



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUIMICOFARMACOBIOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE LÓPEZ MATEOS

**HISTOLOGÍA E INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LINFOMA DE HODGKIN. IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICOFARMACOBIOLOGIA

PRESENTA:
CITLALLI ABREGO RUIZ

ASESOR DE TESIS:
PEDIÁTRA ONCÓLOGO ELOY PÉREZ RIVERA

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO OCTUBRE 2014

AGRADECIMIENTO:

Yo Citlalli Abrego Ruiz manifiesto con gratitud, por su revisión crítica y sus importantes contribuciones al material presentado con título **HISTOLOGÍA E INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN. IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA**, a mis sinodales, Peditra Oncóloga Silvia Chávez Gallegos, Doctora en Ingeniería Maricela Villicaña Méndez, Maestra en Ciencias Karla Liliana García Chávez, Peditra Primo Cruz Borja y Maestra en Ciencias Rosa María García Martínez quienes formaron una parte muy importante en la realización de este trabajo.

Y en especial agradezco de todo corazón a mi asesor el **Pediatra Oncólogo Eloy Pérez Rivera** por su dedicación y paciencia de forma incondicional hizo posible la realización de esta tesis, además de que aprendí de él a ser una persona más humana y darle siempre un valor muy importante al paciente.

DEDICATORIA:

Primeramente quiero agradecer a **Dios** por darme la oportunidad de culminar esta etapa profesional como QFB con salud, y a mi honorable **UMSNH** así también a mi **Facultad de QFB** que me forjaron como profesionista.

Esta Tesis está dedicada en especial a dos personas que amo por sobre todas y las cosas y es un orgullo llamarlos MIS PAPIS el Sr. **DOMINGO FRANCISCO ABREGO PIÑA** y la Sra. **MARÍA DOLORES RUIZ RAMÍREZ**.

PAPI: quiero que sepas que te amo y que eres el mejor papá del mundo, gracias por, cuidarme y darme tu amor y apoyo día a día de una manera incondicional, además gracias a tu ejemplo y esfuerzo has hecho de mí y de mí una persona, responsable que no se rinde ante ninguna adversidad. Agradezco a Dios por tenerte a mi lado y por ser mi papá, cada uno de mis logros es completamente gracias a ti y no olvides nunca que yo estaré siempre para ti que Dios te bendiga siempre Papi.

MAMI: también a ti te amo demasiado con todo mi corazón y te agradezco por haberme dado la vida y por tu amor y cuidados que me has brindado desde el momento que supiste que llegaría a este mundo. Eres sin duda alguna la mejor mujer y mamá del universo tú eres el ángel que Dios me mando para cuidarme y hacerme muy feliz, hoy es un día muy importante para mí del cual sin tu ayuda,

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

dedicación y esfuerzo no se hubiera hecho realidad mami que Dios te bendiga siempre, ser tu hija es un gran orgullo.

También quiero agradecerles a mis hermanos **MARIÍA DEL CARMEN ABREGO RUIZ, FRANCISCO ABREGO RUIZ, OSCAR ABREGO RUIZ y GILBERTO ABREGO RUIZ** los cuales también son partícipes de este logro que me hace muy feliz y a pesar de los altibajos que hemos presentado siempre han estado apoyándome y que además creyeron en mí no solo como una hermana sino también como profesionalista que siempre estará para ustedes cuando me necesiten o no, LOS AMO.

También quiero dedicar este trabajo a una persona la cual forma una parte muy importante en mi vida y en mi corazón a mi Abuelita **MARÍA EUGENIA RAMÍREZ AYALA** que la amo y que es una gran mujer y una extraordinaria abuelita de un corazón hermoso y que Dios me la bendiga siempre y le permita estar conmigo por muchos años porque si mi mami es la mejor mamá es gracias a su ejemplo.

Y agradezco con todo mi corazón a mi padrino **JUAN ABREGO PIÑA**, a mi tío **EFRÉN ABREGO PIÑA** por todo su apoyo que me han brindado de manera incondicional y por su cariño y respeto que siempre me ha brindado a mí y a mi familia.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL	4
RESUMEN	7
ABSTRACT	7
I Abreviaciones.....	8
II Índice de figuras.....	9
III Índice de tablas.....	10
IV Índice de gráficas.....	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. MARCO TEORICO	13
2.1 Definición.....	13
2.2 Epidemiología.....	14
2.3 Fisiopatología.....	14
2.4 Etiología.....	15
2.5 Linfoma de Hodgkin familiar.....	15
2.6 Cuadro clínico.....	15
2.7 Diagnostico.....	17

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

2.8 Estadificación.....	22
2.9 Diagnóstico diferencial.....	23
2.10 Pronóstico.....	24
2.11 Tratamiento.....	25
2.12 Virus de Epstein Barr.....	27
2.13 Estrato Socioeconómico.....	27
2.14 Histopatología.....	27
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	29
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
5. JUSTIFICACIÓN.....	31
6. OBJETIVOS.....	32
6.1 Objetivo general.....	32
6.2 Objetivos específicos.....	32
7. METODOLOGÍA.....	33
7.1 Sitio de estudio.....	33
7.2 Muestra.....	33
7.3 Diseño experimental.....	33
7.4 Criterios de inclusión.....	33
7.5 Criterios de exclusión.....	33
7.6 Criterios de eliminación.....	33

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

7.7 Procedimientos.....	33
7.8 Estudios de laboratorio generales.....	34
7.9 Estudios de gabinete.....	35
7.10 Aspirado de Médula ósea.....	35
7.11 Análisis estadístico.....	35
7.12 Consideraciones éticas.....	35
7.13 Recursos físicos y materiales.....	36
8. RESULTADOS.....	37
9. DISCUSIÓN.....	45
10. CONCLUSIÓN.....	49
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

RESUMEN: Este trabajo se realizó bajo la asesoría del Pediatra Oncólogo Eloy Pérez Rivera con el objetivo de identificar el inmunofenotipo y el subtipo histológico más frecuentemente presentado en pacientes con Linfoma de Hodgkin, conocer la supervivencia libre de enfermedad, distribución por sexo, frecuencia de CD20 positivo, prevalencia de síntomas B y la etapa al momento del diagnóstico; el sitio de estudio fue el departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"; donde se incluyeron 79 pacientes durante el período de estudio de 1984-2013 los cuales presentaban de 0 a 18 años de edad además se corroboró el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin ratificado con análisis morfológico e inmunofenotípico, sin tratamiento antineoplásico previo.

