

11237
2ej
30

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia



EL COBRE SERICO EN LA
ENFERMEDAD DE HODGKIN



Jorge Chi Chan

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P R E S E N T A
DR. JORGE CHI CHAN

MEXICO, D. F.

1980

FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

	Páginas
I. INTRODUCCION	1 - 2
II. ANTECEDENTES	3 - 12
III. MATERIAL	13
IV. METODO	14 - 18
V. RESULTADOS	19 - 47
VI. DISCUSION	48 - 54
VII. RESUMEN	55
VIII. BIBLIOGRAFIA	56 - 59

I N T R O D U C C I O N

Estudios previos han indicado correlación entre los niveles del Cobre en suero y actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Hodgkin, leucemias y linfomas malignos no Hodgkin (8, 24, 9, 10, 12, 18).

En estos estudios se ha reportado que los valores de Cobre sérico son útiles en la evaluación a) del proceso de la enfermedad b) en la respuesta del tratamiento.

Dado que se sabe que otros factores afectan los niveles del Cobre sérico, incluyendo estados fisiológicos tales como el embarazo, no había bases para considerar a los niveles del Cobre en suero una reacción específica en los linfomas; con una mejor definición de los factores involucrados, se presentaron indicios de que el Cobre sérico podía proveer un índice útil del grado de actividad tumoral, respuesta a la terapia y quizá pronóstico.

En general se ha observado que los niveles del Cobre en suero se encuentran elevados en la fase activa de esa enfermedad con regreso a niveles normales cuando hay respuesta satisfactoria a la terapia, respuestas inadecuadas o recaídas se acompañan de niveles altos o elevación de los mismos.

En muchos pacientes adultos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin el Cobre sérico está elevado al momento del diagnóstico y puede elevarse durante o después del tratamiento cuando ocurre la _ recaída; en un estudio de 241 adultos, una disminución del Cobre sérico a niveles normales pareció coincidir con el alcance de la remisión completa y sobre esta base, se sugirió que niveles del Cobre sérico normales fueran incluidos entre los criterios para aceptar _ remisión completa (26).

En cuanto a pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, ha habido pocos estudios al respecto (17) (25); estos trabajos sugieren que el Cobre sérico también es un índice sensible de actividad de la enfermedad en éstos pacientes sin embargo sólo un pequeño número de niños fueron probados y el número de muestras control fué pequeño.

Debido a la frecuencia aumentada de infecciones no específicas en los niños y a la escasez de valores normales de control, la interpretación del Cobre sérico en términos de estado de enfermedad no puede ser tan confiable para niños y adolescentes como para adultos; por otro lado, un trabajo reciente reporta que estos autores no encontraron al Cobre sérico como un indicador útil de actividad en los niños (29).

Por lo anterior y debido a que en nuestro medio no existen reportes sobre la correlación que pueda existir entre el Cobre sérico y la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias en pacientes en edad pediátrica, se planteó el presente trabajo con los siguientes objetivos:

- 1) Confirmar si existe relación entre actividad tumoral en la enfermedad de Hodgkin y la elevación de los niveles del Cobre en suero en los niños que asisten al Instituto Nacional de Pediatría-DIF.
- 2) Determinar si esta prueba puede utilizarse como método diagnóstico y pronóstico en el estudio y tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin en la población estudiada.
- 3) Investigar la utilidad de realizar niveles de Cobre sérico en pacientes con otras neoplasias no Hodgkin.
- 4) Estudiar los niveles de Cobre en sueros en un grupo de pacientes con patologías no neoplásicas.

ANTECEDENTES

A. METABOLISMO DEL COBRE.

Se conoce que el cobre es un constituyente normal de la sangre desde 1830 y actualmente se sabe que es esencial para muchos procesos metabólicos vitales. El suero humano contiene aproximadamente 100 μ g de Cobre por 100 ml de suero; se encuentra presente según lo reportado actualmente por los menos en dos fracciones: en ceruloplasmina (95% del Cobre sérico total) y en forma iónica (5% del Cobre sérico total) ligeramente unido a varias proteínas séricas y aminoácidos (1) (30).

Los requerimientos de adultos normales son alrededor de 2 mgs. de Cobre diariamente; éste se absorbe en la porción superior del intestino delgado, desconociéndose el mecanismo por el cual se regula. Al absorberse el Cobre está unido ligeramente a la fracción iónica principalmente en asociación con albumina. Se cree que ésta fracción constituya el modo como el Cobre pasa a los tejidos corporales, especialmente al hígado que es su sitio de almacenamiento.

Estudios con radioisótopos han sugerido que el 90% del Cobre ingerido puede ser transportado al hígado y aquí es incorporado a una proteína para formar la ceruloplasmina, que es liberada del hígado hacia el plasma sanguíneo (4).

La ceruloplasmina fué reconocida por Holmberg y Laurell (7) desde 1947 como la proteína que contiene más cobre en la sangre, desde esa fecha se han estudiado sus características químicas, físicas y enzimáticas. Electroforéticamente corresponde a una alfa dos glicoproteína en el hombre y se desconoce su papel fisiológico hasta el momento. Como enzima es capaz de oxidar un número de sustancias naturales y sintéticas incluyendo epinefrina, 5 hidroxitriptamina y ácido ascórbico.

Recientemente se ha estudiado el papel de la ceruloplasmina en la oxidación del Hierro; se ha considerado aún la posibilidad de cambiar el nombre de ceruloplasmina a hierrooxidasa.

Los niveles tisulares de Cobre varían ampliamente pero las concentraciones más altas están en hígado, riñón, corazón, cerebro y páncreas. El contenido corporal total de Cobre se ha estimado en un rango de 100 a 150 mg. con el 90% de él en músculo, hueso e hígado (1).

El Cobre se excreta principalmente por medio del sistema biliar. Cartwright y Wintrobe (4) estimaron que la pérdida diaria de Cobre del cuerpo humano a través de la bilis es del orden de 0.5 a 1.2 mg; además, ellos estiman que de 0.1 a 0.3 mgs. se excretan directamente a través de la pared intestinal y que de 0.01 a 0.06 mgs. aparecen en la orina. Sólo cantidades mínimas se pierden a través del sudor y en mujeres en periodos de lactancia se pierde 0.4 mgs. por día a través de la leche.

B. NIVELES DEL COBRE SÉRICO EN DIFERENTES CONDICIONES.

En general, el contenido de Cobre en el suero permanece constante; no aumenta después de la ingestión de alimentos ni disminuye durante periodos cortos de ayuno (27). Sin embargo se han notado alteraciones significativas del Cobre sérico asociadas con varios estados normales y patológicos.

La clásica descripción de Wilson en 1912 de la enfermedad que lleva su nombre fué la primera y quizá la condición patológica mejor conocida que envuelve un metabolismo anormal del Cobre consistente en hipocupremia, la cual se ha descrito en asociación con sólo otras dos condiciones: la nefrosis lipoidea (16) y ciertas disproteinemias de la infancia (6).

La hipercupremia se ha descrito más frecuentemente; así desde 1928 se notó que el Cobre sérico aumentaba durante el embarazo e infecciones agudas y crónicas. La hipercupremia también se encuentra asociada con la administración de estrógenos (3), hormonas tiroideas y pituitarias así como en enfermedades de la colágena (15), infarto del miocardio, anemias, cirrosis portal (22), después de cirugía, ictericia obstructiva (20) y algunas neoplasias malignas, tales como leucemias, linfomas y enfermedad de Hodgkin (11).

C. NIVELES DE COBRE SERICO EN LINFOMAS Y ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Los primeros reportes de elevación del Cobre en linfomas que aparecieron en la literatura pertenecen a Koch, Smith y Mc Neely en 1957 (14).

Pagliardi y Giangrandi en 1960 describieron cambios específicos del Cobre sérico en pacientes con enfermedad de Hodgkin, concluyendo que el nivel del Cobre en la sangre era un índice valioso de la actividad de la enfermedad aumentando durante la recaída y disminuyendo a valores normales durante la remisión. Estos autores notaron que los cambios en los niveles del Cobre a menudo precedían a otros hallazgos clínicos y de laboratorio y que una hipercupremia persistente era un signo desfavorable (19).

Jensen publicó resultados semejantes en 1964, reportando una correlación relativamente alta entre el nivel del Cobre sérico y los eventos clínicos de la enfermedad de Hodgkin. En su serie, una baja en el Cobre sérico fué a menudo el primer índice de remisión mientras que una elevación anormal era frecuentemente el primer signo de recaída (13).

En 1968 aparecen los primeros trabajos de Hrgovcic quien confirma las observaciones anteriores. En este estudio se revisaron 433

observaciones de Cobre séricos de 70 pacientes (37 niños y 33 adultos) con linfomas malignos o leucemias; este trabajo sugirió que la fase activa de la enfermedad está caracterizada por una marcada hipercupremía mientras que la fase inactiva se acompaña de Cobre séricos normales; sin embargo reporta que dos de los 28 _ pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin permanecieron dentro de límites normales a pesar de la enfermedad (10).

Warren y cols. en 64 pacientes a los que les midió el nivel de Cobre sérico por un período de 3 a 45 meses observó una estrecha relación entre el patrón de fluctuación y el pronóstico, por tanto la persistencia de un nivel de Cobre sérico de 150 μ g/100 ml o más alto sugirió fuertemente la presencia de actividad. Estos autores llaman la atención a que debe tenerse cuidado en la interpretación de los resultados ya que pueden cometerse errores si no se recuerda que hay otros factores tales como embarazo, administración de estrógenos o inflamación crónica que aumentan el Cobre Sérico. Así los niveles de Cobre constantemente elevados del grupo en estudio se debieron posiblemente a cambios inflamatorios crónicos debidos a radioterapia previa, sin embargo no debe excluirse la posibilidad de un bajo grado de progresión de la enfermedad y que dada la naturaleza de estos tumores se hace importante el seguir el progreso de los pacientes por un período prolongado si se quieren evitar conclusiones equivocadas (28).

Mortazavi y cols. estudiando además de la enfermedad de _ Hodgkin otros linfomas malignos, encontraron los mismos resultados y proponen esta prueba como un método para el manejo de pacientes con linfoma no Hodgkin (18).

En 1973 Hrgovic confirma los resultados de Mortazavi (9) haciendo además en otra publicación, un análisis del significado de los niveles de Cobre sérico en adultos con enfermedad de Hodgkin

y encuentra que hay una amplia variación de los valores individuales según se tratara de enfermos antes del tratamiento; bajo tratamiento con evidencia de enfermedad; bajo tratamiento con actividad de la enfermedad no determinada; bajo tratamiento sin evidencia de enfermedad, sin tratamiento y sin evidencia de enfermedad y recaída o enfermedad recurrente con o sin tratamiento de mantenimiento. Estos datos sugieren a los autores que la dispersión de los valores sea un reflejo de muchos factores, como grado de actividad, extensión de la enfermedad y particularmente volumen de tejido neoplásico, comportamiento clínico, presencia o ausencia de síntomas sistémicos, tipo histológico, efecto de la medicación, respuesta a la terapia, patrones individuales diferentes entre sujetos, infecciones o amenaza de recaída sin manifestaciones clínica (8).

