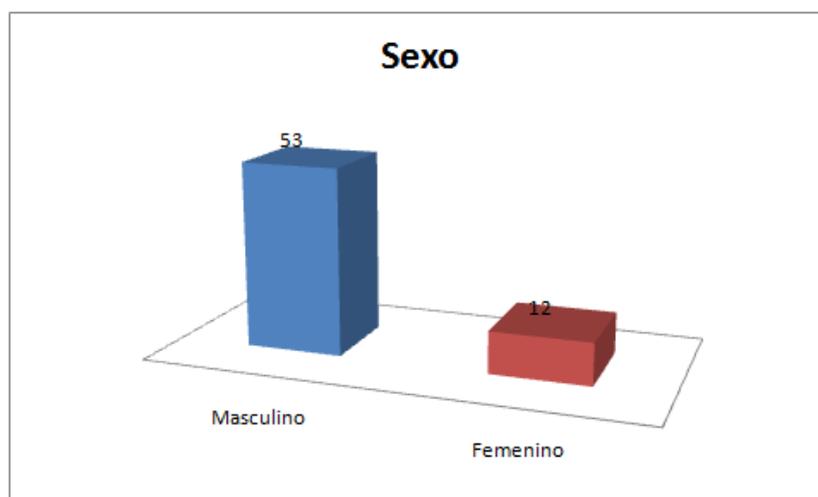


Tabla No. 3 Procedencia.

| Estado | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|-------------------|-------------------|
| Estado de México | 23 | 35.4 |
| Distrito Federal | 15 | 23.1 |
| Guerrero | 5 | 7.7 |
| Oaxaca | 4 | 6.2 |
| Morelos | 3 | 4.6 |
| Chiapas | 3 | 4.6 |
| Guanajuato | 3 | 4.6 |
| Hidalgo | 2 | 3.1 |
| Tlaxcala | 2 | 3.1 |
| Veracruz | 2 | 3.1 |
| Michoacán | 2 | 3.1 |
| Querétaro | 1 | 1.5 |
| Total | 65 | 100.0 |

Gráfica No. 2. Lugar de procedencia de los pacientes del estudio.



Tabla No. 4 Nivel socioeconómico.

| Nivel Socioeconómico | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| Bajo | 59 | 90.8 |
| Medio | 6 | 9.2 |
| Total | 65 | 100.0 |

Todos los pacientes presentaron alguna manifestación clínica previo al diagnóstico de LH. Se observó la presencia de síntomas B en el 27.7% de los sujetos del estudio. Las manifestaciones clínicas principales fueron: adenopatía (89.2%), fiebre (47.7%), masa mediastinal (41.5%), pérdida de peso (35.4%), diaforesis nocturna (33.8%), hepatomegalia (21.5%), esplenomegalia (21.5%), disnea (10.7%) y tos no productiva (7.7%). En promedio el tiempo de evolución del cuadro clínico fue de 5.1 meses \pm 3.62.

La frecuencia de adenopatía aislada fue del 32.3%. En la cadena ganglionar más frecuentemente afectada fue la cervical (72.4%). El 17.2% de los pacientes, con adenopatía en la exploración física inicial, presentaron compromiso de más de una región ganglionar simultáneamente.

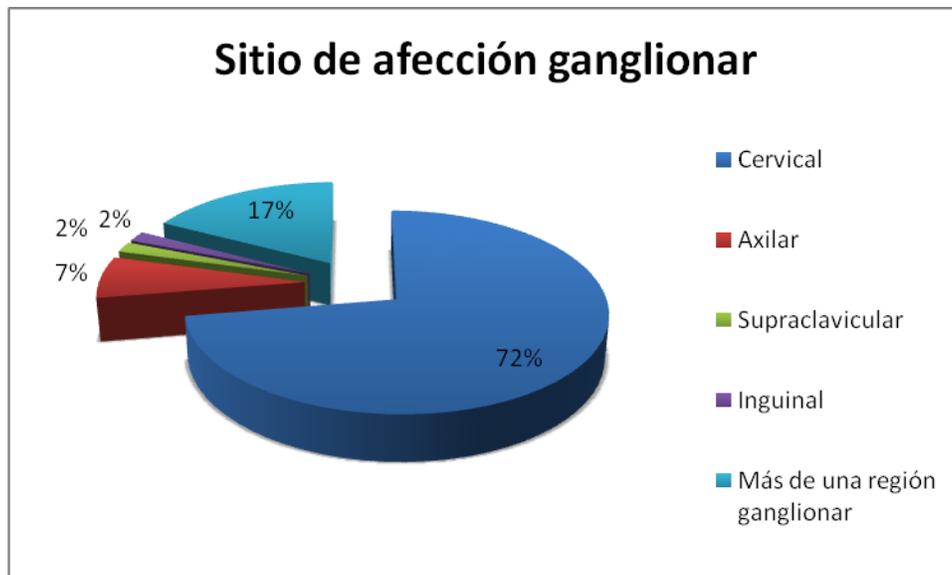
Tabla No. 5 Frecuencia de aparición de manifestaciones clínicas.

| Manifestación Clínica | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Adenopatía | 58 | 89.2 |
| Fiebre | 31 | 47.7 |
| Masa mediastinal | 27 | 41.5 |
| Pérdida de peso | 23 | 35.4 |
| Diaforesis | 22 | 33.8 |
| Síntomas B | 18 | 27.7 |
| Hepatomegalia | 14 | 21.5 |
| Esplenomegalia | 14 | 21.5 |
| Disnea | 7 | 10.7 |
| Tos | 5 | 7.7 |

Tabla No. 6 Región ganglionar afectada al diagnóstico de LH.

| Sitio | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|------------|--------------|
| Cervical | 42 | 72.4 |
| Axilar | 4 | 6.9 |
| Supraclavicular | 1 | 1.7 |
| Inguinal | 1 | 1.7 |
| Más de una región ganglionar | 10 | 17.3 |
| Total | 58 | 100.0 |

Gráfica No. 3 Sitio de afección ganglionar.



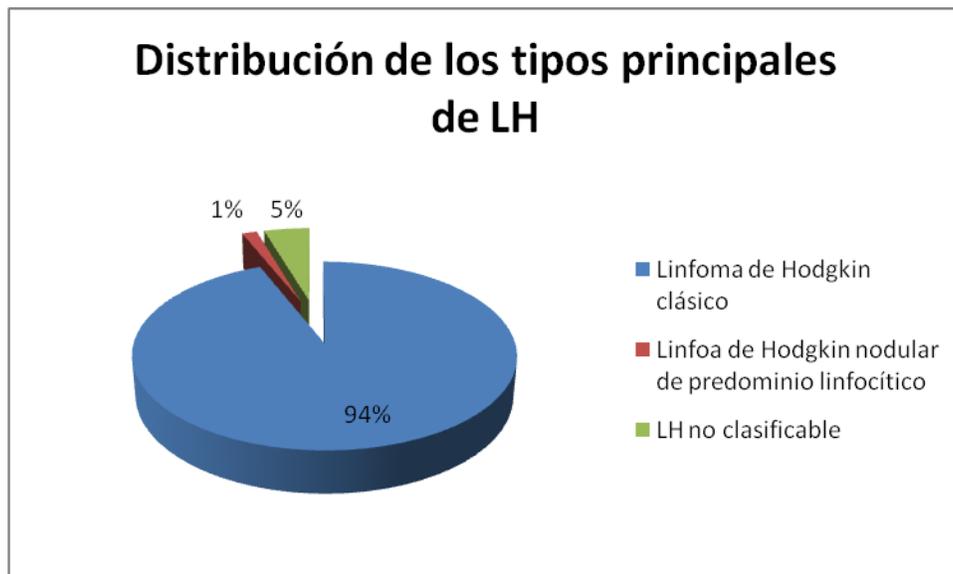
El diagnóstico y la clasificación histopatológicos se realizaron por medio de estudio de material biológico obtenido de biopsia de ganglio cervical (93.9%), masa mediastinal (4.6%) y médula ósea (1.5%). Se observó una frecuencia del 1.5% de linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (LHNPL) y 93.9% de linfoma de Hodgkin clásico (LHC), éste último dividiéndose a su vez en los subtipos histopatológicos de esclerosis nodular (LHC EN) (58.5%), celularidad mixta (LHC CM) (29.2%), y de disminución linfocitaria (LHC DL) (6.2%). No se encontraron pacientes con el subtipo histopatológico rico en linfocitos de linfoma de Hodgkin clásico (LHC RL)

en este estudio. Además no se pudo clasificar al LH en alguna de las dos categorías principales en 3 pacientes (4.6%), debido a la falta de material biológico suficiente para tal efecto.