ABSTRACT: This work was performed under the guidance of Pediatric Oncologist Eloy Perez Rivera with the aim of identifying the immunophenotypic and histologic subtype most frequently reported in patients with Hodgkin lymphoma, know the disease-free survival, sex distribution, frequency of CD20 positive, prevalence of B symptoms and stage at diagnosis; the study site was the Department of Hematology-Oncology at Children's Hospital of Morelia "Eva Samano de Lopez Mateos"; where 79 patients were enrolled during the study period 1984-2013 los of whom had 0-18 years of age also diagnose Hodgkin lymphoma ratified with morphological and immunophenotypic analysis without antineoplastic treatment was confirmed.

I. ABREVIACIONES

LH. Linfoma de Hodgkin.

LNH. Linfoma No Hodgkin.

SNC. Sistema Nervioso Central.

RS. Reed-Sterberg

REAL. Revisión Europea-Americana de Neoplasias Linfoides.

NFkB. Factor de transcripción nuclear kappa B.

EBV. Virus de Epstein Barr.

EUA. Estados Unidos de Norteamérica.

CMV. Citomegalovirus

DFH. Difenil Idantoina.

Gy. Grays.

NK. Natural Killer.

Tb. Tuberculosis.

PIT. Purpura Trombocitopenia Autoinmunitaria.

TC. Tomografía Computarizada.

RMN. Resonancia Magnética Nuclear.

INP. Instituto Nacional Politécnico.

Ga. Galio.

EH. Enfermedad de Hodgkin.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de una célula sanguínea.....	13
Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el Linfoma de Hodgkin.....	21
Figura 3. Protocolo y secuencia de estudio.....	34

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación en estadios de Ann Arbor para el LH.....22

Tabla 2. Distribución por sexo y edad.....37

Tabla 3. Histologías reportadas.....39

Tabla 4. Distribución comparativa n (%) de inmunofenotipos (+,-).....43

IV. ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Sexo de los pacientes.....	38
Gráfica 2. Edad al diagnóstico.....	38
Gráfica 3. Histología.....	39
Gráfica 4. Sintomatología.....	40
Gráfica 5. Síntomas B.....	40
Gráfica 6. Supervivencia y mortalidad al Linfoma de Hodgkin.....	41
Gráfica 7. Etapas.....	42
Gráfica 8. Leucocitos al diagnóstico.....	42
Gráfica 9. Inmunofenotipo.....	43
Gráfica 10. Inmunofenotipo CD20 (+,-).....	44

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer en pediatría constituye la segunda causa de muerte en pacientes menores de 15 años. El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna frecuente en la edad pediátrica y se caracteriza por el crecimiento progresivo de los ganglios linfáticos.

En México se reporta una alta incidencia, correspondiendo junto al Linfoma No Hodgkin (LNH) al segundo lugar en frecuencia de las neoplasias en pediatría. Esto difiere de lo publicado a nivel internacional donde los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) ocupan el segundo lugar en frecuencia y los linfomas en tercer lugar. Esta patología ha sido estudiada de forma amplia internacionalmente, sin embargo en México es mínimo el conocimiento que se tiene de esta enfermedad. En países desarrollados la utilización de estos conocimientos ayudo al diseño de protocolos de tratamiento adaptados a las características de los pacientes con la finalidad de obtener tasas de curación adecuadas con menores efectos adversos a los agentes quimioterapéuticos y a la radioterapia. Las tasas de curación en la última década han observado un aumento dramático en estadios tempranos siendo estas tan altas como un 90%, incluso en estadios avanzados alcanzan a ser del 80%. Desafortunadamente en nuestro país aún no se logran tasas de curación similares, por lo que la investigación en esta enfermedad resulta preponderante con la finalidad de conocer la variabilidad de nuestra población y así ajustar el tratamiento necesario y lograr con esto potencialmente mejores resultados con menos efectos adversos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Definición

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna que se caracteriza por la diseminación por contigüidad ganglionar, su origen ha sido objeto de múltiples controversias; sin embargo, recientemente se ha relacionado con la línea linfoide B. [15]