Al revisar la literatura los valores normales del Cobre sérico son muy variables dependiendo del autor y de la metodología utilizada; así mismo los valores en Enfermedad de Hodgkin varían también según el estado, la clasificación histológica, extensión de la enfermedad, etc.

Así en 1973, Tessmer y cols. al estudiar un grupo de pacientes en edad pediátrica estableció rangos normales, enfatizando la validez de éstos en lo que se refiere a la edad señalando utilizar un factor de corrección por edad de $4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ por año, útil hasta los 20 años.

NIVELES DE COBRE SERICO EN INDIVIDUOS
NORMALES

<u>Grupo de edad</u> <u>años</u>	<u>Número</u>	<u>Promedio</u>	<u>+ 2 DS</u>
1-5	2	179	---
6-10	11	151	108-194
11-15	13	133	80-186
16-20	10	111	90-132
+ de 20	117	101	68-134

Tessmer agrupó a sus pacientes en 6 categorías clínicas: (1) antes del tratamiento; (2) con tratamiento y con evidencia de enfermedad; (3) con tratamiento desconociéndose la actividad; (4) con tratamiento y sin evidencia de enfermedad; (5) sin tratamiento y sin evidencia de enfermedad y (6) en recaída, observando que los promedios de los valores del Cobre sérico en cada categoría podían indicar una posible consecuencia de la terapia por una reducción gradual de la actividad del proceso y una elevación del Cobre en las recaídas. Sin embargo en cada categoría se obtuvieron valores diferentes a los esperados, así al analizar la categoría 6 (recaída) encontró valores muy bajos en unos pacientes que afectaron el valor del promedio siendo en éste grupo de $163 \mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ en vez de 206 si éstos no se hubieran tomado en cuenta. Otro aspecto fué la presencia de valores relativamente altos e inexplicados en ausencia de actividad de la enfermedad en las categorías 4 y 5, que se consideraron como una indicación de recaída clínica.

Cuando se analizó el Cobre con relación al estadio se vió que la relación más clara ocurre en el estadio IV, lo que puede resultar de muchos factores tales como mayor actividad y quizá mayor volumen de tejido enfermo, terapia más activa, posiblemente más precisión en la clasificación del estadio y también quizá una mayor oportunidad de observación. La relación de los valores de Cobre y la clasificación histológica se limitó únicamente al diagnóstico histológico inicial, ya que no pudo documentarse posteriormente si hubo cambio o no, debido a una limitación en la obtención del material y parcialmente por una incapacidad para clasificar adecuadamente los tejidos sujetos a varios esquemas de tratamiento, particularmente si se incluyen campos radiados. Así se observó una correlación significativa del Cobre en los tipos esclerosis nodular y celularidad mixta con valores muy semejantes. El grupo con predominio linfocítico, aunque limitado en número, parece no mostrar variación significativa y está dentro del rango normal. Este autor

no tomó en cuenta el 4o. tipo de la clasificación histológica o sea el de depleción linfocítica (25).

Aragón de la Cruz y cols. estudiaron la relación entre la variedad histológica, estadio y signos generales y los niveles de Cobre en pacientes en que no fué especificada la edad, encontrando que los valores más bajos correspondieron a esclerosis nodular con un promedio de 157 gamas por 100, siguiendo en orden creciente la de predominio linfocítico, la de celularidad mixta y por último la de depleción linfocítica con 189, 211.6 y 214 gamas respectivamente. Los valores considerados normales fueron de 150 gamas. Con relación a la extensión de la enfermedad se vió aumento progresivo de los valores conforme aumentó el grado de extensión: para el estadio I fué de 146 gamas por 100, siguiendo 184, 215 y 220 gamas para los estadios II, III, IV y V respectivamente. El mayor número de cupremías normales se encontró en los estadios I y II (7 de 15 determinaciones contra 4 de 30 en los estadios III y IV). En cuanto a los síntomas, se observó aumento de la cupremía cuando hubo presencia de síntomas (promedio 217.4 gamas por 100) en cambio en ausencia de ellos el promedio fué menor, esto es de 186.6; sin embargo en ninguno de los casos las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas (2).

Thorling en 1976 hace un análisis similar encontrando que en sus pacientes masculinos adultos hubo un aumento gradual del cobre sérico del estadio I al III, y que éstas diferencias fueron estadísticamente significativas. Lo mismo se observó para el grupo con síntomas, el cual presentó los valores algo más altos que el grupo sin síntomas.

Al igual que Tessner y Aragón encontró correlación entre el nivel del Cobre en suero y la variedad histológica. Así se vió que hubo un aumento en el promedio del Cobre sérico del grupo con predominio linfocítico (192 /100 mis) si se comparaba con aquellos clasi

ficados como celularidad mixta ($213 \mu\text{g} / 100 \text{ mls}$) con una $p < 0.02$. No hubo diferencia al comparar el tipo predominio linfocítico y esclerosis nodular; el grupo de depresión linfocítica tuvo los valores promedio más altos en ambos sexos: $251 \mu\text{g} / 100 \text{ mls}$ en mujeres y $243 \mu\text{g} / 100 \text{ mls}$ en hombres. En las mujeres no se pudieron obtener conclusiones satisfactorias ya que los resultados fueron confusos por el hecho de que algunas de ellas ingerían anticonceptivos o se encontraban embarazadas.

Recientemente Wilimas publicó un estudio en niños de edades entre 8 y 18 años, determinando además valores del Cobre en 129 niños sanos de edades de 6 a 15 años encontrando los siguientes datos:

NIVELES DEL COBRE SERICO

<u>Edad</u>	<u>Número de pruebas</u>	<u>Promedio</u>	<u>Rango normal</u>	
			<u>DS</u>	<u>2 DS</u>
6-10	89	143	35	73-213
10-15	40	143	34	71-211

y al comparar estos valores con los reportados por Tessmer no encontró diferencias estadísticamente significativas al relacionar los valores del Cobre con las seis categorías clínicas de Tessmer, observó que éstos variaron considerablemente entre los pacientes y aún en el mismo paciente a lo largo del tiempo. Los Cobres estuvieron frecuentemente elevados al momento del diagnóstico y en las recaídas, hubo diferencias estadísticamente significativas entre el promedio del grupo sin tratamiento ($136 \mu\text{g} / 100 \text{ dl}$) y el grupo en recaída ($166 \mu\text{g} / \text{dl}$) $p < 0.05$. Sin embargo se obtuvieron valores de Cobre arriba del límite superior normal para adultos entre aquellos pacientes sin actividad; cinco de diecinueve pacientes que permanecían en remisión en los grupos 4 y 5 y 6 de los 10 pacientes que presentaron recaídas; cuando se compararon estos valores con los niños sanos de edades parecidas, 7 de los 10 pacientes tuvieron Cobres

arriba del rango normal pero 9 de 19 pacientes en remisión, también tuvieron Cobre séricos elevados. En 10 pacientes que presentaron recaída, el Cobre se elevó en 9 de los 10 y aunque el valor fué más de 26.7 μg /dl sólo en 6 casos se elevó más del límite superior normal para adultos y rara vez el Cobre sérico _ elevado fué el primer signo de recaída. Al analizar las determinaciones sucesivas de Cobre en pacientes sin tratamiento y sin evidencia de enfermedad los autores calcularon que aún durante la remisión clínica continua, ocurriría un aumento de por lo _ menos 26.7 μg /dl en aproximadamente el 19% de todos los pares consecutivos de determinaciones de Cobre sérico en pacientes con las características mencionadas.

Estos datos en contraste con los de Tessmer sugieren que ni las determinaciones únicas o seriadas del Cobre sérico son indicadores confiables de actividad en niños con enfermedad de _ Hodgkin. Así como también no olvidar que un número elevado de infecciones bacterianas y virales inespecíficas en éstos pacientes pueden contribuir a la incidencia de Cobres elevados aunque en muchos casos no fué posible atribuir el Cobre elevado a la infección (29).

En cuanto a porque se presentan valores elevados del cobre sérico en pacientes con padecimiento neoplásico, se habían dado varias explicaciones especulativas en trabajos previos. Recientemente se publicó un artículo que dá una hipótesis para tratar de explicarlo.

Los autores refieren que la ceruloplasmina es una _ glicoproteína sérica que necesita el ácido siálico dentro de su metabolismo; se sabe ahora que la neuraminidasa puede _ doblar la molécula formada por la ceruloplasmina y ácido siálico para formar otro compuesto, la asialoceruloplasmina que _

es renovada rápidamente para su catabolismo por el hígado.

Se han reportado concentraciones elevadas de ácido siálico sérico en pacientes con una variedad de neoplasias incluyendo enfermedad de Hodgkin, leucemias, etc. igualmente se ha visto que las células transformadas tienen aumentada la actividad de la sialil transferasa y las concentraciones de ácido siálico son más altas sobre la superficie de fibroblastos no malignos en mitosis, células neoplásicas y células transformadas.

Si el catabolismo de la ceruloplasmina como parte de una regulación normal depende del desdoblamiento por la neuraminidasa de dos residuos de ácido siálico, entonces cualquier fenómeno que reincorpore el ácido siálico a los sitios desdoblados, inhibiría su catabolismo. Esta resialización de los sitios desdoblados de ácido siálico en la ceruloplasmina, podría ocurrir directamente en la superficie de las células neoplásicas o en la sangre como resultado de la actividad aumentada de la sialil transferasa observada (5).

M A T E R I A L

HUMANO:

1. Se estudió a todos los niños con sospecha de Enfermedad de Hodgkin que acuden a la consulta del servicio de oncología del INP e DIF.

2. Se revisaron los expedientes del servicio de oncología que tenían diagnóstico de enfermedad de Hodgkin y de otras neoplasias no Hodgkin.

NOTA: Se excluyeron todos los pacientes con Enfermedad de Hodgkin que habían sido tratados antes de ingresar al hospital.

3. Se tomó además un grupo de niños de ambos sexos que acudían a la toma de productos.

VIDRIO:

- Tubos lavados con mezcla crónica
- Tubos y pipetas serológicas de varios tamaños
- Micropipetas Eppendorf de 250, 500 y 100 mcl

SUSTANCIAS:

Para determinación de Cobre

- Acido tricloroacético
- Acido Clorhídrico
- Bacto cupremia disulfonada con sal sódica
- p-metilaminofenol

EQUIPO:

- Espectrofotómetro

M E T O D O

1. Para el estudio de los pacientes con sospecha de Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias no Hodgkin, se llenó la historia clínica que se adjunta (anexo 1).

La clasificación histológica se hizo de acuerdo a Lukes y Butler, 1966 y el estadio conforme a la clasificación de Rye reportada en el simposium sobre Enfermedad de Hodgkin de Ann Arbor Michigan, en Michigan, en 1971.

Dependiendo del resultado de la laparotomía y de los estudios realizados por interrogatorio, exploración física, de gabinete, laboratorio e histología se inició tratamiento de acuerdo al esquema establecido en el servicio de Oncología.