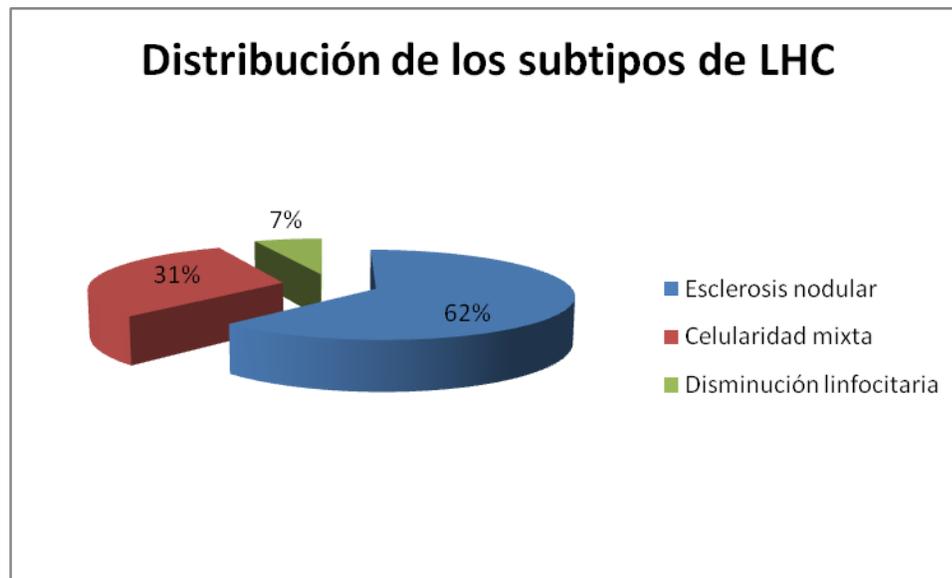
Tabla No. 7 Distribución de los tipos de Linfoma de Hodgkin estudiados.

| Clasificación | Frecuencia | Porcentaje |
|--|-------------------|-------------------|
| Linfoma de Hodgkin clásico | 61 | 93.9 |
| Esclerosis nodular | 38 | 58.5 |
| Celularidad mixta | 19 | 29.2 |
| Disminución linfocitaria | 4 | 6.2 |
| Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocitario | 1 | 1.5 |
| Linfoma de Hodgkin no clasificado | 3 | 4.6 |
| Total | 65 | 100.0 |

Gráfica No. 4. Distribución de los tipos principales de LH



Gráfica No. 5 Distribución de los subtipos de LHC



Se realizó inmunohistoquímica (IHQ) del material histopatológico en 55 pacientes del estudio (84.6%). El inmunofenotipo de las células neoplásicas en el paciente con LHNPL fue: CD30-, CD 15-, CD45-, CD20+, CD3-, EMA-.

En el caso de los pacientes con diagnóstico de LHC EN, se realizó IHQ en 33 de ellos (86.8%); se observó CD30 positivo en el 100% de los casos, CD15 positivo en el 63.3%, CD20 negativo en el 78.8%, CD3 negativo en el 96.9%, y EMA negativo en el 57.6%. La combinación más frecuente en este grupo fue: CD30+, CD15+, CD20- y CD3- (45.5%); y 5 pacientes reportaron positivo para EMA.

Tabla No. 8 Inmunofenotipo de las células neoplásicas en LHC EN.

| Inmunofenotipo | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------|------------|--------------|
| CD30+, CD15+, CD20-, CD3- | 15 | 45.5 |
| CD30+, CD15-, CD20-, CD3- | 11 | 33.4 |
| CD30+, CD15+, CD20+, CD3- | 5 | 15.1 |
| CD30+, CD15-, CD20+, CD3- | 1 | 3 |
| CD30+, CD15+ | 1 | 3 |
| Total | 33 | 100.0 |

De los pacientes con diagnóstico de LHC CM, el 78.9% cuenta con reporte de IHQ. En este grupo las frecuencias de los marcadores para las células malignas se reportó con CD30 positivo en el 100% de los casos, CD15 positivo en el 80%, CD20 positivo en el 53.4%, CD3 negativo en el 93.4%, y EMA negativo en el 86.7%. La combinación de inmunofenotipo predominante fue: CD30+, CD15+, CD20+, CD3- (46.7%); se reportó EMA positivo en 2 pacientes. Se realizó CD45 en 4 pacientes, resultando positivo solo en 1 paciente (con inmunofenotipo CD30+, CD15-, CD20-, CD3-); y también se realizó CD68 a dos pacientes, resultando negativo en ambos.

Tabla No. 9 Inmunofenotipo de las células neoplásicas en LHC CM.

| Inmunofenotipo | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| CD30+, CD15+, CD20+, CD3- | 7 | 46.7 |
| CD30+, CD15+, CD20-, CD3- | 4 | 26.7 |
| CD30+, CD15-, CD20-, CD3- | 2 | 13.4 |
| CD30+, CD15+, CD20-, CD3+ | 1 | 6.6 |
| CD30+, CD15-, CD20+, CD3- | 1 | 6.6 |
| Total | 15 | 100.0 |

Se realizó inmunohistoquímica a los 4 pacientes con diagnóstico de LHC DL (100%), el 100% reportó CD30 positivo, CD15 positivo el 75%, CD20 negativo en el 100%, y CD3 negativo el 100%.

Las combinaciones observadas fueron 3 de ellos (75%) con inmunofenotipo CD30+, CD15+, CD20- y CD3-; se reportó EMA negativo en el 100% de los casos.

Tabla No. 10 Inmunofenotipo de las células neoplásicas en LHC DL.

| Inmunofenotipo | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| CD30+, CD15+, CD20-, CD3- | 3 | 75 |
| CD30+, CD15-, CD20-, CD3- | 1 | 25 |
| Total | 4 | 100.0 |

Se revisó el material histopatológico disponible de los pacientes con diagnóstico de LHC DL. Del total de 4 biopsias del primario, en las que se realizó el diagnóstico de LH, se encontró que la mitad corresponden a la variante reticular del LHC DL.

Tabla No. Distribución de las variantes del subtipo LHC DL.

| Variante | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| Reticular | 2 | 50 |
| Fibrosis difusa | 1 | 25 |
| Mixta | 1 | 25 |

En la revisión del material bajo microscopía de luz, se pudo observar en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina (HE), que la cápsula de los ganglios linfáticos se encontraba engrosada persistentemente; así como la presencia de un material eosinófilo difuso, desorganizado, y no birrefringente, que da la impresión de fibrosis desordenada, que no forma nódulos, corroborado con tinción de Masson.

Además de se observó una cantidad variable de células malignas (RS o H) en sus variantes conocidas, sobre un entorno hipocelular, con predominio de linfocitos T en un 70% a 80%, y el restante (20 a 30%) de linfocitos B con tendencia a encontrarse agrupados, dando la impresión de nódulos residuales. Se observaron también algunas áreas en parche de necrosis coagulativa, con sitios de depoblación celular.