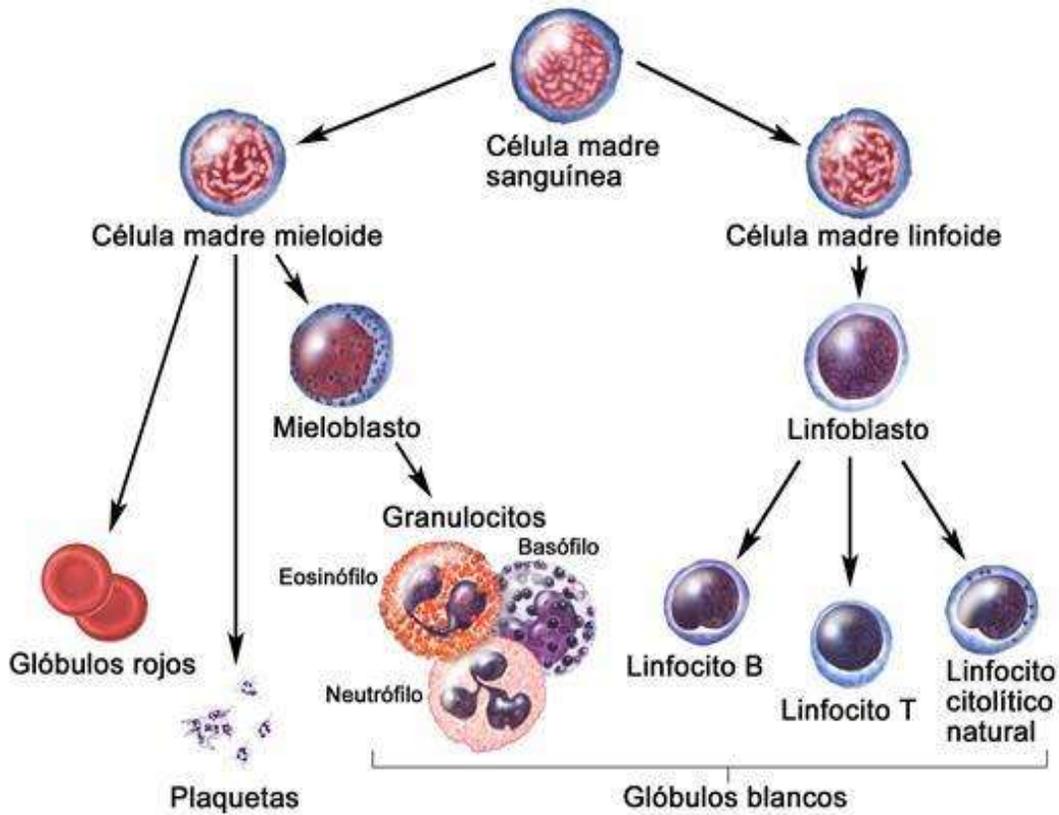


Figura 1. Evolución de una célula sanguínea.

2.2 Epidemiología

Estudios epidemiológicos muestran que existen tres tipos de LH; el primero es el LH infantil, el cual se refiere a la presencia de esta enfermedad en menores de 14 años; el LH en adultos jóvenes, que afecta a paciente entre los 15 y 34 años de edad, y el LH de los adultos que se presenta en sujetos de 55 a 74 años de edad. La diferencia en estos grupos etarios solo permite inferir que existen diferencias en los factores de riesgo y etiología del LH. La incidencia del LH tiene una distribución bimodal e los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) con un pico de incidencia en la segunda y quinta década de la vida [16]. En México la máxima incidencia se presenta en el segundo decenio de la vida, sin embargo también existe una alta incidencia en el primer decenio de la vida. El LH se presenta con mayor frecuencia en el género masculino, esto es más evidente en menores de 10 años. [17]

2.3 Fisiopatología

La célula típica del LH es la célula de Reed-Sterberg (RS) que es una clona que deriva de un linfocito B la cual se origina en el centro de los núcleos germinales de los linfocitos. La mayoría de los LH resultan del centro germinal B preapoptótico que no sintetizan inmunoglobulina. Las células de RS parecen ser resistentes al estímulo apoptótico. La desregulación nuclear del factor de transcripción nuclear Kappa B (NFkB) en la célula RS parece explicar extra la resistencia a la apoptosis.

2.4 Etiología

Diversos factores han sido asociados con un aumento en el riesgo de desarrollar LH. Estos incluyen historia familiar de LH, infección por el Virus de Epstein Barr (EBV) y el estrato socioeconómico. [28]

2.5 Linfoma de Hodgkin familiar

Este representa el 4.5% de todos los casos de LH. Los adolescentes y adultos jóvenes presentan un aumento en el riesgo de presentar LH hasta 99 veces en gemelos monocigóticos y hasta 7 veces más riesgo en otros familiares existe. [30]

2.6 Cuadro clínico

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de un conglomerado ganglionar, generalmente localizado de manera inicial en la región anterior al cuello generalmente unilateral. En caso de crecimiento acelerado puede ocasionar dolor, sin embargo, en la mayoría de los casos el crecimiento ganglionar pasa inadvertido por no asociarse a ningún otro síntoma. En ocasiones, el crecimiento suele ser subagudo y durar meses sin otra manifestación. En otros casos, el crecimiento del conglomerado ganglionar es de forma lenta y progresiva, la consistencia del conglomerado es renitente, firme o ahulada, adherido generalmente a planos profundos, sin alteraciones en el estado de la superficie. En 2/3 casos, el conglomerado del cuello puede estar acompañado de la presencia de un conglomerado mediastínico que dependiendo de su tamaño

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

puede pasar inadvertido o condicione síntomas de compresión bronquial y tos crónica. El diagnóstico de una masa mediastínica se dificulta sobre todo en pacientes menores de cinco años en quienes la presencia del timo puede confundir al clínico; en la enfermedad de Hodgkin infantil, menos del 3% de los casos presentan adenomegalias subdiafragmáticas como sitio inicial de la enfermedad [15]. En el Instituto Nacional de Pediatría, 88% de los pacientes con una masa mediastínica. El tiempo de evolución se presentó en un rango de 3 a 18 meses.

Los síntomas sistémicos son inespecíficos e incluyen fatiga, anorexia y mal estado general. Los síntomas específicos son la presencia de fiebre de hasta 38 °C, medida por la boca, sin causa aparente, la pérdida de peso del 10% en un periodo de seis meses previos y diaforesis profusa de predominio nocturno. Esta triada sintomatológica es conocida como síntomas B son secundarias, entre otras situaciones, a la producción de interleucinas, especialmente el factor de necrosis tumoral, así como las interleucinas 1 y 6. En ocasiones, los pacientes pueden presentar prurito o dolor posterior a la ingesta de alcohol sin constituir un factor pronóstico. Los pacientes con LH presentan una serie de alteraciones inmunitarias al diagnóstico, entre las que destacan una disminución en la actividad citotóxica de los linfocitos NK [17]. La sensibilidad de los linfocitos T presentadores se encuentra alterada, lo que repercute en la inmunidad celular. Esto puede condicionar la presencia de procesos infecciosos por agentes intraestructurales;

en nuestro medio, destaca la tuberculosis (Tb). No es raro que un paciente con LH presente Tb al mismo tiempo. Una gran variedad de citosinas, y sobre todo su interacción, se ven alteradas; esto trae como consecuencia la presencia de un infiltrado inflamatorio, acompañado de una respuesta inmunitaria en contra del tumor ineficiente, y como ya se mencionó una deficiencia en la inmunidad celular generalizada. Después del tratamiento, la inmunidad humoral puede estar transitoriamente alterada.