Antes de iniciarlo se hicieron determinaciones de Cobre y PFH en sangre tomada asépticamente, sin anticoagulante, 2 ml para el Cobre en tubo especial y 4 ml para las PFH. Posteriormente se citó al paciente para revisión clínica y toma de sangre para las pruebas mencionadas, anotando los datos obtenidos nuevamente, según la evolución, además de los resultados del interrogatorio para la búsqueda intencionada de la presencia de infecciones, parasitosis, ingesta de medicamentos o cualquier otra causa que produzca elevación del Cobre sérico.

Después de la primera determinación de Cobre, si el valor de las subsecuentes muestras se elevó, se investigó la presencia de síntomas clínicos de actividad y no estando presentes se hizo búsqueda intencionada de algún foco neoplásico activo no detectado (por medios clínicos, de laboratorio o gabinete), además de otras causas que elevan los niveles de Cobre, y se valoró el cambio de

* PFH = Pruebas de funcionamiento hepático

tratamiento anotando los resultados de tales procedimientos o del cambio de terapéutica.

2. A los niños procedentes de la toma de productos sin Hodgkin ni otras neoplasias se recogieron los siguientes datos:

Nombre	Registro
Edad	Diagnóstico
Sexo	

Tomándoseles 6 c.c. de sangre para determinación de Cobre sérico.

3. Las determinaciones de estas pruebas se hicieron como sigue:

a) Para Cobre en suero se hizo conforme al método colorimétrico de Zak.

4. Para el manejo estadístico de los resultados se emplearon las pruebas "t" de Student y la "chi" cuadrada. Para buscar asociación se utilizó la prueba "r" de correlación lineal, y la significación se buscó en las tablas estandar.

HISTORIA CLINICA PARA EL ESTUDIO DE PACIENTES
CON DX. DE ENFERMEDAD DE HODGKIN Y OTRAS NEOPLASIAS

Nombre _____ Fecha de ingreso _____
Edad _____ Registro _____
Sexo _____

SINTOMAS

DESCRIPCION

Fiebre _____
Anorexia _____
Astenia _____
Prurito _____
Otros _____

SIGNOS

Perdida de peso _____
Palidez _____
Adenopatias _____
a) Localización _____
b) Tamaño _____
Hepatomegalia _____ (cm.)
Esplenomegalia _____ (cm.)
Diaforesis _____
Otros _____

PRESENCIA DE PATOLOGIA AGREGADA _____
INGESTA DE MEDICAMENTOS _____
OTROS _____

EXAMENES DE LABORATORIO	RESULTADOS
Biometría Hemática	_____
Pruebas de funcionamiento hepático	_____
Cobre sérico	_____

EXAMENES DE GABINETE

Rx. de torax	_____
Linfadenografía	_____
Medual ósea	_____
Serie metastásica	_____
Hepatogramama	_____
Gamagrafia ósea	_____
Urografía	_____
Venocavografía	_____

ESTUDIOS	FECHA	DESCRIPCION
Biopsia	_____	_____
Laparotomía	_____	_____
Clasificación Histología	_____	_____
Clasificación Estadio	_____	_____

TRATAMIENTO	FECHA	MEDICAMENTO
-------------	-------	-------------

EVOLUCION

Fecha de toma de Cobre sérico _____

Síntomas: fiebre

DESCRIPCION

anorexia

astenia

otros

SIGNOS

DESCRIPCION

Perdida de peso

Palidez

Adenopatias

a) localización

b) tamaño

Hepatomegalia

Esplenomegalia

Diaforesis

Otros

OBSERVACIONES: Presencia de patología agregada _____

ingesta de medicamentos _____

otros _____

TRATAMIENTO

MEDICAMENTO

TIEMPO DE EMPLEO

OTROS ESTUDIOS

TIPO

FECHA

RESULTADOS

COMENTARIOS _____

RESULTADOS

El grupo estudiado en el presente trabajo estuvo constituido por 46 niños con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin, 7 con otras neoplasias y 104 niños que provenían de la consulta externa del Instituto Nacional de Pediatría con diferentes patologías, o sea un total de 157 niños (cuadro 1).

Cuando se consideró el sexo en el grupo de niños con Enfermedad de Hodgkin, hubo 31 masculinos y 15 femeninos que clasificados según la edad pediátrica, 11 fueron pre-escolares, 30 escolares y 5 adolescentes (cuadro 2).

Conforme a la clasificación histológica se encontró, que la mayoría correspondía a una celularidad mixta, siguiendo en frecuencia esclerosis nodular y depleción linfocítica, seguidas por las de predominio linfocítico y por último 2 niños que presentaron tumoraciones en las que no se tuvo el tipo histológico, por lo que se llamó "sin clasificar" (cuadro 3).

En cuanto al estadio de evolución, el mayor número de niños: 20, se encontró en el estadio III, siguiendo en frecuencia el IV, con 10 niños, en el estadio II se encontraron 9 niños y en el estadio I 6 niños. Sólo 1 niño no pudo ser clasificado (cuadro 4).

El grupo estudiado presentó sintomatología en 26 niños y 20 niños no presentaron síntomas generales (cuadro 5).

Al relacionar los estadios y la sintomatología, se encontró que en el grupo que presentaba síntomas, los niños estaban comprendidos en los estadios III y IV principalmente, con 4 niños en el estadio II (cuadro 6). En los niños sin síntomas la enfermedad se

CUADRO 1

Distribución del grupo de niños estudiados según el diagnóstico de ingreso.

DIAGNOSTICO	NUMERO DE NIÑOS
Consulta externa	104
Enfermedad de Hodgkin	46
Neoplasias no Hodgkin	7
Total:	157

CUADRO 2

Distribución de los niños estudiados con diagnóstico de Hodgkin según el grupo de edad y sexo.

GRUPO DE EDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
Pre-escolares	6	5	11
Escolares	22	8	30
Adolescentes	3	2	5
Total:	31	15	46

CUADRO 3

Distribución proporcional de los niños conforme a la clasificación histológica de las lesiones en la Enfermedad de Hodgkin.

VARIEDAD HISTOLOGICA	NO. DE NIÑOS	PROPORCION
Pred. lenfocítico	2	0.05
Esclerosis nodular	5	0.10
Celularidad Mixta	32	0.70
Depl. linfocítica	5	0.10
Sin clasificar	2	0.05
Total	46	1.00

CUADRO 4

Distribución proporcional de los niños de acuerdo a su estadio.

ESTADIO	No. DE NIÑOS	PROPORCION
I	6	0.14
II	9	0.19
III	20	0.43
IV	10	0.21
Sin clasificar	1	0.03
Total:	46	1.00

CUADRO 5

Distribución proporcional de los niños conforme a la presencia o ausencia de síntomas generales

SINTOMAS GENERALES	NO. DE NIÑOS	PROPORCION
Con sintomatología	26	0.56
Sin sintomatología	20	0.44
Total:	46	1.00

encontró principalmente en los tres primeros estadios, sólo un niño no tuvo síntomas a pesar de estar en el estadio IV (cuadro 7).

Las proporciones en relación a la clasificación histológica, sintomatología y estadio en relación al sexo se observan en los cuadros 8,9,10, observándose proporciones muy semejantes en los 2 sexos, excepto en los casos con depresión linfocítica en que en los niños fué de 0.07 y en las niñas de 0.20.

Al considerar el estadio de la enfermedad, la presencia de síntomas y el sexo, se observa en el cuadro 9 que hubo una mayor proporción de niños 0.64 que de niñas 0.40, los niños estuvieron en su gran mayoría en los estadios III y IV y las niñas en los estadios II y III.

Los niños sin sintomatología fueron únicamente 11, o sea una proporción de 0.35 y las niñas una proporción de 0.60, los niños estuvieron en los estadios I a III y las niñas en los mismos estadios con predominio del estadio III.

Los valores del Cobre sérico obtenidos al inicio del estudio de cada paciente fueron relacionados a la variedad histológica, los valores variaron desde 96 μg /100 mls hasta 460 μg g/100 mls correspondiendo a las variedades celularidad mixta y a esclerosis nodular respectivamente. Los promedios y desviaciones estándar se encuentran en el cuadro 11, correspondiendo el más alto a esclerosis nodular con 273 μg /100 mls, siguiendo en orden descendiente los niños con celularidad mixta, depresión linfocítica y predominio linfocítico (gráfica 1).

Cuando se analizó por sexos se vió que los valores del Cobre en los niños tenían el mismo orden que el grupo en general,

CUADRO 6

Distribución proporcional de los niños con Enfermedad de Hodgkin con sitomatología en relación al estudio de la enfermedad.

ESTADIO	No. DE NIÑOS	PROPORCION
I	0	0
II	4	0.15
III	13	0.50
IV	9	0.35
Total	26	1.00

CUADRO 7

Distribución proporcional de los niños con Enfermedad de Hodgkin sin sintomatología en relación al estadio de la enfermedad.

ESTADIO	No. DE NIÑOS	PROPORCION
I	6	0.30
II	5	0.25
III	7	0.35
IV	1	0.05
Sin clasificar	1	0.05
Total	20	1.00

CUADRO 8

Distribución proporcional de niños con enfermedad de Hodgkin por sexos de acuerdo a la variedad histológica.

VARIEDAD HISTOLOGICA	MASCULINOS		FEMENINOS	
	No.	PROPORCION	No.	PROPORCION
Pred. linfocítico	1	0.03	1	0.07
Esclerosis nodular	3	0.09	2	0.13
Cel. Mixta	23	0.74	9	0.60
Sepl. linfocítica	2	0.07	3	0.20
Sin clasificar	2	0.07	0	0.00
Total	31	1.00	15	1.00

en cambio en las niñas los valores mayores se encontraban en los casos de celularidad mixta y el más bajo a depresión linfocítica. (cuadros 12 y 13, gráficas 2 y 3).

Con relación al estadio de la enfermedad el valor promedio más alto se encontró en el estadio IV, siguiendo en frecuencia decreciente el II y III, un niño sin clasificar y por último el valor más bajo se encontró en el estadio I (cuadro 14, fig. 4). Al analizar estos valores por sexos separados se vió que en el sexo masculino el promedio más alto fué en el estadio II, siguiendo en frecuencia el IV, III un niño sin clasificar y por último el estadio I. Para el sexo femenino los valores promedio del grupo fueron de mayor a menor en el estadio III, I, II y IV, en el que hubo una niña con valor de 110 (cuadro 15, fig 5 y 6). ($P > 0.05$).

En el cuadro 16 se muestran los valores promedio del grupo de acuerdo a la sintomatología donde se ve que el grupo sin síntomas tuvo un promedio ligeramente más alto que el que presentaba síntomas (Fig' 7). Al analizar estos valores separándolos por sexo se vió que para el sexo masculino, el promedio mayor correspondió al grupo con síntomas y para los femenino al grupo sin síntomas (cuadro 17 Fig. 8 y 9) ($P > 0.05$).

En ninguno de los casos las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas.

El grupo de niños con otras neoplasias no Hodgkin estuvo constituido por 4 niños y 3 niñas (cuadro 18). En este grupo se encontró que el valor promedio del Cobre sérico para el sexo masculino fué de 197.5 con una dosis de 21.6 y para el sexo femenino de 243 con una dosis de 60.0 (Fig. 10) ($P > 0.05$).