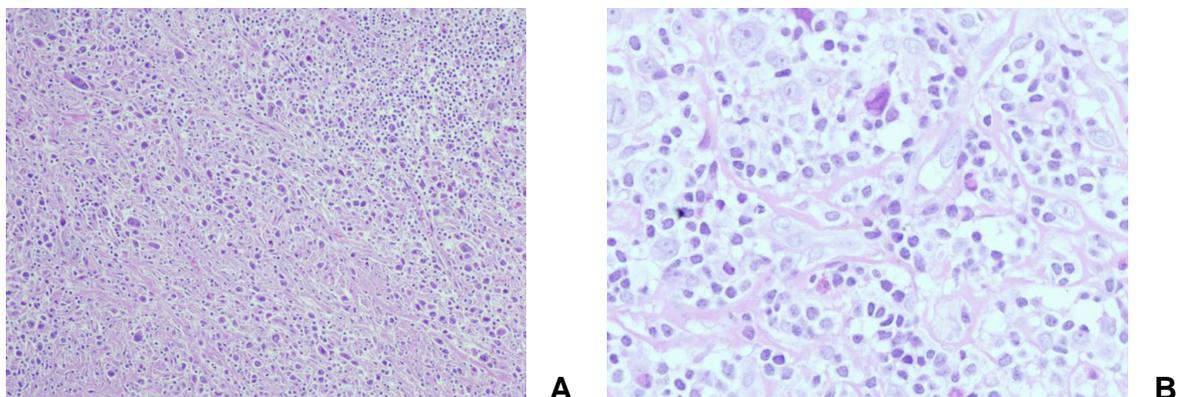


Figura No. 1. Biopsia B09-1529. Linfoma de Hodgkin clásico, tipo disminución linfocitaria. A) Corte teñido con HE con aumento de 10x en el que se observa material eosinófilo difuso desordenado no birrefringente, en un fondo hipocelular, con algunas variantes de las células de RS (grotescas, momificadas). B) La misma tinción con aumento de 40x. Se nota la presencia de células mononucleas grandes (H), y algunas células de RS momificadas.

Al observar las tinciones de inmunohistoquímica, se encontró que en el material disponible de las 4 biopsias, el 100% fue positivo para CD30 en las células de RS, mostrando ocasionalmente un patrón en puntillero paranuclear.

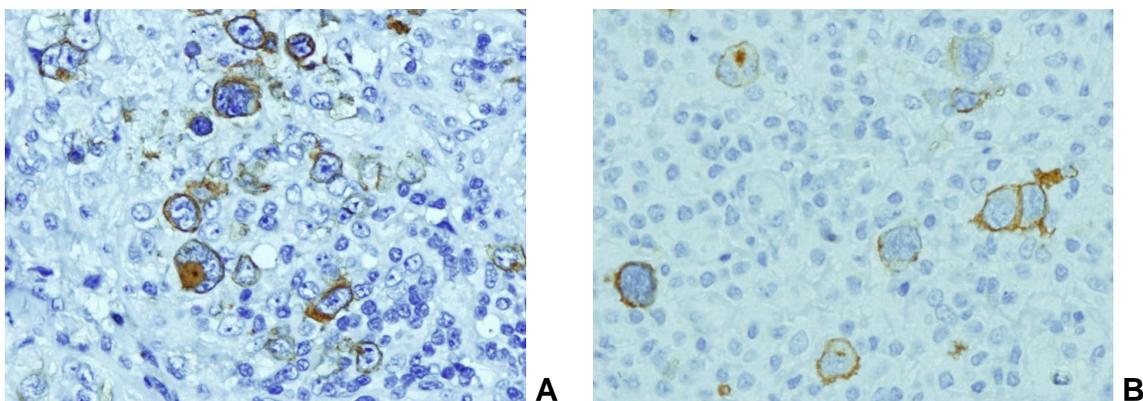


Figura No. 2. Linfoma de Hodgkin clásico, tipo disminución linfocitaria. A) Biopsia B03-881 y B) Biopsia B09-1529. En ambas, inmunohistoquímica para CD30 con aumento de 40x en la que se observa reacción positiva franca en las membranas de las células de RS y sus variantes.

Para las tinciones con CD15, se observó reacción positiva en el 75%, de los que fue débil en dos pacientes; y en un sujeto (25%) la reacción fue negativa.

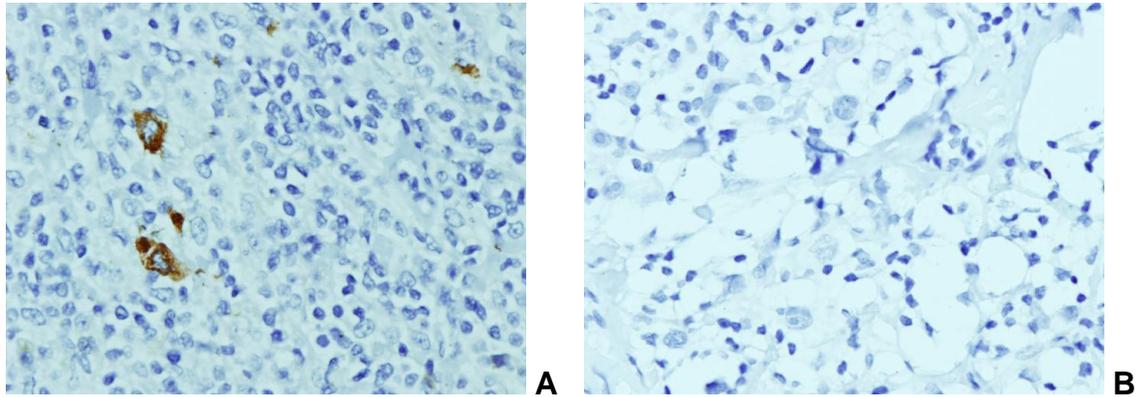


Figura No. 3. Linfoma de Hodgkin clásico, tipo disminución linfocitaria. A) Biopsia BO9-1529 con inmunohistoquímica para CD15 con aumento de 40x en la que se observa reacción positiva franca en el citoplasma de las células de RS y sus variantes. B) Biopsia B00-1506 con inmunohistoquímica negativa a CD15.

En las tinciones de inmunohistoquímica para CD3 y CD20, las células de RS fueron negativas en el 100%, y fue en estas tinciones, en las que se observó la predominancia de linfocitos T reactivos (CD3 positivos) en el entorno hipocelular y la tendencia a formar grupos observada en los linfocitos B reactivos (CD20 positivos).