2.7 Diagnóstico

La biometría hemática y la química sanguínea muestran cambios inespecíficos que pueden correlacionarse con las etapas avanzadas del LH. Las alteraciones detectadas en sangre periférica incluyen leucocitosis a expensas de neutrófilos, linfopenia y eosinofilia. A pesar de lo que pudiera esperarse, las cifras de los linfocitos son normales durante la enfermedad, sobre todo en la variedad infantil. La anemia puede ser indicación de una enfermedad avanzada y comúnmente es la consecuencia de la incapacidad que tiene el paciente para movilizar el hierro de los depósitos hepáticos. La anemia hemolítica asociada con el LH puede estar acompañada de un estudio de Coombs positivo y de reticulocitosis e hiperplasia normoblastica en la medula ósea. [17]

El Linfoma de Hodgkin, como ya se mencionó, está asociado a diferentes e importantes trastornos inmunitarios, que incluyen síndrome nefrótico, anemia, hemolítica autoinmunitaria, neutropenia y purpura trombocitopenia autoinmunitaria

(PTI). La PTI se informa en 1 a 2% de los casos de LH y, habitualmente, se asocia con anemia hemolítica autoinmunitaria. En muchas ocasiones, la trombocitopenia se puede presentar después de haber concluido el tratamiento y, cuando esto sucede, es indicativo de una inminente recaída. [18]

Otros parámetros que se encuentran alterados son la variedad de eritrosedimentación, cobre sérico, ferritina sérica y niveles de deshidrogenasa láctica como la consecuencia de la activación del sistema reticuloendotelial. Estos parámetros, además de ser un adecuado complemento diagnóstico, son de gran utilidad durante el seguimiento y la evaluación de la respuesta del tratamiento. [19]

La infiltración a medula ósea por el Linfoma de Hodgkin es rara al diagnóstico y esto infiere inmediatamente la presencia de un estadio avanzado; la infiltración puede ser difusa o local y comúnmente está acompañada de fibrosis.

Actualmente, los estudios de gabinete no solo buscan apoyar el diagnóstico de LH, sino que también son base fundamental en la estadificación de la enfermedad. El estudio inicial del conglomerado ganglionar, cuando éste se localiza en el cuello, puede realizarse con una ultrasonografía que, junto con la exploración física, puede ofrecer importante información. Si la ultrasonografía muestra un patrón infiltrativo al interior de las adenomegalias en estudio, puede sustentar la decisión de tomar una biopsia.

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

La telerradiografía de tórax posterior y lateral puede ofrecer información preliminar sobre la presencia o no de un conglomerado ganglionar en el mediastino y la presencia de enfermedad en las estructuras torácicas, ya que en el parénquima pulmonar, la pleura y el pericardio son las estructuras extranodales más afectadas. Sin embargo, algunos autores demostraron que el estudio ideal para detectar la enfermedad en el tórax, incluyendo mediastino, fue la tomografía computarizada (TC), a excepción del parénquima pulmonar en donde la resonancia magnética nuclear (RMN) fue superior a la TC.

La afección al bazo ocurre en 30 a 40% de los casos en pacientes con LH; sin embargo, la correlación entre la imagen y la afección histopatológica suele no correlacionarse. La imagen de la afección a hígado frecuentemente se correlaciona con la alteración de las pruebas de función hepática. La principal limitante de la TC y de la RMN para demostrar afección a estos dos órganos es que difícilmente detectan lesiones menores de 1cm, lo cual se puede remediar exclusivamente con la comprobación histopatológica de la ausencia de la enfermedad, por lo que sería necesario realizar una laparotomía estadificadora. Estos estudios en pediatría han quedado en desuso por riesgo y morbilidad concomitante, por lo que se prefiere dar tratamiento sistémico con quimioterapia, a pesar de no haber evidencia radiográfica de enfermedad infradiafragmática. En el INP, con el objetivo de eliminar la laparotomía estadificadora, la estadificación infradiafragmática se ha complementado con la realización de un ultrasonido

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

hepatoesplénico que ha mostrado utilidad para detectar enfermedad en estos órganos, sin necesidad de llevar a cabo una laparotomía.

Los estudios de medicina nuclear son útiles en pacientes con LH, tanto el diagnóstico como durante el seguimiento. El rastreo con galio-67(Ga), particularmente en la evaluación de enfermedad supradiaphragmática, tiene un papel muy importante, aunque el galio-67 no es capaz de establecer la diferencia entre tejido inflamatorio y linfoma de Hodgkin. Sin embargo, la afinidad del galio por los conglomerados secundario a LH se incrementa en un 60 y 70% a pesar de haber recibido tratamiento lo que lo hace un estudio importante en el seguimiento de la enfermedad de Hodgkin supradiaphragmática [19]. La utilidad de la tomografía por emisión de positrones se encuentra actualmente en evaluación para el estudio de LH. El rastreo óseo con tecnecio-99 puede ser útil en pacientes con dolor óseo e incremento en los niveles séricos de fosfatasa alcalina, lo que podría estar asociado a infiltración al hueso.

La necesidad de emitir una ruta crítica es conveniente debido a la complejidad de este linfoma.