Los 104 niños provenientes de la consulta externa

CUADRO 9

Distribución proporcional de niño con Enfermedad de Hodgkin con síntomas conforme a su estadio por sexo.

ESTADIO	MASCULINOS		FEMENINOS	
	No.	PROPORCIÓN	No.	PROPORCIÓN
I	-	-	-	-
II	2	0.10	2	0.33
III	10	0.50	3	0.50
IV	8	0.40	1	0.17
Total	20	1.00	6	1.00

CUADRO 10

Distribución proporcional de niños con Enfermedad de Hodgkin sin síntomas de acuerdo a su estadio por sexo.

ESTADIO	MASCULINOS		FEMENINOS	
	No.	PROPORCIÓN	No.	PROPORCIÓN
I	3	0.27	3	0.33
II	3	0.27	2	0.22
III	3	0.27	4	0.44
IV	1	0.09	-	-
Sin clasificar	1	0.09	-	-
Total:	11	1.00	9	1.00

CUADRO 11

Valores iniciales promedio de Cobre sérico según la clasificación histológica en los niños con enfermedad de Hodgkin

VARIEDAD HISTOLOGICA	NO. DE NIÑOS	X	DS
Pred. linfocítico	2	170.0	-
Esclerosis nodular	5	273.6	125.7
Cel. Mixta	32	229.9	77.9
Depl. linfocítico	5	198.4	63.7
Sin clasificar	2	225.0	-

P > 0.05

CUADRO 12

Valores iniciales promedio de Cobre sérico según la clasificación histológica de la Enfermedad de Hodgkin por sexo.

Sexo Masculino

VARIEDAD HISTOLOGICA	No. de Niños	X	DS
Pred. Linfocítico	1	140.0	-
Esclerosis Nodular	3	326.3	122.6
Cel. Mixta	23	237.3	84.7
Depl. Linfocítica	2	231.0	-
Sin clasificar	2	225	-

P > 0.05

CUADRO 13

Valores iniciales promedio del Cobre sérico según la clasificación Histológica de la Enfermedad de Hodgkin por sexo.

Sexo Femenino

VARIEDAD HISTOLOGICA	No. de Niños	X	DS
Pred. Linfocítico	1	200.0	-
Esclerosis nodular	2	194.5	-
Cel. Mixta	9	211.0	56.6
Depl. Linfocítica	3	176.6	73.6

P > 0.05

CUADRO 14

Calores iniciales promedio del Cobre sérico en el grupo estudiado según el estadio en la Enfermedad de Hodgkin.

ESTADIO	No. de Niños	X	DS
I	6	191.3	46.0
II	9	236.4	103.3
III	20	231.4	74.2
IV	10	237.3	115.2
Sin clasificar	1	230.0	-

P > 0.05

CUADRO 15

Valores iniciales promedio del Cobre sérico según el estadio de la Enfermedad de Hodgkin y el sexo.

ESTADIO	S E X O						
	No.	MASCULINO			FEMENINO		
		X	DS		No.	X	DS
I	3	168.0	30.1	3	214.6	52.5	
II	5	294.2	105.4	4	164.2	33.8	
III	13	232.3	82.2	7	229.5	62.6	
IV	9	251.4	88.4	1	110.0	-	
Sin clasificar	1	230.0	-	-	-	-	

P > 0.05

CUADRO 16

Valores iniciales promedio de Cobre sérico conforme a la presencia o ausencia de síntomas en el grupo con Enfermedad de Hodgkin.

SINTOMATOLOGIA	No.	X	DS
Con síntomas	26	224.3	83.6
Sin síntomas	20	233.8	80.6

P > 0.05

CUADRO 17

Valores iniciales promedio de Cobre sérico conforme a la presencia o ausencia de síntomas en el grupo con Enfermedad de Hodgkin y el sexo

SINTOMATOLOGIA	S E X O						
	No.	MASCULINO			FEMENINO		
		X	DS		No.	X	DS
Con síntomas	20	24.60	82.0	6	152.3	35.7	
Sin síntomas	10	233.9	101.7	9	233.7	52.6	

FIGURA I

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO DEL GRUPO DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE A-CUERDO A SU CLASIFICACION HISTOLOGICA.

SEXOS COMBINADOS

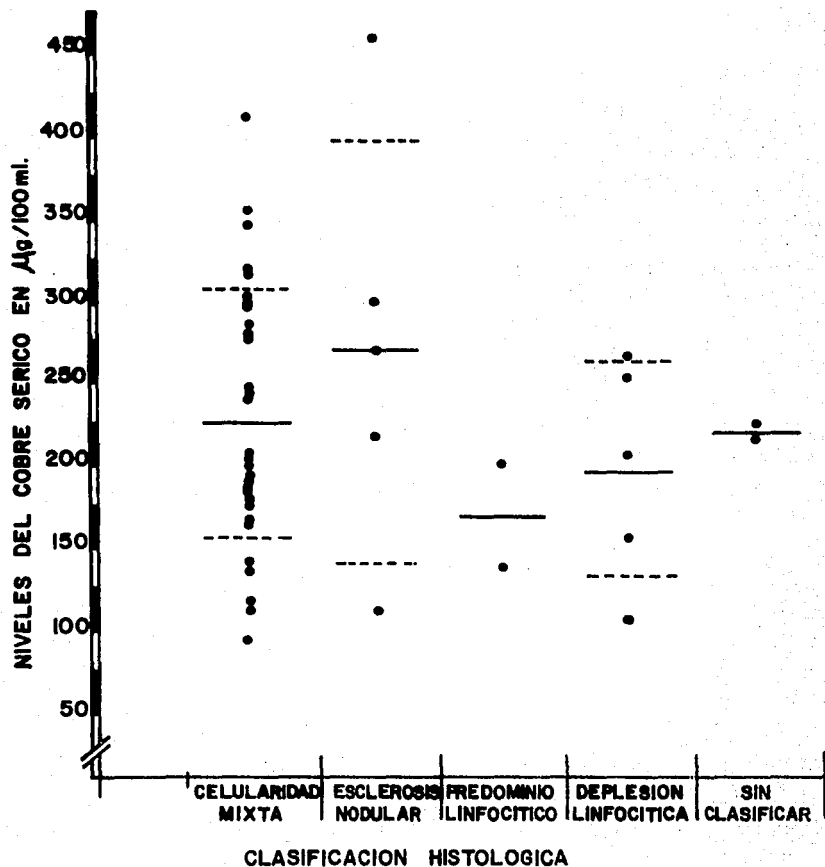


FIGURA 2

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO DEL GRUPO DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ACUERDO A SU CLASIFICACION HISTOLOGICA.

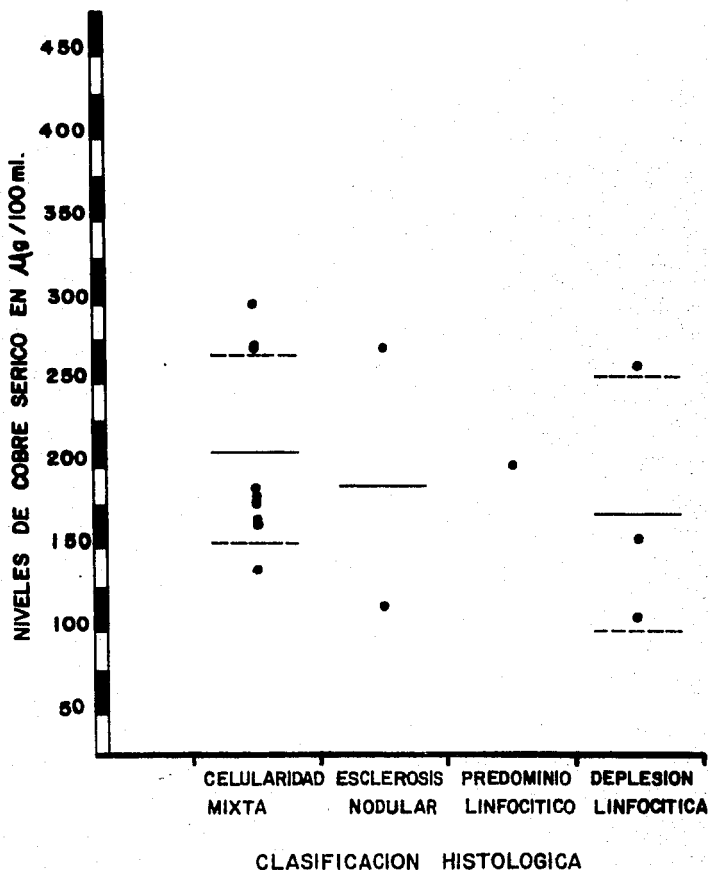


FIGURA 3

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO DEL GRUPO DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ACUERDO A SU CLASIFICACION HISTOLOGICA.

SEXO MASCULINO

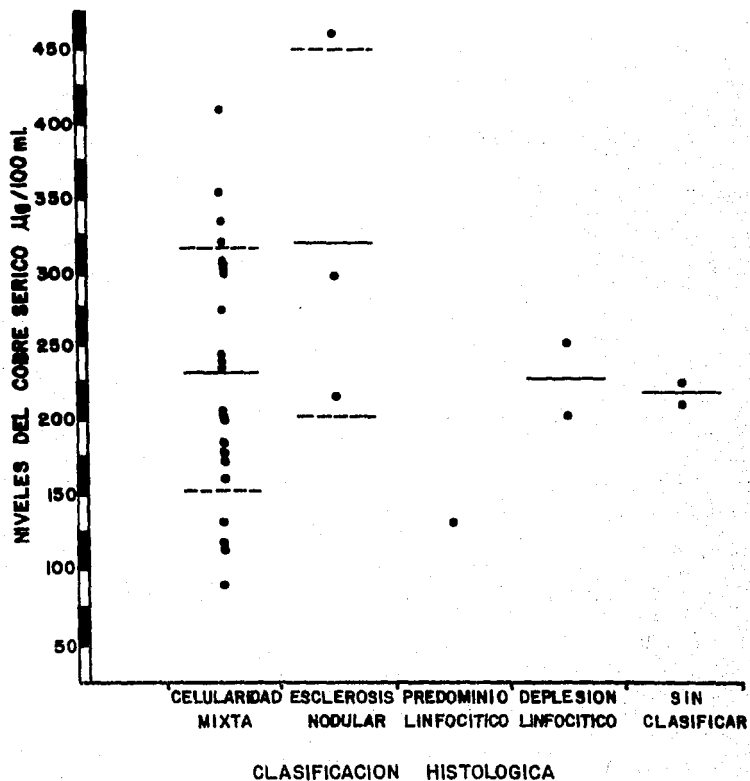


FIGURA 4

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO DEL GRUPO DE NINOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ACUERDO A SU ESTADO

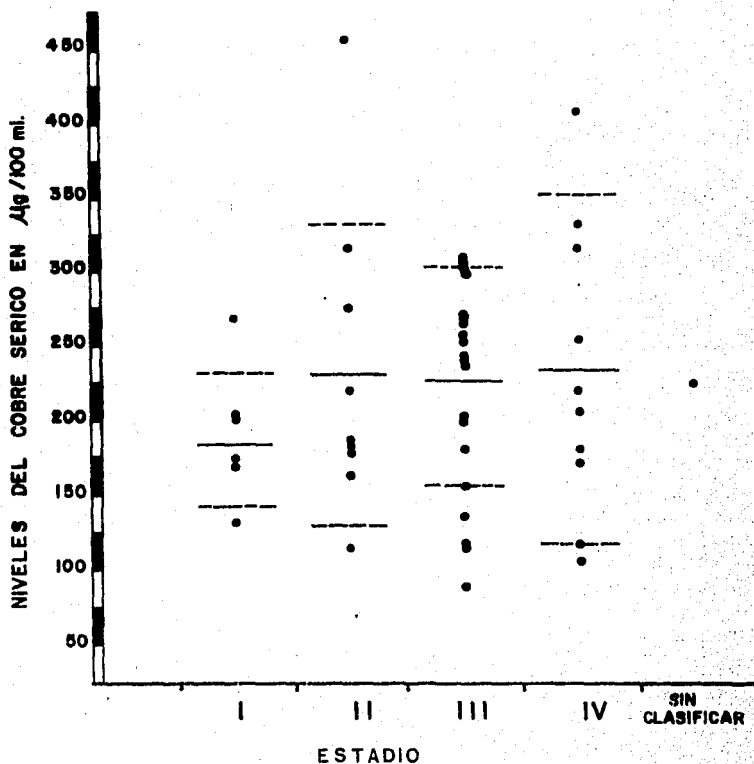


FIGURA 5

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO DEL GRUPO DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ACUERDO AL ESTADIO.