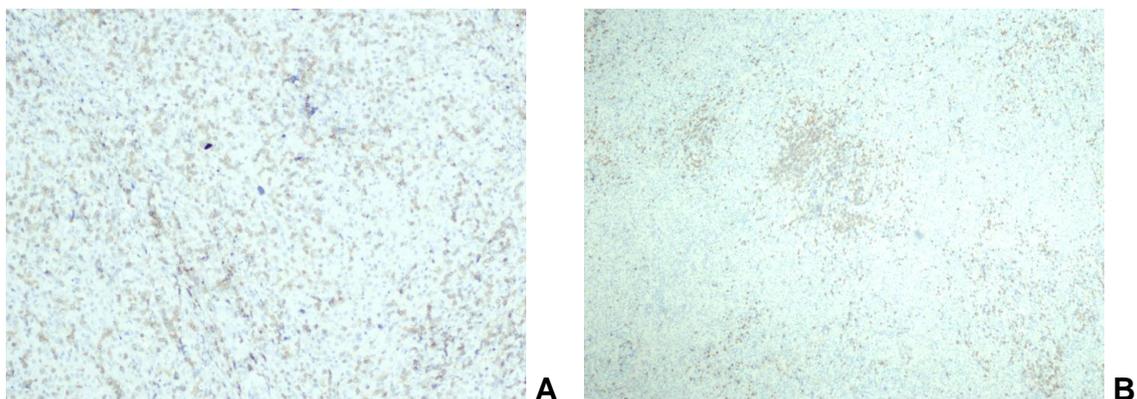


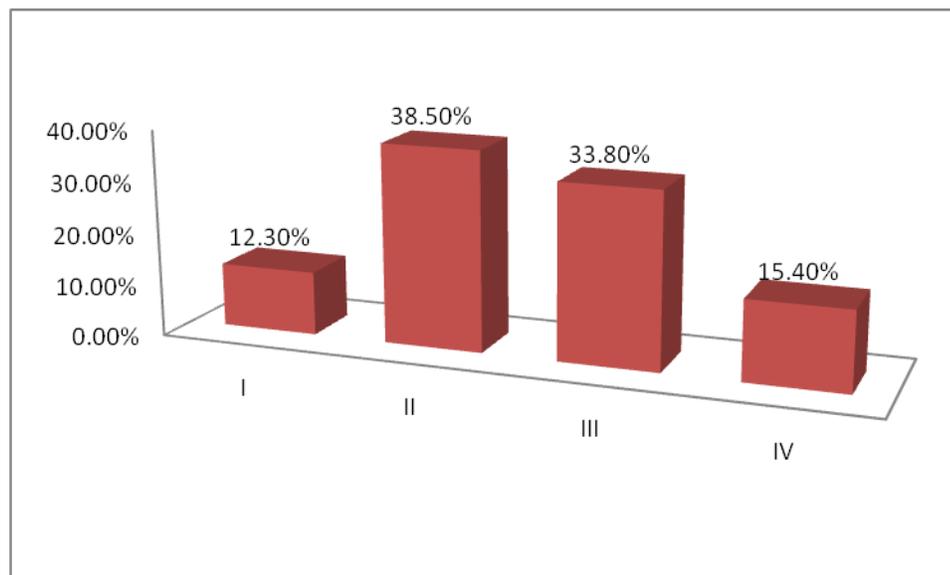
Figura No. 4. Linfoma de Hodgkin clásico, tipo disminución linfocitaria, Biopsia B09-1529. A) Inmunohistoquímica para CD3 con aumento de 10x en las que se observa en el reacción positiva en las células reactivas (linfocitos T) predominantes. B) Inmunohistoquímica para CD20 con reacción positiva en células reactivas (linfocitos B), notándose la tendencia agruparse. Las células de RS y sus variantes en ambos recuadros son negativas.

La mayoría de los pacientes al diagnóstico se encontraron en estadio II (38.5%), siguiendo en frecuencia el estadio III (33.8%), el IV (15.4%), y por último el estadio I (12.3%); revelando que cerca de la mitad de los pacientes (49.2%) fueron diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad (estadios III y IV).

Tabla No. 11 Estadios clínicos de LH al realizar el diagnóstico.

| Estadio | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------|-------------------|-------------------|
| I | 8 | 12.3 |
| II | 25 | 38.5 |
| III | 22 | 33.8 |
| IV | 10 | 15.4 |
| Total | 65 | 100.0 |

Gráfica No. 6. Frecuencia de Estadio clínico de presentación en pacientes con LH



Para la documentar la presencia de virus de Epstein-Barr (VEB) en los pacientes con LH del estudio, se realizó, tanto la detección de la proteína latente de membrana de VEB (LMP-1) en el material biológico utilizado para el diagnóstico; así como la de anticuerpos contra antígenos del VEB por serología. En total se realizó la determinación de LMP-1 en 53 pacientes (81.5%), y serología en 36 (55.4%).

Los resultados fueron el reporte de LMP-1 positivo en 46 de los 53 pacientes (86.8%), y serología con IgM contra VCA del VEB positiva en 3 pacientes (8.3%) e IgG contra VCA de VEB positiva en 22 pacientes (61.1%).

Tabla No. 12 Detección de Virus de Epstein-Barr por LMP-1.

| LMP-1 | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| Positivo | 46 | 86.8 |
| Negativo | 7 | 13.2 |
| Total | 53 | 100.0 |

Tabla No. 13 Detección de Virus de Epstein-Barr por serología con IgG.

| IgG contra VCA de EBV | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Positivo | 22 | 61.1 |
| Negativo | 14 | 38.9 |
| Total | 36 | 100.0 |

Tabla No. 14 Detección de Virus de Epstein-Barr por serología con IgM.

| IgM contra VCA de EBV | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Positivo | 3 | 8.3 |
| Negativo | 33 | 91.7 |
| Total | 36 | 100.0 |

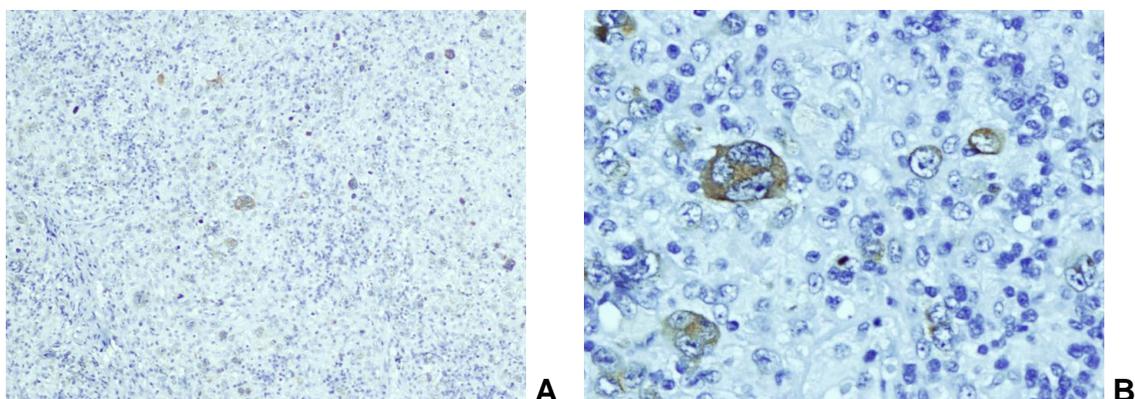


Figura No. 5. Linfoma de Hodgkin clásico, tipo disminución linfocitaria, Biopsia B03-881. A) Inmunohistoquímica para LMP-1 con aumento de 10x positiva en las células de RS y sus variantes. B) La misma tinción con aumento de 40x.

Comparando los resultados de las pruebas, se observó, que del total de pacientes con prueba positiva para LMP-1, en 25 (54.3%) también se realizó serología para determinar la presencia de antígenos contra el VEB, reportando positiva la presencia de IgM contra VCA del VEB en sólo en 2 de ellos (8%) e IgG en 17 (68%). En los pacientes en que el resultado de la determinación de LMP-1 fue negativo, se reportó IgM contra VCA del VEB positiva en 1 de ellos, y en los que no se realizó LMP-1, no se reportaron pruebas positivas. Del total de la muestra, en 4 pacientes (6.2%) no se realizó ninguna de las dos pruebas disponibles para la determinación de la presencia de VEB. En el paciente con LHNPL tanto la determinación de LMP-1, como la serología fueron negativas para la presencia de VEB; y para el resto de subtipos histopatológicos, los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla No. 15 Detección de VEB por subtipo histopatológico de LH.

| Subtipo histopatológico de LH | LMP-1 | | IgG VCA | |
|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | Positivo | Negativo | Positivo | Negativo |
| LHC EN | 29 | 2 | 12 | 7 |
| LHC CM | 13 | 2 | 8 | 2 |
| LHC DL | 2 | 2 | 1 | 3 |
| LHNPL | | 1 | | 1 |
| LH sin clasificar | 2 | | 1 | 1 |

Para el tratamiento del LH, se utilizaron principalmente 3 esquemas de fármacos quimioterapéuticos. El esquema más empleado fue la combinación ABVD/COP (53.1%), seguido en mismo orden de frecuencia por ABVD (23.4%) y VAMP (23.4%). Un paciente del estudio no recibió quimioterapia en el INP. La duración promedio de la quimioterapia en general fue de 5.03 ciclos \pm 1.06, con un mínimo de 2 y máximo de 6 ciclos.