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

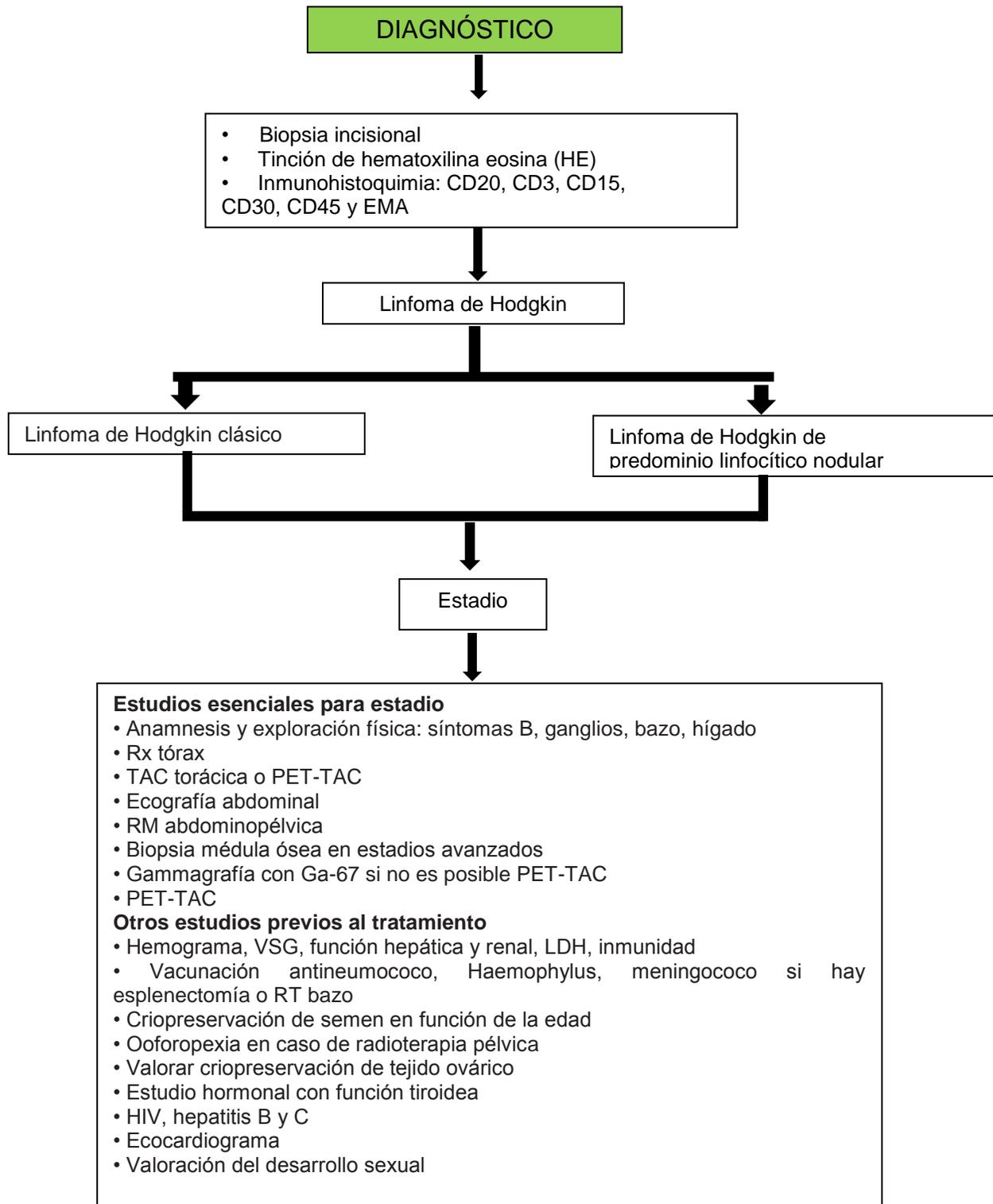


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el Linfoma de Hodgkin.

2.8 Estadificación

El estadio se determina mediante signos anatómicos probatorios de la enfermedad, obtenidos mediante exploraciones con TC junto con procedimientos de imaginología funcional. La clasificación en estadios utilizada para el linfoma de Hodgkin se basa en el sistema Ann-Arbor, adoptado en 1971, que asigna la etapa o estadificación de la enfermedad [20]. La estadificación es independiente de las modalidades de imaginología que se utilizan.

Tabla 1. Clasificación en estadios de Ann Arbor para el LH. [29]

Estadio	Descripción
I	Compromiso de un solo sitio linfático (es decir, región ganglionar, anillo de Waldeyer, timo o bazo) (I); o compromiso localizado de un solo órgano o sitio extralinfático, en ausencia de compromiso de algún ganglio linfático (IE).
II	Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (II); o compromiso localizado de un órgano o sitio extralinfático con compromiso relacionado de ganglio linfático regional, con compromiso de otras regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma o sin este (IIE).
III	Compromiso de regiones de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (III), que también puede estar acompañado por diseminación extralinfática con compromiso relacionado de ganglio linfático adyacente (IIIE) o por compromiso del bazo (IIIS), o ambos (IIIE,S).
IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos extralinfáticos, con compromiso relacionado de ganglios linfáticos o sin este, o compromiso de órgano extralinfático aislado en ausencia de compromiso de algún ganglio linfático, pero junto con enfermedad en

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

	sitio(s) distante(s). El estadio IV incluye cualquier compromiso del hígado o la médula ósea, los pulmones (distinto de la diseminación directa desde otro sitio) o el líquido cefalorraquídeo.
Designaciones aplicables a cualquier estadio	
A	No hay síntomas.
B	Fiebre (temperatura >38 °C), sudores nocturnos abundantes, pérdida idiopática de peso de >10% dentro de los 6 meses anteriores al diagnóstico.
E	Compromiso de un único sitio extraganglionar contiguo o proximal al sitio ganglionar conocido.
S	Compromiso del bazo.

2.9 Diagnóstico diferencial

El linfoma de Hodgkin debe diferenciarse de otras causas comunes de adenomegalias inflamatorias, particularmente de adenomegalias asintomáticas; (p. ej., infección por micobacterias atípicas y toxoplasmosis). Los linfomas no Hodgkin también pueden tener una presentación similar al Hodgkin; sin embargo, un dato que establece la diferencia es la velocidad de crecimiento, por tanto, los linfomas no Hodgkin se acompañan con mayor frecuencia de niveles altos de ácido úrico y deshidrogenasa láctica en sangre. En ocasiones, el informe inicial de una biopsia puede ser solamente el de una hiperplasia reactiva; no obstante, cuando las adenomegalias son recidivantes es importante reconsiderar la posibilidad de LH.

El diagnóstico diferencial de las adenopatías cervicales debe incluir la posibilidad de otras neoplasias, sobre todo de carcinoma nasofaríngeo y sarcomas de partes blandas.