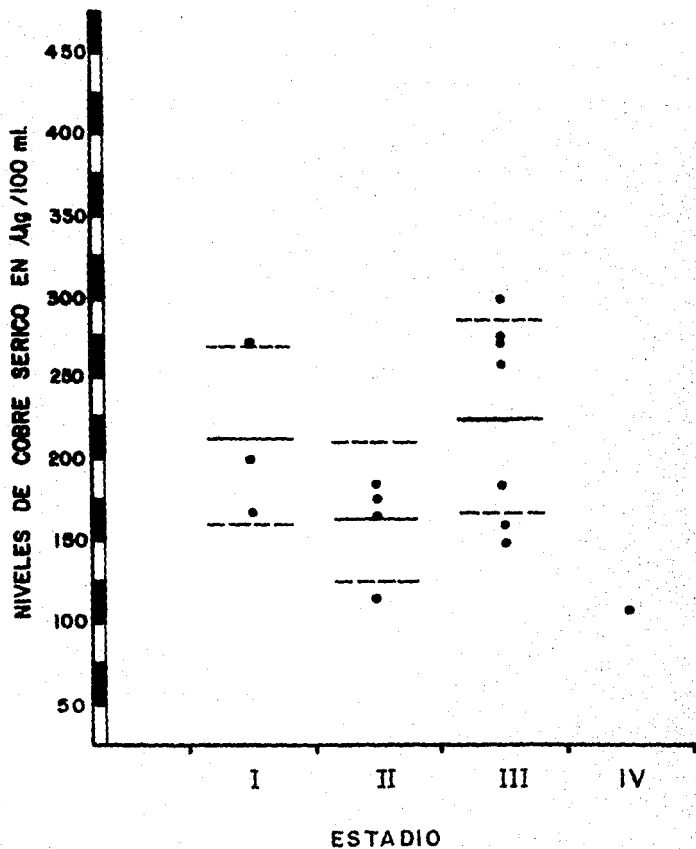


FIGURA 6

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO
 DEL GRUPO DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN
 DE ACUERDO AL ESTADO.

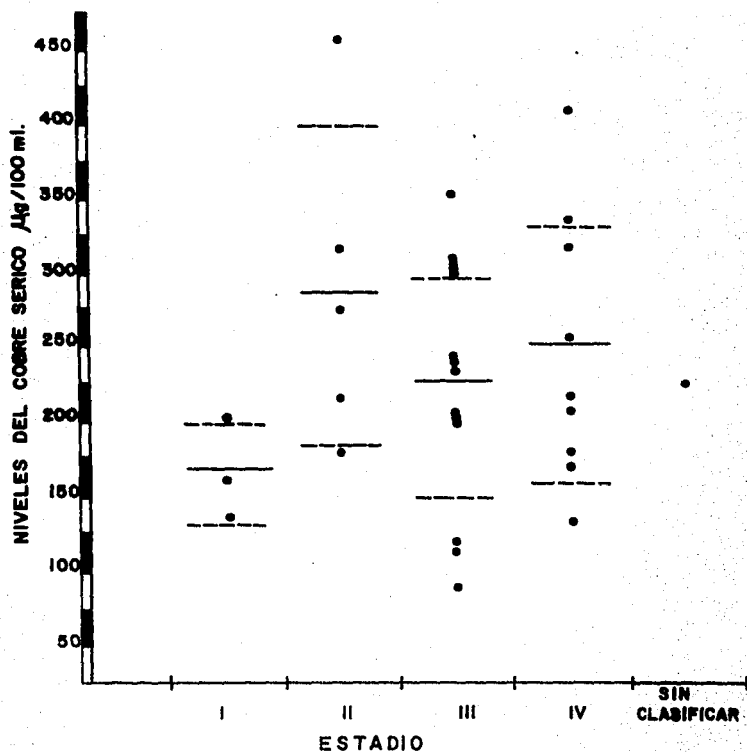


FIGURA 7

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO DEL GRUPO DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE SINTOMAS

SEXOS COMBINADOS

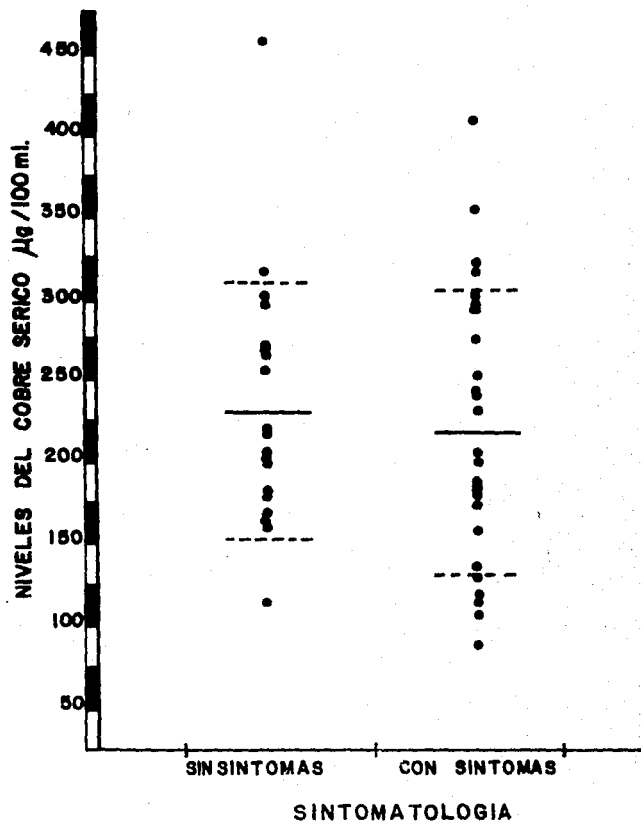


FIGURA 8

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO DEL GRUPO DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE SINTOMAS.

SEXO FEMENINO

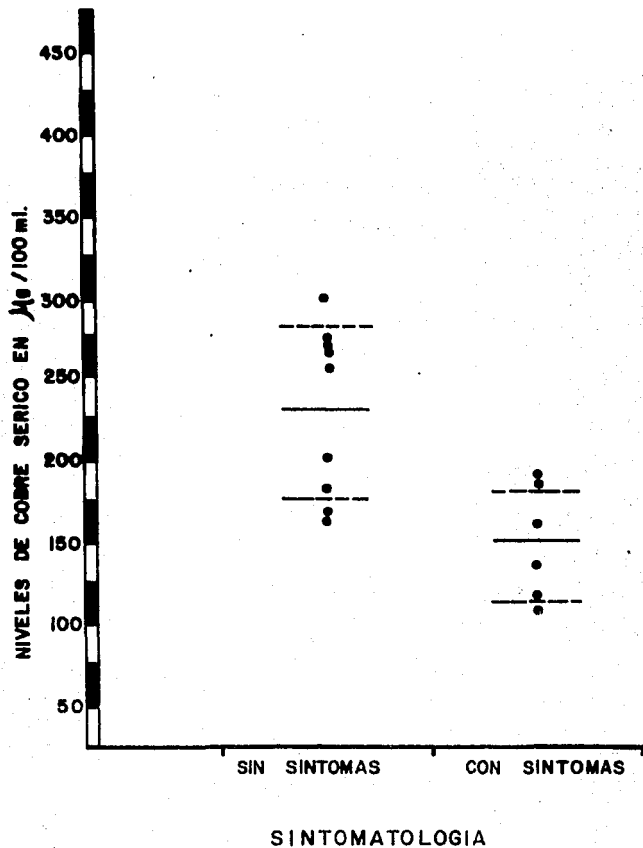


FIGURA 9

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO DEL GRUPO DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE SINTOMAS.

SEXO MASCULINO

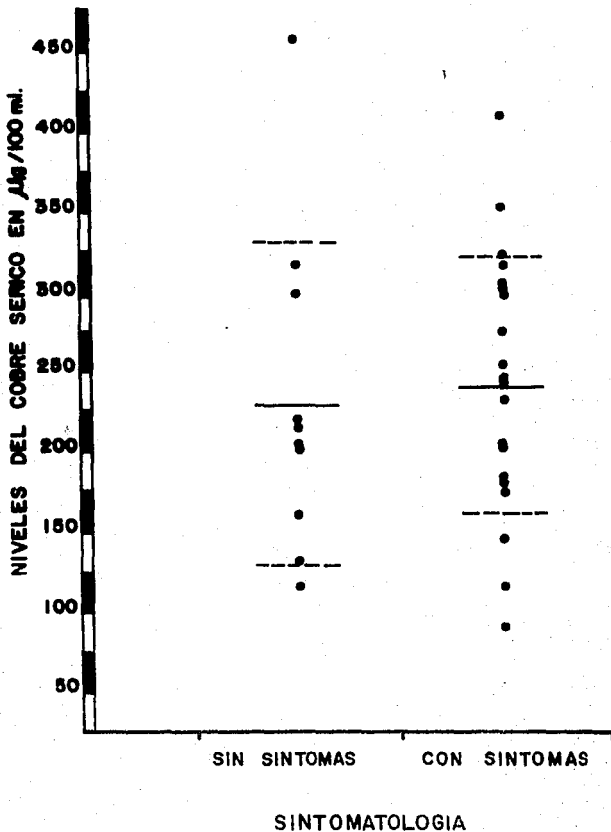
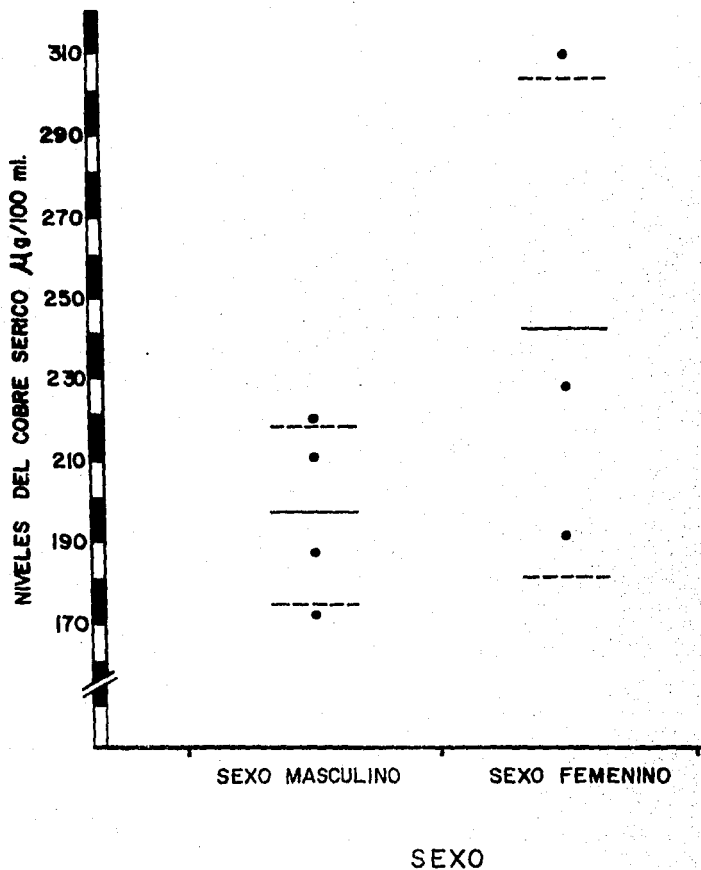