Tabla No. 16 Esquemas de tratamiento utilizados para el manejo del LH.

| Esquemas de quimioterapia | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| ABVD/COP | 34 | 53.1 |
| ABVD | 15 | 23.4 |
| VAMP | 15 | 23.4 |
| Total | 64 | 100.0 |

Para el esquema ABVD/COP la duración promedio fue 5.8 ciclos, en un rango de 3 a 6 ciclos; dos pacientes recibieron menos de 2 ciclos que este esquema debido, el primero, a abandono del tratamiento, y el segundo, porque el paciente al momento de realizar el estudio no había concluido su tratamiento. La duración promedio del tratamiento con esquema ABVD fue 4.2 ciclos, en un rango de 2 a 6 ciclos; de éstos, 1 paciente recibió un tratamiento con duración menor a 4 ciclos, debido a que el resto fue administrado en otra institución; la mayoría de los pacientes en los que se administraron más de 4 ciclos, el tratamiento se llevó a cabo antes del año 2003, notándose que la duración más frecuente a partir del año 2003 fue de 4 ciclos.

Para el caso de los pacientes que recibieron esquema de tratamiento con VAMP, la totalidad completaron 4 ciclos de esquema quimioterapéutico. Excluyendo al paciente que no recibió quimioterapia en el Instituto, otros 5 pacientes (7.7%) no completaron esquema, todos ellos a causa de abandono del mismo.

Tabla No. 17 Duración de la quimioterapia por grupo.

| Esquema de quimioterapia | Duración de la quimioterapia (ciclos) | | | | | Total |
|--------------------------|---------------------------------------|---|----|---|----|-------|
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| ABVD | 1 | | 10 | 2 | 2 | 15 |
| VAMP | | | 15 | | | 15 |
| ABVD/COP | | 1 | 1 | 1 | 31 | 34 |

Del total de pacientes, 62 (95.4%) recibieron radioterapia; de los cuales, 33 (53.2%) recibieron radioterapia dirigida a campo en región supradiaphragmática, 27 (43.6%) a regiones supra e infradiaphragmática y sólo 2 (3.2%) en región infradiaphragmática. La dosis de radioterapia fue en promedio de 30.98 Gy \pm 10.91; en un rango de 15 a 43.2 Gy y siendo la moda que recibieran 21.6 Gy de radiación.

Tabla No. 18 Regiones comprometidas a las que se aplico radioterapia.

| Región comprometida | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------|------------|--------------|
| Supradiaphragmática | 33 | 53.2 |
| Supra e infradiaphragmática | 27 | 43.6 |
| Infradiaphragmática | 2 | 3.2 |
| Total | 62 | 100.0 |

Durante el tratamiento y al finalizar el mismo se debe evaluar la respuesta clínica al tratamiento, la respuesta inicial se evalúa posterior a que el paciente ha recibido cerca del 50% del tratamiento y previo a la administración de radioterapia; y la respuesta final, como lo indica su nombre, al concluir el tratamiento. En el estudio, se evaluó la respuesta inicial en 62 pacientes (95.4%), el resto corresponden al paciente que no llevó el tratamiento en el instituto, y 2 sujetos que abandonaron el tratamiento en sus fases iniciales. En general la respuesta inicial al tratamiento fue favorable,

reportando respuesta completa en el 83.9% de los pacientes, enfermedad estable en el 16.1%, y ningún paciente presentó progresión de la enfermedad en esta etapa.

Tabla No. 19 Resultados de la evaluación inicial del tratamiento.

| Evaluación inicial | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| Respuesta completa | 52 | 83.9 |
| Enfermedad estable | 10 | 16.1 |
| Total | 62 | 100.0 |

La respuesta final al tratamiento, se evaluó en un número menor de pacientes, en 58 (93.5%) de los 62 pacientes a los que se les evaluó la respuesta inicial, esto, debido a que 1 paciente acudió a otra institución para llevar el resto del tratamiento, 2 pacientes abandonaron seguimiento antes de evaluar la respuesta final y 1 paciente al momento del estudio no había completado su tratamiento. En general continúa la tendencia de presentar una respuesta clínica favorable, 56 pacientes (96.6%) presentaron respuesta completa, concluyendo el tratamiento y entrando a vigilancia, 2 pacientes (3.4%) presentaron progresión de la enfermedad, y ninguno tuvo enfermedad estable.

Tabla No. 20 Resultados de la evaluación final del tratamiento.

| Evaluación final | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Respuesta completa | 56 | 96.6 |
| Progresión de la enfermedad | 2 | 3.4 |
| Total | 58 | 100.0 |

De la revisión de los expedientes clínicos físicos, se observó que la toxicidad por quimioterapia más frecuente fue la hematológica (anemia, neutropenia y

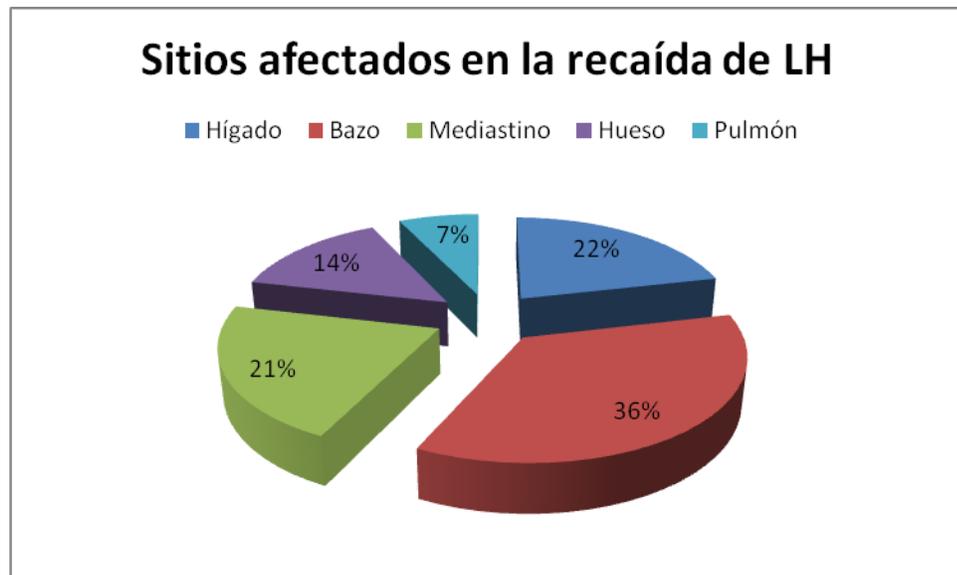
trombocitopenia), en 48 pacientes, seguida por la afección de mucosas, en 7 pacientes. La toxicidad asociada al uso de radioterapia se describe a detalle en la siguiente tabla.

Tabla No. 21 Toxicidad asociada al uso de radioterapia.

| Toxicidad por radioterapia | Frecuencia | Porcentaje |
|--|-------------------|-------------------|
| Tiroiditis | 16 | 25.8 |
| Segunda neoplasia (Cáncer de Tiroides) | 1 | 1.6 |
| No presentaron toxicidad | 45 | 72.6 |
| Total | 62 | 100.0 |

Dentro del estudio se observó que 8 pacientes (13.8%) presentaron recaída posterior a haber entrado en vigilancia. El tiempo transcurrido desde el inicio de vigilancia, hasta la recaída fue en promedio fue 12.66 meses \pm 9.3, con mínimo de 5 y máximo de 29 meses. Los sitios comprometidos en la recaída más frecuentes fueron, en orden de frecuencia: bazo, hígado, mediastino, hueso y pulmón.