El diagnóstico diferencial más difícil de establecer es la presencia de una masa mediastínica en pacientes menores de cinco años; ya que la hiperplasia del timo puede confundirse con gran facilidad; por ello, la única manera de hacer diagnóstico diferencial será realizando una biopsia de la masa en el mediastino. Como se comentó, casi todas las causas que pueden producir adenomegalias inflamatorias en cuello deben descartarse antes de considerar la posibilidad de presentar EH.

2.10 Pronóstico

La supervivencia a largo plazo en el LH se ve afectada básicamente por cuatro factores que pueden determinar la evolución final de la enfermedad. La presencia o la ausencia de estos factores ayuda a establecer la terapéutica más adecuada, dividiendo a los enfermos con LH en dos grandes grupos: 1) los de alto riesgo y 2) los de bajo riesgo.

Evidentemente, el primer factor que nos ayuda a clasificar a los pacientes en alguno de estos grupos es el estadio. La supervivencia global para los pacientes con LH estadios I y II es de 100 y 96, respectivamente; la supervivencia disminuye entre un 92 y 80% para los estadios III y IV. Por ello, generalmente se establece

que los pacientes con estadio III y IV pertenecen al grupo de alto riesgo, sin necesidad de presentar otras características.

Por otro lado, los pacientes con estadios I y II habitualmente corresponden al grupo de bajo riesgo, siempre y cuando no presenten al menos una de las siguientes características: adenomegalia cervical única de más de 6 cm., presencia de una masa mediastínica que abarque por lo menos un tercio del volumen total del mediastino y, por último, la presencia o ausencia de síntomas B. En caso de presentar cualquiera de estas características, los pacientes con estadio I o II deben ser considerados como de alto riesgo y deben ser tratados de la misma forma que estos pacientes. Hay algunos estudios que históricamente han considerado a la variedad histológica de depleción linfocítica como del mal pronóstico; sin embargo, sólo existe evidencia que la DL, aunada a un estadio avanzado, es de mal pronóstico.

2.11 Tratamiento

El tratamiento preferido para el LH infantil localizado ha evolucionado con el uso de terapéutica combinada que incluye menos cursos de quimioterapia y radiación, a dosis reducidas a las áreas afectadas por la enfermedad. El uso de quimioterapia sola se está evaluando [21]. La meta ha sido mantener una alta tasa de curación y, al mismo tiempo, reducir los efectos tardíos que se manifiestan específicamente en niños [22]. En general, los adolescentes con LH infantil localizado (patológicamente clasificado como etapas I y II) que han alcanzado el

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

crecimiento máximo, pueden ser tratados como adultos con radioterapia sola a dosis estándar de 35 a 45 Gy. Algunos de estos pacientes presentan recidiva y requieren de quimioterapia subsecuente para su tratamiento. En el estudio del intergrupo del Linfoma de Hodgkin, se observó una tasa alta de recaída en pacientes tratados con radioterapia sola en el campo afectado [23]. Para los pacientes que no han alcanzado su desarrollo total, es recomendable el uso de quimioterapia junto con una dosis menor radioterapia que puede ser hasta de 15.5 a 24 Gy, dependiendo de la respuesta inicial a la quimioterapia. En algunos centros, del interior de la República Mexicana, se ha evaluado el uso exclusivo de la quimioterapia con algún éxito [24], y la experiencia acumulada en esta modalidad sugiere que se logran resultados equivalentes a los obtenidos con terapia combinada [25]. Los esfuerzos por eliminar la radiación del tratamiento son importantes en vista de la evidencia sustancial de su relación con el desarrollo posterior de tumores sólidos, especialmente después de 10 años de haber aplicado terapia.

Los pacientes cuya enfermedad en el mediastino es masiva, es decir, que ocupe más de un tercio del diámetro torácico máximo, o con tumor que afecta el pericardio o la pared torácica, deben tratarse como quimioterapia y radioterapia, aun cuando se trate de estadios I y II [26],[27]. Sin embargo, el tamaño tumoral por si solo puede también ser indicativo de terapia combinada aunque se trate de una adenomegalia única en cuello, siempre y cuando esta tenga un volumen

mayor a 6cm. El mejor tratamiento para el linfoma de Hodgkin infantil avanzado y para los pacientes con recaída después de la radioterapia es la quimioterapia combinada con uno de los regímenes, que han demostrado su eficacia al lograr remisiones prolongadas, y la consolidación con trasplante autólogo o alógeno de progenitores hematopoyéticos.

2.12 Virus de Epstein Barr

Se ha demostrado que este virus está presente comúnmente en el genoma del tumor particularmente en la variante histológica de celularidad mixta, la cual es la histología más frecuente en niños de países subdesarrollados, en varones menores de 10 años y en aquellos con inmunodeficiencias.

2.13 Estrato socioeconómico

Esta enfermedad se asocia en personas con nivel socioeconómico bajo y en familias con mayor número de hijos. En países desarrollados y con mejor nivel económico el LH se presenta en adultos jóvenes con mayor frecuencia. Estos hallazgos podrían estar asociados con un aumento en el número de infecciones en la niñez temprana.

2.14 Histopatología

Esta se caracteriza por un infiltrado de linfocitos reactivos prácticamente normales, acompañados de células plasmáticas y eosinófilos, así como de células de RS.

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

Estas últimas son células grandes (>15 a 45 μm de diámetro) con abundante citoplasma y nucléolos múltiples o multilobulados. La membrana nuclear se tiñe intensamente y la fina cromatina permite observar en su interior el nucléolo redondeado; este es largo y prominente. Aunque las células de RS son características del LH, no son patognomónicas y pueden encontrarse en otras entidades como la hiperplasia linfoide reactiva secundaria a mononucleosis infecciosa, infecciones por CMV, ingestión de DFH, Linfomas no Hodgkin, sarcomas y carcinomas.