FIGURA 10

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO
DEL GRUPO DE NIÑOS CON NEOPLASIAS POR SEXO.



del Instituto Nacional de Pediatría 61 correspondieron al sexo masculino y 43 al femenino, al dividirlo según el grupo de edad 2 correspondieron a lactantes, 15 a prescolares, 61 a escolares y 26 adolescentes (cuadro 19) (Fig. 11 y 12). Los diagnósticos clínicos de éste grupo se pueden observar en el cuadro 20.

Los valores promedio del Cobre sérico según el grupo de edad fueron en los masculinos, el valor más alto en un lactante, siguiendo en orden descendiente los prescolares, adolescentes y escolares (cuadro 21, Fig. 13, 14), para las niñas el \bar{x} más alto que el de las prescolares, siguiendo en frecuencia una lactante, las escolares y adolescentes (cuadro 22) (Fig. 14).

Las diferencias observadas entre los valores según el sexo no se encontró que fueran estadísticamente significativas, pero cuando se analizaron los valores promedio según el grupo de edad en el mismo sexo, en los niños no hubo diferencias estadísticamente significativas, pero en las niñas hubo diferencias significativas en las prescolares al compararlas con las adolescentes. ($P < 0.05$)

Al analizar los valores del cobre sérico en relación a los diferentes diagnósticos, se vió que el promedio más alto correspondió al grupo con padecimientos alérgicos, siguiendo en frecuencia el grupo misceláneo constituido por 3 niños, uno con Dx. de adenopatía en estudio, un lipoma y uno con retinoblastoma. El promedio más bajo correspondió al grupo de padecimientos psicósomáticos (cuadro 23).

Se realizó una prueba de "ji" cuadrada para comparar si había diferencias entre el número de niños controles con el número de niños con enfermedad de Hodgkin pertenecientes al mismo sexo y se vió que no hubo diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=0.98$ $p > 0.05$) al comparar los controles con los de Enfermedad de Hodgkin.

CUADRO 18

Distribución por edad y sexo de los niños
con otras neoplasias no Hodgkin

Grupo de edad	Masculino	Femenino	Total
Pre-escolares	2	0	2
Escolares	2	3	5
Adolescentes	0	0	0
Total	4	3	7

CUADRO 19

Distribución por edad y sexo de 104 niños que
asistieron a la consulta externa del Instituto
Nacional de Pediatría (DIF)

GRUPO DE EDAD	MASCULINOS	FEMENINOS	TOTAL	PORCENTAJE
Lactantes	1	1	2	2%
Pre-escolares	10	5	15	14%
Escolares	38	23	61	59%
Adolescentes	12	14	26	25%
Total	61	43	104	100%

CUADRO 20

Diagnósticos encontrados en los niños estudiados en la Consulta Externa del Instituto Nacional de Pediatría (DIF).

DIAGNOSTICOS	No. de Niños
Infecciosos	28
Neurológicos	13
Parásitosis	12
Dermatológicos	8
Quirúrgicos	8
Sin diagnósticos	7
Alérgicos	6
Osteo-Articulares	5
Psicosomáticos	5
Endocrinológicos	3
Otros	3
Oftalmológicos	2
Cardiológicos	1
Hematológicos	1
Total:	104

CUADRO 21

Valores promedio del Cobre sérico en el grupo de niños de la consulta externa por grupo de edad y sexo.

Sexo Masculino

GRUPO DE EDAD	No. DE NIÑOS	X	DS
Lactantes	1	178.0	-
Pre-escolares	10	155.4	24.5
Escolares	38	150.5	32.5
Adolescentes	12	154.1	23.3

$P > 0.05$

CUADRO 22

Sexo Femenino

GRUPO DE EDAD	No. DE NIÑOS	X	DS
Lactantes	1	160.0	-
Pre-escolares	5	174.4	28.7
Escolares	23	149.4	27.8
Adolescentes	14	139.2	20.1

NOTA: Diferencia entre pre-escolares y escolares, $P < 0.05$

CUADRO 23

Valores promedio del Cobre sérico encontrados en los niños de la consulta externa de acuerdo a el diagnóstico.

DIAGNOSTICOS	No. de Niños	\bar{X}	DS
Alérgicos	6	165.8	15.2
Neurológicos	13	146.1	23.1
Osteoarticulares	5	149.0	31.4
Dermatológicos	8	140.2	53.8
Infecciosos	28	153.9	23.9
Quirúrgicos	8	156.5	8.2
Parásitosis	12	150.5	36.5
Psicosomáticos	5	135.8	31.3
Oftalmológicos	2	144.5	-
Colaguiopáticas	2	141.5	-
Cardiológicas	1	144.0	-
Endocrinológicos	3	153.6	26.5
Hematológicos	1	140.0	-
Misceláneos	3	162.6	11.3

FIGURA II

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE 104 NIÑOS QUE ASISTIERON A LA CONSULTA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA POR GRUPO DE EDAD.

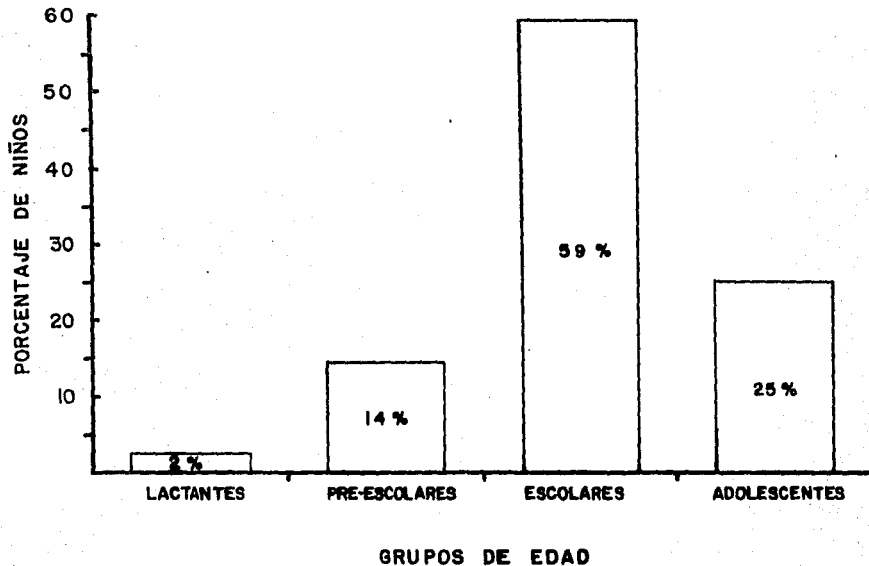


FIGURA 12

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE 104 NIÑOS QUE ASISTIERON A LA CONSULTA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA POR GRUPO DE EDAD Y SEXO.

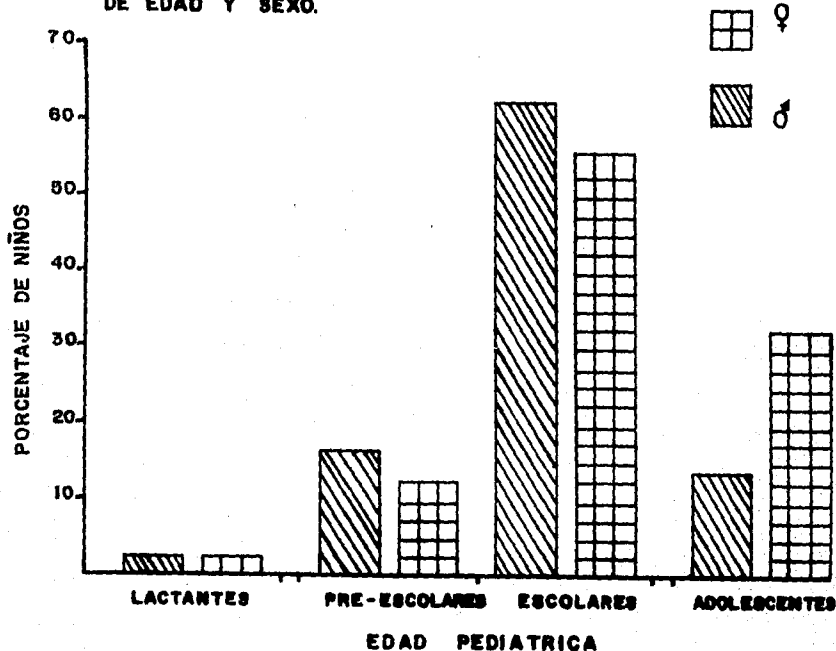


FIGURA 13

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL COBRE SERICO
POR GRUPO DE EDAD EN LOS NIÑOS ESTUDIADOS
EN LA CONSULTA.