Gráfica No. 7 Sitios afectados en la recaída de LH.



El principal esquema de tratamiento quimioterapéutico que recibieron los pacientes, fue con CCNU, con una duración promedio de 4.4 ciclos. La respuesta al tratamiento para la recaída fue satisfactoria, obteniendo respuesta completa en 6 pacientes (75%), progresión de la enfermedad en 1 (12.5%), y no se evaluó en 1 paciente debido al fallecimiento de éste cuando se encontraba todavía bajo tratamiento para la recaída.

Tabla No. 22 Evaluación final del tratamiento para la recaída de LH.

| Evaluación final | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Respuesta completa | 6 | 75 |
| Progresión de la enfermedad | 1 | 12.5 |
| No evaluada | 1 | 12.5 |

De los 6 pacientes que obtuvieron respuesta completa, 2 fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) tras iniciar la segunda vigilancia, 2 presentaron una segunda recaída, a los 4 y 9 meses de la segunda vigilancia, recibieron quimioterapia con CDDP+VP16+PDN por 6 ciclos y se sometieron al final del tratamiento a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para consolidación.

El estado actual de los pacientes se resume en la siguiente tabla.

Tabla No. Estado actual de los pacientes.

| Estado actual | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| Vivo sin enfermedad | 55 | 84.6 |
| Abandono con enfermedad | 6 | 9.2 |
| Vivo con enfermedad localizada | 2 | 3.1 |
| Muerto con enfermedad | 1 | 1.5 |
| Abandono sin enfermedad | 1 | 1.5 |
| Total | 65 | 100.0 |

VIII. DISCUSIÓN

Se encontró una distribución de los principales tipos de LH similar a lo reportado en la literatura, siendo más frecuente la presentación del LHC sobre el LHNPL en nuestros pacientes. Sin embargo, los resultados arrojan, que contamos con una incidencia menor del último, LHNPL (1.5% comparado con el 5% que se observa en los países industrializados^{1, 8, 34} y el 3% reportado por Chabay et. al. en su estudio con 176 pacientes pediátricos de origen sudamericano (Brasil y Argentina).³⁵

Encontramos además una muy importante predominancia del sexo masculino (81.5%), que nos da una razón hombre:mujer de 4.4:1, lo que muestra que nuestra población se comportó de igual manera a lo reportado en otras series de pacientes pediátricos mexicanos.⁵ Como era de esperarse la gran mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento para LH en el INP procedían del Estado de México y del Distrito Federal, y al ser nuestra institución de concentración y que presta atención a población abierta, la gran mayoría de los pacientes del estudio pertenecen a familias de estrato socioeconómico bajo.

El cuadro clínico es congruente, respecto a la frecuencia con que se presentan la adenopatía no dolorosa y los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso); siendo los mismos, las características clínicas más frecuentes que llevan a la sospecha y posteriormente al diagnóstico de LH. Aunque, las asociaciones reportadas en la literatura como la existente entre adenopatías, masa mediastinal, síntomas constitucionales y el subtipo histopatológico de LHC EN, en nuestro estudio fue menor

(39.5% en LHC EN, 50% en LHC DL, 36.8% en LHC CM) que lo reportado en países industrializados^{8, 34}, a pesar de que éste fue el subtipo de LHC predominante en nuestra serie.

No se realizó diagnóstico incidental en ningún paciente, como se ha llegado a reportar en otros países, esto es, que no se llegó al diagnóstico de LH en pacientes asintomáticos a los que se les realizaba una revisión clínica de rutina. Situación que puede obedecer al nivel socioeconómico de los pacientes, y el acceso que se tiene en nuestro medio a los servicios de salud en general.

El diagnóstico de LH se realizó principalmente en biopsia de ganglio linfático, en 3 pacientes el material para el diagnóstico utilizado fue la biopsia de masa mediastinal y en un paciente primero se realizó diagnóstico en médula ósea y posteriormente se realizó estudio histopatológico de ganglio linfático. En casi la totalidad de los casos el material biológico fue suficiente para llegar al diagnóstico de la enfermedad y poder clasificarla de acuerdo con los lineamientos propuestos por la OMS en el 2008 para tal efecto. En tres pacientes el material no fue suficiente o no cumplía con las características para realizar su clasificación, por lo que se catalogaron como LH no clasificable.

En la serie de pacientes sudamericanos, los pacientes de procedentes de Brasil, al igual que en nuestro estudio, no reportaron casos de LHC RL, el LHC EN fue el subtipo de LHC predominante para población pediátrica y predominó el sexo masculino sobre el femenino; pero el promedio de edad para pacientes pediátricos reportado en este estudio fue mayor al nuestro, a diferencia de los pacientes procedentes de Argentina, en los que el promedio de edad al diagnóstico fue menor al nuestro.

En países industrializados, existe controversia con respecto a la asociación de VEB con LH. Existen reportes de series de pacientes adultos de origen latino/hispano, en la que la asociación de LH con VEB llega a fracciones cercanas al 100%,^{19, 21} a diferencia de lo descrito para los países industrializados, en donde se reporta esta asociación en cerca de la tercera parte de los pacientes^{8, 34}. En pacientes pediátricos se ha sugerido también, que existe una asociación mayor entre el LH y el VEB³⁵.

Comparando nuevamente nuestro grupo de pacientes con los de las series de pacientes pediátricos de origen sudamericano, ellos reportan la presencia del VEB en cerca de la mitad de los pacientes estudiados (54% y 48%). En nuestros pacientes esta asociación es aún mayor, encontrando el 86.8% de positividad a la detección de antígenos del VEB en las células neoplásicas o de RS por medio de inmunohistoquímica para LMP-1. No se tuvo acceso a la detección del RNA codificado de VEB por medio de técnicas de hibridación in situ (EBERs), que se ha reportado en la literatura muestra una mayor sensibilidad para la detección del VEB y que fue utilizada en la serie de Sudamérica. Aún así el porcentaje de pacientes que resultaron con prueba positiva para la detección de VEB es muy importante y se acerca a lo reportado para países en vías de desarrollo, y aquí en México, mediante la detección de la proteína LMP-1 del VEB.^{11, 19, 21}

De la revisión del material disponible en el servicio de Patología del INP, para el subtipo de LHC DL, se confirmó en la totalidad de los casos que se trataba de dicho subtipo histopatológico, alcanzando una concordancia interobservador del 100%. Además se pudo determinar en todos ellos la variante del subtipo de LHC DL, que no se había registrado previamente, en base a las características y condiciones que deben

estar presentes en el tejido estudiado para tal efecto, como reporta la literatura. Se pudo observar que el 50% de los pacientes corresponden a la variante reticular del LHC DL, el 25% a la variante fibrosis difusa, y en el 25% restante, coexisten las dos variantes en un mismo paciente, hallazgo que es sabido puede ocurrir en algunos casos. Aunque la variedad histológica de este subtipo de LHC no interfiere en el manejo o pronóstico de los pacientes, poco se sabe acerca de ello en nuestro medio, por lo que sería de gran utilidad profundizar más en este aspecto de la clasificación histopatológica del LH. Además durante el estudio se tuvo la oportunidad de corroborar los hallazgos de inmunohistoquímica, que tanta importancia y uso han ganado en el LH, desde su introducción. En lo que se refiere al subtipo histopatológico de LHC DL, se pudieron descartar las principales entidades que dificultan el diagnóstico correcto de LH, al asegurarse que las células malignas presentes en los cortes, no expresaban marcadores típicos de otras neoplasias linfoides con las que se debe hacer el diferencial. En el 100% de los casos de LHC DL se demostró reactividad para CD30 en las células malignas, hallazgo apoyado por la literatura internacional⁸ Además de que las células de RS clásicas y sus variantes observadas, fueron negativas tanto para el antígeno común leucocitario (CD45), como para el antígeno epitelial de membrana (EMA), con lo que se descartan otros tipos de LNH (como el linfoma anaplásico de células grandes). Y al observar la configuración estructural de los cortes revisados, en los que se documentó la presencia de un material eosinófilo desorganizado no birrefringente y un entorno predominantemente hipocelular, se llegó al diagnóstico certero. Se diferencian estos casos del subtipo de LHC EN grado II o con disminución

linfocítica, porque no se encuentran en ellos, las bandas de colágena características que forman nódulos ni están presentes las células de RS en su variante lacunar.