La clasificación histológica consiste en dos grupos como fue propuesto por la Revisión Europea-Americana de Neoplasias Linfoides (REAL) e incorporada en el 2008 a la Clasificación de tumores del sistema Hematopoyético y Tejidos Linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos grupos son los siguientes:

- a) Linfoma de Hodgkin Clásico que incluye: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y el rico en linfocitos.
- b) Nodular con predominio linfocitario.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La histología y el inmunofenotipo en pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin tratados en el hospital infantil de Morelia son diferentes a las que se presentan en países desarrollados? ¿Esta diferencia influye en la supervivencia de nuestros pacientes?

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los Linfomas constituyen la segunda neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. El Linfoma de Hodgkin es una patología con alta incidencia en México, en el Hospital Infantil de Morelia recibimos anualmente alrededor de 15 casos nuevos con esta patología, lo que representa una fuente muy valiosa de información. Sin embargo, desconocemos con precisión datos elementales como las características clínicas, de laboratorio, inmunobiológicas y moleculares al diagnóstico de nuestra población.

5. JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos se reciben entre 10 y 15 casos nuevos de Linfoma de Hodgkin cada año, sin embargo, a pesar de ser una neoplasia maligna frecuente, se desconoce con precisión las características de presentación clínica, subtipos morfológicos, características histológicas e inmunobiológicas de nuestros pacientes al momento del diagnóstico.

Las características al diagnóstico son en sí mismas factores pronósticos y constituyen información indispensable para la estratificación de los pacientes, asignación de riesgo, definición pronóstica y planeación del tratamiento.

Conocer las características clínicas al diagnóstico de los pacientes con LH tratados en el Hospital Infantil de Morelia, permitirá identificar aspectos individuales de nuestra población, definir necesidades y realizar una mejor planeación, tanto de recursos como de estrategias terapéuticas, con base en datos precisos.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Identificar el inmunofenotipo y el subtipo histológico más frecuentemente presentado en pacientes con Linfoma de Hodgkin tratados en el Hospital Infantil de Morelia

6.2 Objetivo específicos

6.2.1 Describir la distribución por edad y sexo.

6.2.2 Identificar los síntomas más frecuentes.

6.2.3 Conocer las características de laboratorio.

6.2.4 Analizar la presentación histológica.

6.2.5 Describir el inmunofenotipo.

6.2.6 Conocer la frecuencia de CD20 positivo.

6.2.7 Conocer la supervivencia libre de enfermedad del grupo de estudio.

6.2.8 Conocer la etapa al diagnóstico de los pacientes.

6.2.9 Identificar la prevalencia de los síntomas B.

7. METODOLOGÍA

7.1 Sitio de estudio Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

7.2 Muestra Se incluyeron 79 pacientes del primero de enero de 1984 al primero de septiembre del 2013, diagnosticados de forma consecutiva.

7.3 Diseño experimental Es un estudio clínico, retrospectivo y observacional en un grupo de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

7.4 Criterios de inclusión

7.4.1 Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin ratificado con análisis morfológico e inmunofenotípico.

7.4.2 Sin tratamiento antineoplásico previo

7.4.3 Pacientes menores de 18 años.

7.5 Criterios de exclusión

7.5.1 Pacientes cuyo tutor no desee ingresar al protocolo.

7.6 Criterios de eliminación

7.6.1 Información incompleta.

7.7 Procedimientos



Figura 2. Protocolo y secuencia del estudio

7.8 Estudios de laboratorio generales

Se tomó a los pacientes una muestra de sangre periférica para estudios los cuales se realizaron en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de Morelia que incluyeron citometría hemática completa, pruebas de función renal (creatinina, nitrógeno ureico en sangre), electrolitos séricos (potasio, sodio, cloro, fosforo y calcio), ácido úrico y deshidrogenasa Láctica. Se realizó además frotis de sangre periférica con

tinción de Wright y se analizaron las características de las células periféricas con la búsqueda intencionada de blastos.

7.9 Estudios de gabinete

Se realizó radiografía de tórax postero anterior y lateral en caso de presencia de masa mediastinal, tomografía de tórax, abdomen y cráneo en caso de sospecha de sangrado intracraneal y resonancia magnética de cráneo en casos de sospecha de infiltración leucémica al sistema nervioso central.

7.10 Aspirado de médula ósea

Se realizó el aspirado de médula ósea puncionando la espina iliaca postero-superior del lado derecho, empleando la aguja de Hamshidi; bajo anestesia general inhalada con halotano aplicada por médico anestesiólogo y acompañado por una enfermera del servicio de oncología en sala de procedimientos ambulatorios. La toma se realizó en dos partes; primero se obtuvieron 0.5 mL de muestra y se realizaron frotis en 5 laminillas, se tiñeron con el colorante de Wright, se contaron 100 células en el microscopio.

7.11 Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, que incluyen frecuencias y porcentajes.

7.12 Consideraciones éticas

Los pacientes fueron incluidos sólo bajo el consentimiento de su padre o tutor. El médico a cargo les explico al inicio del tratamiento la necesidad de tomar estudios de los cuales la información podría ser utilizada para la investigación científica, esto sin dañar en ningún momento al paciente de forma moral, física o éticamente. Todos los pacientes al ingreso al departamento de Hemato-Oncología reciben valoraciones por parte del servicio de Psicología.

7.13 Recursos Físicos y Materiales

El Hospital Infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos se compone de un área física con las condiciones y equipamiento adecuados para el desarrollo de protocolo. Contamos con toda la infraestructura y reactivos para realizar las metodologías descritas en este proyecto. Solo se generó gasto en los pacientes al realizar el inmunofenotipo y análisis histopatológico cual es parte sustantiva para la designación del tratamiento.