SEXO FEMENINO

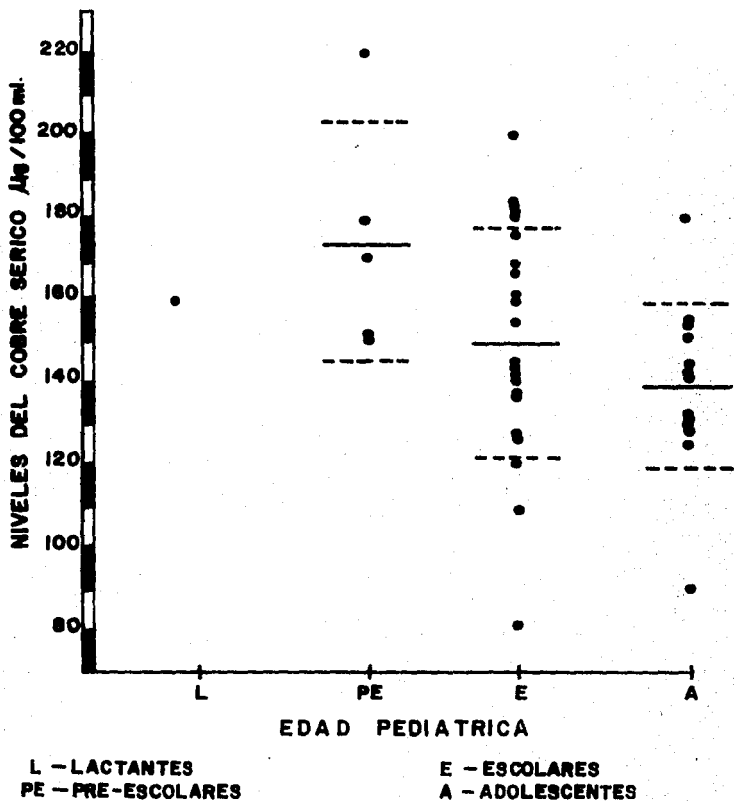
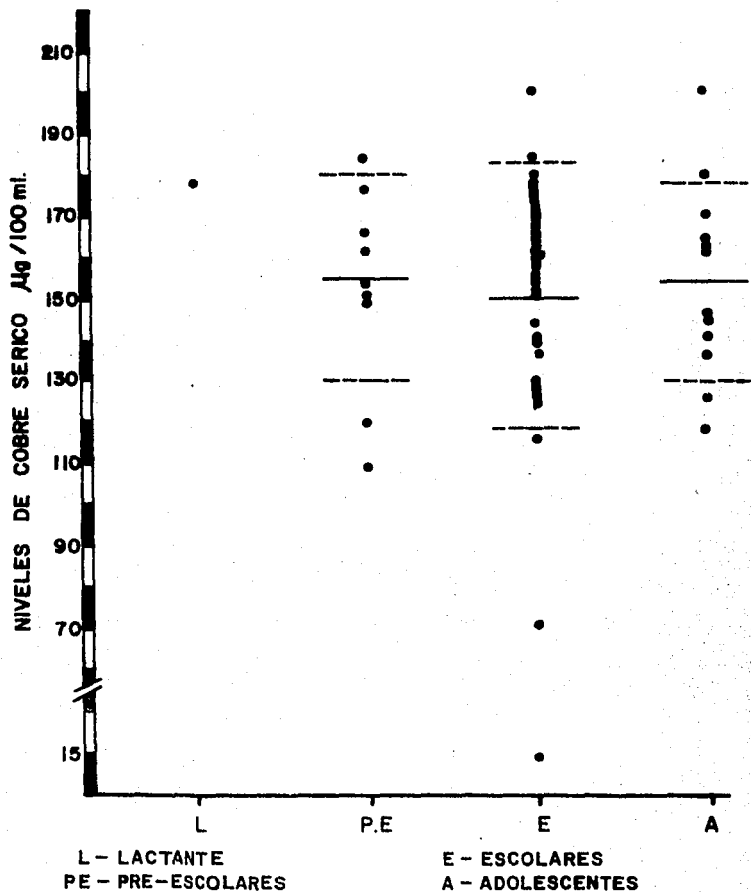


FIGURA 14

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE COBRE SERICO
POR GRUPOS DE EDAD EN LOS NIÑOS ESTUDIADOS
EN LA CONSULTA.

SEXO MASCULINO



según el grupo de edad no hubo diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2 = 5.91$ $p > 0.05$)

Con objeto de buscar una correlación entre los valores del cobre sérico y los tres tipos de tratamiento empleado: quimioterapia, radioterapia y cirugía, así como también encontrar una correlación entre los valores del cobre sérico conforme a la clasificación histológica, estadio y presencia de síntomas con el tratamiento, se realizaron análisis de regresión lineal, los cuales no mostraron valores significativos, por lo que se concluyó que no hubo relación entre los valores del cobre sérico en los diferentes parámetros y el tratamiento empleado.

Igualmente se analizaron los diferentes valores del cobre sérico obtenidos a lo largo del tiempo del estudio en los niños en que hubo más de dos determinaciones y se relacionó su evolución con los 3 tipos de tratamiento y tampoco se encontraron correlaciones significativas.

DISCUSION.

Como ya se mencionó en el grupo de edad pediátrica existen pocos trabajos sobre niveles de cobre sérico en la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias.

Los hallazgos del presente trabajo muestran en el grupo estudiado con respecto a la edad, que varió de 3 a 15 años, coincidiendo con lo reportado por Tessmer (4 a 18 años) y el grupo de Wilimas (8 a 18 años); sin embargo, en éstos trabajos no se hizo análisis de los resultados por grupo de edad, por lo que no fué posible comparar con los obtenidos en el presente trabajo.

En lo que se refiere al sexo hubo un predominio del sexo masculino sobre el femenino, datos semejantes a lo reportado por Tessmer (25), donde de un total de 37 niños 30 fueron masculinos y 7 femeninos a diferencia de lo encontrado por Wilimas (29) que encontró en 29, 12 niños y 17 niñas.

En general, según Smith, Tessmer, además de los resultados obtenidos en el presente trabajo, o sea una proporción de 3:1, 4:1 y 2:1 respectivamente, el promedio es del sexo masculino, aunque las proporciones varían (23).

Así se ha descrito que la enfermedad de Hodgkin puede presentarse entre las edades de 4 a 12 años, o sea la etapa escolar coincidiendo con los resultados del presente en que la mayoría de los niños fueron escolares (cuadro 2). No fué posible correlacionar el número de masculinos o femeninos con el del total de ingresos por carecer de éste dato, por lo que no se puede afirmar que en el Instituto Nacional de Pediatría la frecuencia de Enfermedad de Hodgkin es mayor en masculinos que en femeninos.

En cuanto a la clasificación histológica, éste trabajo difiere de los reportado por Tessmer y Wilimas; ya que hubo un predominio del grupo clasificado como celularidad mixta y en el de éstos autores fué el de esclerosis nodular. Sin embargo los resultados concuerdan con uno de los reportes analizados, el de Aragón (2) que encontró con mayor frecuencia la celularidad mixta en su grupo, a pesar de que su trabajo no indica la edad de sus pacientes. El porque de ésta diferencia no está clara, aunque pudiera explicarse en función de la gravedad de la enfermedad; ya que la esclerosis nodular es un tipo de menor agresividad comparada con el de celularidad mixta, así pues parece ser que en nuestro medio los niños acuden a períodos más avanzados de la enfermedad.

Con relación al estudio, el presente trabajo mostró lo mismo que los resultados de Tessmer o sea un mayor número de niños en el estadio III, siguiendo el frecuencia el IV; ésto no concuerda con lo reportado por Wilimas que encontró más niños en el estadio II, siguiendo en frecuencia el estadio III, I y IV respectivamente.

No fué posible explicar las diferencias entre la clasificación histológica del presente trabajo y el de Tessmer con el mismo estadio; nuevamente se piensa que quizá el presente estudio los niños acuden a los servicios especializados en épocas más avanzadas de la enfermedad.

Lo mismo sucedió en relación a la presencia o no de síntomas, en que hubo en éste trabajo un ligero predominio de niños con sintomatología. Esto parece ser un apoyo a la suposición previamente formulada; ya que el trabajo de Tessmer también coincide con el presente estudio al encontrar a los niños en estadios más avanzados con predominio del grupo con síntomas, no así el de Wilimas que encontró mayor número de niños en estadios tempranos y con franco pre-

dominio del grupo de niños sin síntomas. Cuando se relacionaron los estadios y la presencia de síntomas, se vió que en efecto los niños con sintomatología predominaron en los estadios más avanzados (III y IV) y los niños sin síntomas se encontraron en los estadios tempranos.

Al analizar los resultados por sexos, ya que se han observado diferencias con relación a la morbilidad, hubo una proporción mayor de niñas con depresión linfocítica que de niños; al relacionar el estadio y la presencia de síntomas hubo una mayor proporción de niños que de niñas en los estadios más avanzados, a la inversa en el grupo SIN síntomas en que hubo más niñas que niños, sin embargo los niños predominaron en los estadios precoces de la enfermedad. Estos datos no pudieron correlacionarse con otros similares, ya que no se hizo este tratamiento por sexo en los otros trabajos revisados de la literatura. Estos hallazgos podrían deberse a que a las niñas se les deja evolucionar sin acudir al médico y son traídas a los centros hospitalarios más tardíamente que los niños, por lo tanto con datos de enfermedad más avanzada. Esto podría implicar que quizá en ciertos núcleos de la población, se les da más importancia a los individuos del sexo masculino que a los del sexo femenino, sin embargo para saber si ésta aseveración estaba restringida a algún grupo social en especial, no se tuvieron los datos de clasificación socioeconómica, ya que se ha referido en otros estudios, que se han encontrado tasas de mortalidad más altas para los individuos del sexo femenino en las clases socioeconómicas más bajas (21).

En el presente estudio, no pudieron analizarse los valores del cobre sérico en relación a los diferentes grupos (8,9) o sea antes y después del tratamiento, en remisión o recaída, ya que éste fué un estudio retrospectivo en el que no se obtuvieron los datos para tal clasificación; además de que la gran mayoría de los niños habían recibido tratamiento antes de tomarles la primera muestra y que

por otro lado en la mayoría de los casos habían datos clínicos aislados con los que no se pudo definir en ése momento si había o no actividad tu moral, remisión o recaída. Por ésto se propone que debería realizarse un estudio prospectivo en el cual se pudieran controlar todas las variables en las que se está interesado, para corroborar o no las hipótesis planteadas.

En el presente estudio se encontró que el valor promedio sérico del cobre más alto correspondió a la variedad esclerosis nodular, y el valor más bajo a la variedad de predominio linfocítico. En ninguno de los trabajos en niños (25, 29) se analizó el valor del cobre sérico con relación a la variedad histológica, estadio o presencia o no de sintomatología, por lo que nuestros resultados no pudieron compararse con otros. Sin embargo existen dos reportes en la literatura, el de Aragón (2) que encontró en su grupo que el valor promedio más bajo respondió a la variedad esclerosis nodular y el promedio más alto para depleción linfocítica y el de Thorling (26) cuyo valor promedio más bajo correspondió a la variedad predominio linfocítico y el más alto a depleción linfocítica, sin embargo éstos datos no son comparables ; ya que el primer trabajo no indica la edad de los pacientes estudiados y el 2o. corresponde a adultos.

En cuanto al estadio clínico se observó que los valores siguieron una conducta esperada, ésto es, que se presentaron los más bajos en los estadios más precoces y los más altos en los estadios más avanzados. Sin embargo cuando se analizó por sexo, en los niños el promedio más alto correspondió al estadio II siguiendo en orden decreciente el estadio IV y en las niñas el promedio más alto correspondió al estadio III, siguiendo en frecuencia el estadio I. No se pudo dar una interpretación adecuada a éste fenó-

meno ya que tampoco se encontró nada relacionado en la literatura.