Se observó una variabilidad en la reactividad de las células de RS contra el antígeno CD15, en un paciente del estudio la reacción fue negativa y en otros fue una reactividad positiva débil, a diferencia de la reactividad franca consistente para los otros marcadores. Esto se ha reportado puede obedecer al método de fijación del tejido, pero además a la clona del antígeno utilizada para la inmunohistoquímica. En el INP se utiliza el antígeno anti-CD15 humano monoclonal de ratón CD3D-1 de DakoCytomation, que en su inserto indica que en LH tiene reacción positiva para el 100% de los casos de LHC EN en los que se probó, para LHC CM cercana al 90% y para LHC DL del 66.7%.

Los protocolos de tratamiento para los pacientes con LH muestran una consistencia en el manejo de los pacientes en el INP. Se utilizan diferentes esquemas o combinaciones de agentes quimioterapéuticos en base a las condiciones clínicas de cada paciente, que se traducen en el estadio clínico, siendo menor la duración y la intensidad de quimioterapia para los pacientes con estadios tempranos, y mayor para aquellos con estadios tardíos, al igual que se utiliza una mayor cantidad de fármacos quimioterapéuticos. También lo que se observó en el estudio que una fracción muy importante de pacientes reciben radioterapia, esto basado en los hallazgos de enfermedad residual, o los sitios de infiltración primaria detectados al diagnóstico y que persisten, aunque en menor grado, al realizar la evaluación inicial del tratamiento.

Las complicaciones o efectos adversos más importantes esperados por el tratamiento, fueron la toxicidad hematológica, para la quimioterapia, y la tiroiditis pos-radiación para los pacientes que recibieron radioterapia dirigida a cuello.

En general, gracias a los esquemas de tratamiento más agresivos para los estadios tardíos de LH, la respuesta clínica final fue satisfactoria, con una frecuencia del 83.8% de respuesta completa una vez terminado el tratamiento de LH. Un porcentaje de recaída importante del 15.4% de los pacientes, quienes alcanzaron nuevamente la respuesta completa en el 75% de los casos.

Los pacientes que al concluir tratamiento presentaron progresión de la enfermedad (2), son 1 del sexo masculino de 5 años de edad y 1 del sexo femenino de 14 años de edad, ambos procedentes de estrato socioeconómico bajo, con cuadro clínico caracterizado por la presencia de síntomas B en ausencia de adenopatía cervical, con evolución de entre 2 y 4 meses, en estadios tardíos del subtipo histopatológico LHC EN, con detección de VEB positiva por inmunohistoquímica, ambos recibieron quimioterapia con esquema ABVD/COP por 6 ciclos y radioterapia supra e infradiafragmática, el paciente con estadio IV al diagnóstico reportó enfermedad estable en la evaluación inicial, mientras que la otra paciente había reportado respuesta completa. Los sitios de progresión fueron pulmón, hígado y médula ósea, y médula ósea y bazo respectivamente. La paciente del sexo femenino entró en vigilancia posterior a recibir un segundo esquema de quimioterapia con CCNU por 4 ciclos, encontrándose al momento de realizar el estudio en su mes 39 de vigilancia; mientras que el paciente del sexo masculino presentó enfermedad refractaria, recibió 2 ciclos de CCNU, y posteriormente 5 ciclos de CCDP y 1 ciclo de

ICE, sin embargo presentó mayor infiltración a pulmón y afectó SNC, no llegando a completar tratamiento por haber presentado choque cardiogénico y finalmente el deceso. La mortalidad encontrada en nuestro estudio es muy baja, sólo 1 paciente (1.5%) de la serie falleció a consecuencia directa de la recaída de la enfermedad.

IX. CONCLUSIONES

El LH es una enfermedad neoplásica de gran importancia en nuestro medio, ya que su detección temprana y tratamiento oportunos, se traducen en mayores tasas de curación mayores a las que encontraríamos si se dejara que la enfermedad continuara con su curso natural. Por medio de este estudio pudimos corroborar la frecuencia con que se presenta esta enfermedad en la experiencia del INP, encontrando un total de 65 pacientes con diagnóstico de LH. Todavía son pocos los pacientes que reciben atención médica debido a esta enfermedad, reflejado en el número de pacientes que se incluyeron en el estudio. Pero no por ello, no debemos tener en mente la sospecha clínica cuando se nos presente un paciente con sintomatología sugerente del diagnóstico, a nuestra práctica médica.

Se encontró en nuestra población una distribución similar a lo reportado previamente para nuestro medio. Destaca que el subtipo de LHC DL se presentó con una frecuencia discretamente mayor a lo que se reporta en la bibliografía, siendo éste mayor al LHNPL y cabe señalar que no se reportaron casos de LHC RL. El cuadro clínico es congruente respecto a la frecuencia con que se presenta la adenopatía no dolorosa y los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso); pero se encontró una asociación menor entre el subtipo LHC EN y el hallazgo de masa mediastinal (39.5%), en LHC CM fue del 36.8%, en LHC DL se encontró en el 50%, y en los pacientes con LHC no clasificable en el 100% de los casos. Existe una fuerte asociación con el VEB como se documenta en la literatura para los países en vías de desarrollo.

Con el apoyo actual en los estudios de imagen no invasivos, se ha logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes, toda vez, que no se retrasa ahora el inicio del tratamiento, y se tienen las herramientas necesarias para la atención de estos pacientes, con las restricciones inherentes a nuestro medio y a la población a la que el INP presta atención médica.

Las limitaciones del estudio incluyen, principalmente el número de pacientes y el seguimiento a corto plazo de los mismos, sería adecuado ampliar el número de sujetos, añadiendo a la base de datos generada por este estudio, los nuevos casos que se diagnostiquen con LH en lo subsecuente, así como incrementar el periodo de seguimiento para los pacientes que ya se incluyeron en este estudio, algunos de los cuáles todavía se encuentran en vigilancia por el servicio de Oncología del INP. Esto ayudaría a dar un mayor entendimiento del comportamiento de la enfermedad en pacientes pediátricos de nuestro medio, al mismo tiempo que permitiría generar datos más confiables, y reportar situaciones que debido al periodo inicial de seguimiento no se han reportado hasta este momento, como lo serían las asociadas a toxicidad por quimio o radioterapia.

X. ANEXOS

ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Unfoma de Hodgkin: experiencia de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría

Formato de Recolección de datos.