Otra discrepancia con relación a lo esperado se encontró al estudiar los valores del cobre sérico y la presencia de sintomatología, ya que se reporta que los más altos se han encontrado en el grupo de pacientes con síntomas y en nuestro trabajo se presentó un promedio ligeramente mayor en el grupo de niños sin síntomas, tampoco se tuvo una explicación adecuada para éste hecho. Cabe recordar sin embargo, como ya se mencionó en los resultados, que ninguna de las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas.

Al hacer análisis de regresión lineal entre las tres formas de tratamiento empleado (quimioterapia, radioterapia y cirugía) y los valores del cobre sérico en la variedad histológica, estadio y sintomatología y los valores obtenidos en nuestras series, no se encontró asociación significativa en ninguno de los casos.

Con relación a los pacientes con otros procesos neoplásicos no Hodgkin, se tuvo un grupo muy pequeño, sin embargo se notó también una elevación de los valores promedio con relación a los valores considerados normales, como lo referido en otras publicaciones (9,10,11).

En el grupo de niños con padecimientos no neoplásicos se vio nuevamente, que hubo más niños que niñas y que predominó el grupo en edad escolar, igualmente por carecer del datos, no se pudo establecer si acuden más niños al Instituto Nacional de Pediatría por que se enferman más que las niñas, o porque se les dá mayor importancia dentro de su contexto cultural que a las niñas.

Nuevamente al estudiar al grupo por sexo se presentaron diferencias entre los grupos de edad, sin embargo sólo se encontró

diferencia significativa al comparar al grupo de preescolares con las adolescentes femeninas. Cuando se analizaron los valores de cobre sérico y el Diagnóstico Clínico, se encontró que el promedio más alto correspondió a los padecimientos alérgicos, siguiendo en orden decreciente un grupo que tenía dos niños con probables padecimientos neoplásicos, sin embargo todos cayeron dentro del rango de normalidad establecido con la técnica empleada en éste trabajo (65 a 165 μ g/100 mls).

Finalmente, al analizar todo lo anterior se vé, que es difícil tratar de utilizar un sólo dato para evaluar evolución o pronóstico en la enfermedad de Hodgkin en el grupo de pacientes en edad pediátrica y más, si se trata de un índice inespecífico como es el caso del cobre sérico, que puede verse modificado por una serie de factores, tanto fisiológico como patológico. Por otro lado, debe recordarse que en los niños pueden existir factores tales como infecciones que alteran las determinaciones del cobre sérico.

Por otro lado teniendo en cuenta los resultados obtenidos en éste trabajo, deberá hacerse una sensibilización mediante propaganda audiovisual en la población, para que niños con enfermedad de Hodgkin acudan a los centros especializados tempranamente, y no sean recibidos en los estadios tardíos de la enfermedad como se vió en el presente caso, ya que ésto redundaría en un manejo más temprano, lo que daría un mejor pronóstico a éstos pacientes.

Así pues, el presente trabajo no encontró una correlación que permitiera utilizar la determinación del cobre sérico como un método pronóstico de la evolución del tratamiento en esta enfermedad, sino que abre nuevos campos de investigación:

- 1) Que permitan conocer en nuestro medio, si las diferencias encontradas en lo que se refiere a la clasificación histológica, estadio de la enfermedad y

sintomatología con relación al sexo, son hallazgos fortuitos o condicionados por características genéticas, educación o medio socioeconómico.

- 2) La necesidad de que se elaboren trabajos prospectivos en que se investiguen datos clínicos de actividad, recaída o remisión y cantidad de tejido neoplasio, todo esto permitirá lograr una prueba, que aún inespecífica sea útil como ayuda, para poder controlar o conocer un poco mejor la enfermedad de Hodgkin.
- 3) Hacer otros estudios tomando en cuenta las diferencias por sexo, que se observaron en éste trabajo para tratar de encontrar si existe o no tal relación.

RESUMEN

Se estudiaron 157 niños, 53 con enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias no Hodgkin y 104 con otras patologías no neoplásicas.

Se encontró que hubo más niños que niñas en ambos grupos, predominando la edad escolar. En cuanto a la clasificación histológica en la enfermedad de Hodgkin estadio y sintomatología, predominó la variedad celularidad mixta, el estadio III y hubo ligero predominio del grupo con sintomatología.

El valor promedio sérico del cobre más alto correspondió a la variedad esclerosis nodular, a los estadios III y IV y al grupo SIN síntomas; los valores más bajos a la variedad predominio linfocítico, estadios I y II y al grupo CON síntomas.

Al estudiar al grupo por sexos separados se presentaron diferencias entre niños y niñas. No se encontró correlación entre los valores del cobre sérico con los datos mencionados y el tratamiento.

En el grupo con patología no neoplásicas, todos los valores cayeron dentro del rango normal, presentándose los valores más altos en los padecimientos alérgicos.

Se propone realizar un estudio prospectivo que tome en cuenta las diferencias observadas en éste trabajo para establecer si es posible utilizar el cobre sérico como prueba diagnóstica y pronóstica en la enfermedad de Hodgkin.

B I B L I O G R A F I A

- 1) Adelstein, S. J. y Vallee, B. L.: Copper metabolism in man. *New Eng. J. Med.* 265: 892-941. 1960
- 2) Aragón de la Cruz, G; Otero, L.J.; Criado, O. M. y Polo, T. E. La Cupremia en la Enfermedad de Hodgkin en relación con la variedad anatomopatológica, el estado y los signos generales. *Rev. Clín. Esp.* 3: 225-229 1975.
- 3) Briggs, M.; Austin, J. y Staniford, M.: Oral contraceptives and copper metabolism, *Nature* 225: 81, 1970.
- 4) Carwright, G. E. y Wintrobe, M.M.: Copper metabolism in normal subjects. *Amer. J. Clin. Nutr.* 14: 224-232, 1964.
- 5) Fisher, G. L. Shifrine, M.: Hypothesis for the mechanism of elevated serum copper in cancer patients. *Oncology.* 35: 22-25, 1978.
- 6) Gopalan, C.; Reddy, V. y Mohan, V. S.: Some aspects of copper metabolism in protein-calorie malnutrition. *J. Pediat.* 63: 646, 1963.
- 7) Holmeberg, C. G. y Laurell, C. B.: Oxidase reactions in human plasma caused by ceruloplasmin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 3: 103, 1951.
- 8) Hrgovcic, M; Tessmer, C. F.; Thomas, F. B.; Fuller, L. M. Gamble, J. F. y Schullenberger, C.C.: Significance of serum copper levels in adult patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 31: 1337-1345, 1973

- 9) Hrgovic, M.; Tessmer, C. F.; Thomas, F. B.; Ong, P. S.; Gamble, J. F. y Schullenberger, C.C.: Serum copper observations in patients with malignant lymphoma. *Cancer* 32: 1512-1524, 1973.
- 10) Hrgovic, M.; Tessmer, C. F.; Minckler, T. M.; Mossier, B. y Taylor, G.: Serum copper levels in lymphoma and leukemia: special reference to Hodgkin's disease. *Cancer* 21: 743-755, 1968
- 11) Hrgovic, M.; Tessmer, C. F.; Brown, B. W.; Wilbur, J. R.; Mumford, D. M., Thomas, F. B.; Shullenberger, C.C. y Taylor, G.: serum copper studies in the lymphomas and acute leukemia. *Progress in Clinical Cancer* 5: 121-153, 1973.
- 12) Ilicin, G.: Serum copper and magnesium levels in leukemia and malignant lymphoma. *Lancet* ii: 1036, 1971.
- 13) Jensen, K. B.; Thorling, E. G. y Anderson, C. F.: serum copper in Hodgkin's disease. *Scand J. Haemat.* 1: 62, 1964.
- 14) Kock, H. J.; Smith, E. R. y Mc Neely, J.: Analysis of trace elements in human tissues. II Lymphomatous disease. *Cancer* 10: 151, 1957
- 15) Lahey, M. E.; Gubler, C. J.; Cartwright, G. E. y Wintrobe, M.M.: Studies on copper metabolism. VII Blood copper in pregnancy and various pathological states. *J. Clin. Invest.* 32: 329, 1953.
- 16) Markowitz, H.; Gubler, C. J.; Mahoney, J. P.; Cartwright, G. E. y Wintrobe, M.M.: Studies on copper metabolism, XIV. Copper, ceruloplasmin and oxidase activity. in serum of normal subjects, pregnant woman and

- patients with infection, hepatolenticular degeneration and nephrotic syndrome, *J. Clin. Invest.* 34: 1498, 1955.
- 17) Masi, M.; Vecchi, V; Vivarelli, F. y Paolucci, P: La ceruloplasminemia nella leucosi acuta linfoblástica e nel morbo di Hodgkin della infanzia. *Minerva pediátrica.* 27 (22): 1223-1228, 1975.
 - 18) Mortazavi, S. H.; Boni-Hashemi, A; Mozafari, M. y Raffi, A.: Values of serum copper measurement in lymphomas and several other malignancies. *Cancer* 29: 1193-1198, 1972.
 - 19) Pagliardi, E. y Giangradi, E.: Clinical Significance of the blood copper in Hodgkin 's disease. *Acta Haemat.* 24: 201, 1960.
 - 20) Pineda, E.P.; Ravan, H. A. e Interburg, A.M.: Serum ceruloplasmin observations in patients with cancer, obstructive jaundice and other diseases. *Gastroenterology* 13: 266, 1962.
 - 21) Ramos Galván, R., Mariscal, C. A., Pérez Ortiz, B. Viniegra, A. A., Castro, A. y Alvarez Rincón, M.C.: Mortalidad Pre-escolar y desnutrición. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* 25: 269, 1968.
 - 22) Sinha, S. N. y Gabrielli, E. R.: Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions. *Amer. J. Clin Path* 54: 570-577, 1970.
 - 23) Smith, C. H.: *Hematología pediátrica.* 2a. ed. Salvat, Pag. 669-672, 1975

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 24) Tessmer, C. F.; Hargovcic, M.; Brown, B. W.; Wilbur, J. y Thomas, F. B.: Serum copper correlations with bone marrow. *Cancer*: 29: 173-179, 1972.
- 25) Tessmer, C. F.; Hrgovcic, M. y Wilbur, J.: Serum Copper in Hodgkin's disease in children. *Cancer* 31: 303-315, 1973.
- 26) Thorling, E. y Thorling K.: The Clinical usefulness of serum copper determinations in Hodgkin's disease. *Cancer* 38: 225-231, 1976.
- 27) Underwood, E. J.: Trace Elements in Human and Animal Nutrition. 3a. ed. Ed. Academic Press. New York. 1971.
- 28) Warren, R.L., Jellife, A. M.; Watson, J. V. y Hobbs, C. B.: Prolongued observations on variations in the serum copper in Hodgkin's disease, *Clin. Radiol* 20: 247-256, 1969.
- 29) Wilimas, J.; Thompson, E. y Smith K. L.: Value of serum copper levels and erythrocyte sedimentation rates as indicators of disease activity in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 42: 1929-1935, 1978.
- 30) Wintrobe, M. M.; Cartwright, G.E. y Gubler, C. J.: Studies on the function and metabolism of copper. *J. Nutr.* 50: 395-419, 1953.