Hoja No. 1

DATOS GENERALES

Iniciales:

No. de expediente:

Fecha de nacimiento:

CARACTERISTICAS SOCIDEMOGRAFICAS

Edad: Género: Masculino Femenino Procedencia:

Estado Socio económico: Bajo Medio Alto

CUADRO CLINICO Evolución:

| Signos y síntomas | Si | No |
|---------------------|----|----|
| Asintomática | | |
| Fiebre | | |
| Sudoración Nocturna | | |
| Pérdida de peso | | |
| Los no productiva | | |
| Disco | | |
| Adenopatía | | |
| Hepatomegalia | | |
| Esplenomegalia | | |
| Masa mediastinal | | |

| Estadio Clínico | I | II | III | IV |
|-----------------|---|----|-----|----|
| | | | | |

Exámenes de Laboratorio:

| | | |
|----------------------------|--|----------------------------|
| Hemoglobina | | g/dl |
| Plaquetas | | Celx 10 ⁹ /L |
| Leucocitos | | Celx 10 ⁹ /L |
| Dil | | 10 ⁹ /L |
| Albumina | | g/dL |
| Velocidad de sedimentación | | mm/hr |

Sitio de adenopatía:

Cervical Supraclavicular Axilar
Otro Sitio

Alteraciones de la coagulación:

Purpura Petequias Equimosis
Coagulación Intravascular
Prolongación de TP Prolongación de TTP
No presentó

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO:

Fecha de reporte:

Sitio de la biopsia: Ganglio linfático Médula ósea Hígado Bazo Otro

Histoarquitectura: Totalmente perdida Parcialmente perdida Nodular

Entorno: Linfocitos T Linfocitos B Células plasmáticas
Eosinófilos Histiocitos

Fibrosis: Si No

Célula de Reed-Sternberg: Clásica Lacunar Uninucleada Multinucleada
Grotosca

Inmunohistoquímica: No se realizó

| | CD30 | CD15 | CD45 | CD20 | CD3 | CD68 | EMA | PAX5dlm |
|----------|------|------|------|------|-----|------|-----|---------|
| Positivo | | | | | | | | |
| Negativo | | | | | | | | |

Subtipo Histopatológico:

LHC EN LHC CM LHC RL LHC DL LHNPL

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
Unfoma de Hodgkin: experiencia de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría

Formato de Recolección de datos.

Hoja No. 2

INFECCION POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Detección de VEB en estudio Histopatológico

| | Positivo | Negativo |
|-------|----------|----------|
| LMP-1 | | |
| EBER | | |

Detección de VEB por serología

| | Positivo | Negativo |
|-----|----------|----------|
| IgG | | |
| IgM | | |

TRATAMIENTO Y RESPUESTA CLÍNICA

Quimioterapia: COP ABVD Otro esquema _____

Duración de quimioterapia: _____

Radioterapia: Cuello Mediastino Abdomen Otra región |
 No recibió | **Dosis de radioterapia:** _____

| Respuesta clínica | Respuesta completa | Enfermedad estable | Progresión de la enfermedad |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| Tratamiento inicial | | | |
| Tratamiento final | | | |

Toxicidad por quimioterapia:

Alopecia _____ Anemia _____
 Leucopenia _____ Trombocitopenia _____
 Mucositis _____ Neuropatía _____
 Segunda neoplasia No presentó _____

Toxicidad por radioterapia:

Segunda neoplasia _____
 Fibrosis en pericardio _____
 Hipolipidismo _____ No presentó

Estado actual:

Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad localizada
 Vivo con enfermedad diseminada
 Muerto con enfermedad Muerto sin enfermedad
 Abandono sin enfermedad Abandono con enfermedad

Subtipo Histopatológico en la revisión del material histopatológico disponible:

LHC EN LHC CM _____ LHC RL LHC DL LHNPL
 Otro diagnóstico Especificar: _____

Observaciones a la revisión:

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Schnitzer B. Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 747–768.
2. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and, End Results Program. Stat Fact Sheet. Cancer Statistics. 2005.
3. Rivera-Luna R y cols. A survey of 4,076 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single Institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53(12): 598-605.
4. Rivera-Luna R y cols. Frecuencia de Neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional De Pediatría. *Ver Inst Nal Cancerol* 1995; 41: 9-13.
5. Mejía-Aranguré J. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. *Rev Med IMSS* 2005; 43 (1): 25-37.
6. Bazzeh F et al. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988–2005: an analysis of 21 734 cases. *Leukemia & Lymphoma* 2010; 51(12): 2198–2207.
7. Grogg KL et al. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol* 2007; 60(12): 1365–1372.
8. Mills, Stacey E. Sternberg's Diagnostic surgical Pathology (2001) Cuarta edición, Estados Unidos. Lyppincott Williams & Wilkins. Pp 796-804.
9. Gupta J. Primary Hodgkin's Disease of Bone Marrow. *JACM* 2002; 3: 395-396.

10. Olaya VA y cols. Infiltración a médula ósea en enfermedad de Hodgkin. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 2000; 46 (4).
11. Engert et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010; 21(5): v168–v171.
12. Poppema S. Hodgkin's Disease in Childhood. Histopathologic Classification in Relation to Age and Sex. Cancer 1980; 45: 1443-1447.
13. Barros MHM. Disease patterns in pediatric classical Hodgkin lymphoma: a report from a developing area in Brazil. Hematol Oncol 2011; n/a: n/a. Wiley Online Library. DOI: 10.1002/hon.984.
14. Crowther D. & Lister TA. The Cotswolds report on the investigation and staging of Hodgkin's disease. Br. J. Cancer 1990; 62: 551-552.
15. Eberle FC et al. Histopathology of Hodgkin's Lymphoma. Cancer J 2009; 15: 129–137.
16. Quero-Hernández A y cols. Tratamiento de niños con enfermedad de Hodgkin usando el esquema COP-AVBD. Rev Mex Pediatr 2009; 76(4): 165-169.
17. Hsi ED. Hemaopathology, a volume in the series Foundations in diagnostic Pathology (2007). Primera edición, Estados Unidos. Churchill Livingstone-Elsevier.
18. Poppema S et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al, editors. WHO classifications of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon, France: IARC Press; 2008. p. 323–325.

19. Zarate-Osorno A. Hodgkin's disease in Mexico. Prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. *Cancer* 1995; 75(6): 1360-6.
20. Jaffe, S et al. *Hematopathology: Expert Consult* (2010). Primera Edición. Estados Unidos. Elsevier. pp 345-364.
21. Quintanilla-Martínez L. Association of Epstein-Barr virus latent membrane protein and Hodgkin's disease in Mexico. *Mod Pathol*. 1995 Aug; 8(6): 675-9.
22. Dinand V. Current strategies in the management of pediatric Hodgkin's lymphoma. *Indian J Med Paed Oncol* 2008; 29: 27–38.
23. Brennan et al. Comparison of whole body MRI and CT for the staging of lymphoma. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 711–716.
24. Abramson SJ, Price AP. Imaging in pediatric lymphomas. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 313–338.
25. Hudson M. Pediatric Hodgkin's Therapy: Time for a Paradigm Shift. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(18): 3755-3757
26. Preetpaul et al. Osseous Involvement in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Indian J Pediatr* 2010; 77(5): 565-566.
27. Kalra et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma Presenting With Pulmonary Nodules and Leukemoid Reaction. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 193–195.
28. Bhatia S, Robison L, Oberlin O, et al: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 745-751.
29. Weiss LM. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. *Curr Oncol Rep* 2000; 2(2): 199–204.

30. Steidl C et al. Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 362:2135-2136.
31. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506–14.
32. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. *Radiol Clin N Am* 2008; 46: 175–198.
33. Rademaker J. Hodgkin's disease and Non Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin N Am* 2007; 45: 69-83.
34. Chabay, PA et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma in 2 South American Series: A Distinctive Epidemiologic Pattern and Lack of Association of Epstein-Barr Virus With Clinical Outcome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 285-291.
35. Klimm, B et al. Lymphocyte-Depleted Classical Hodgkin's Lymphoma: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 10.1200/JCO.2011.36.4703.