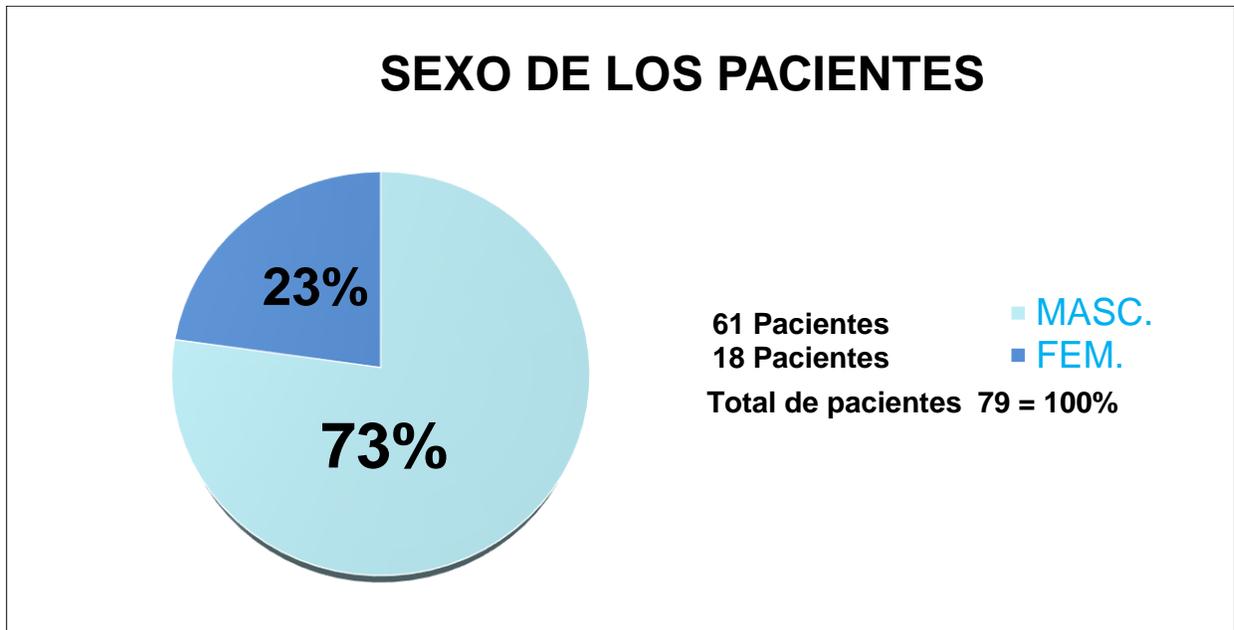
8. RESULTADOS

Ingresaron al periodo de estudio 79 pacientes de los cuales, 3 debieron ser excluidos por no contar con información completa. La distribución por sexo; 61 (77%) pacientes correspondieron al sexo masculino y 18 (23%) al femenino. Se encontró una relación masculino : femenino de 3:1 en favor del sexo masculino.

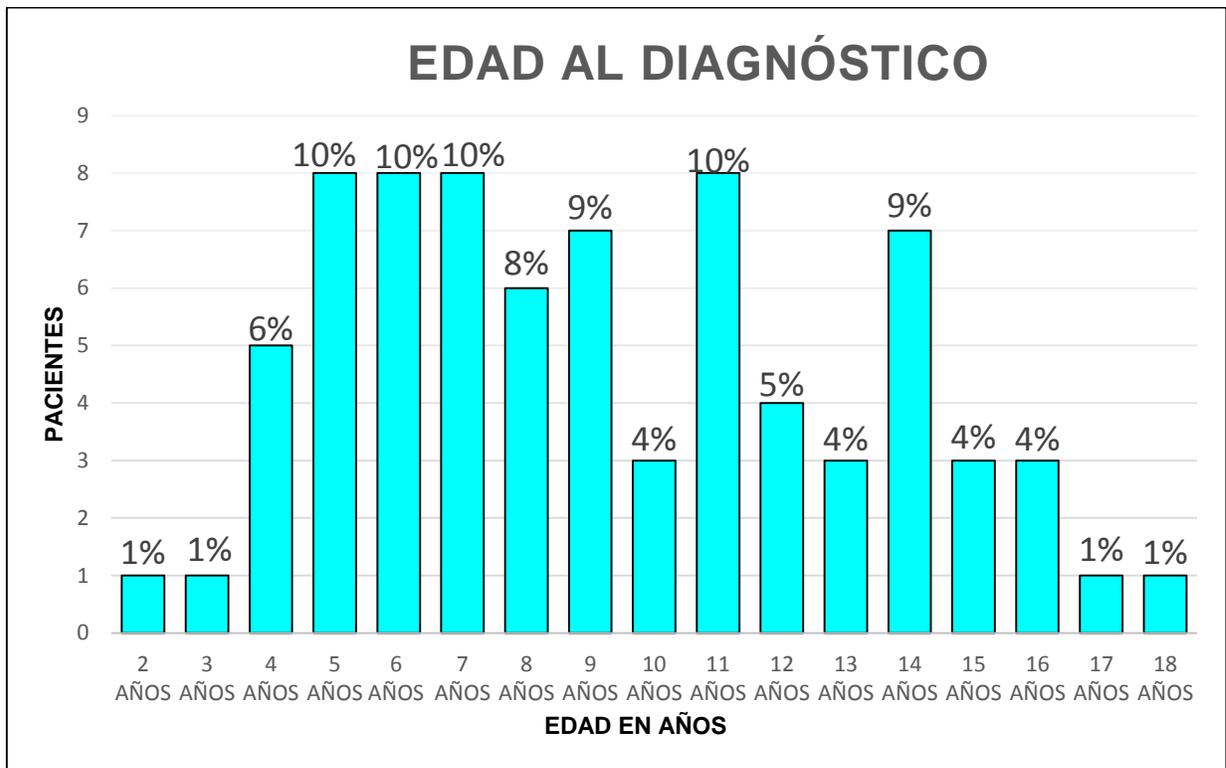
En cuanto a la distribución por edad, la media fue de 9 años, la mediana 9 años y la moda se hizo presente en las edades de 5 años, 6 años, 7 años y 11 años.

Tabla 2. Distribución por sexo y edad.

Sexo	n (%)
Masculino	61 (77)
Femenino	18 (23)
Relación M:F	3:1
Edad	n (%)
0 a 6 años	23 (30)
6 a 12 años	36 (47)
12 a 18años	18 (23)
Mediana	9 años
Moda	5,6,7 y 11 años
Media	9 años



Gráfica 1. Distribución del sexo de los pacientes diagnosticados del Hospital Infantil de Morelia.



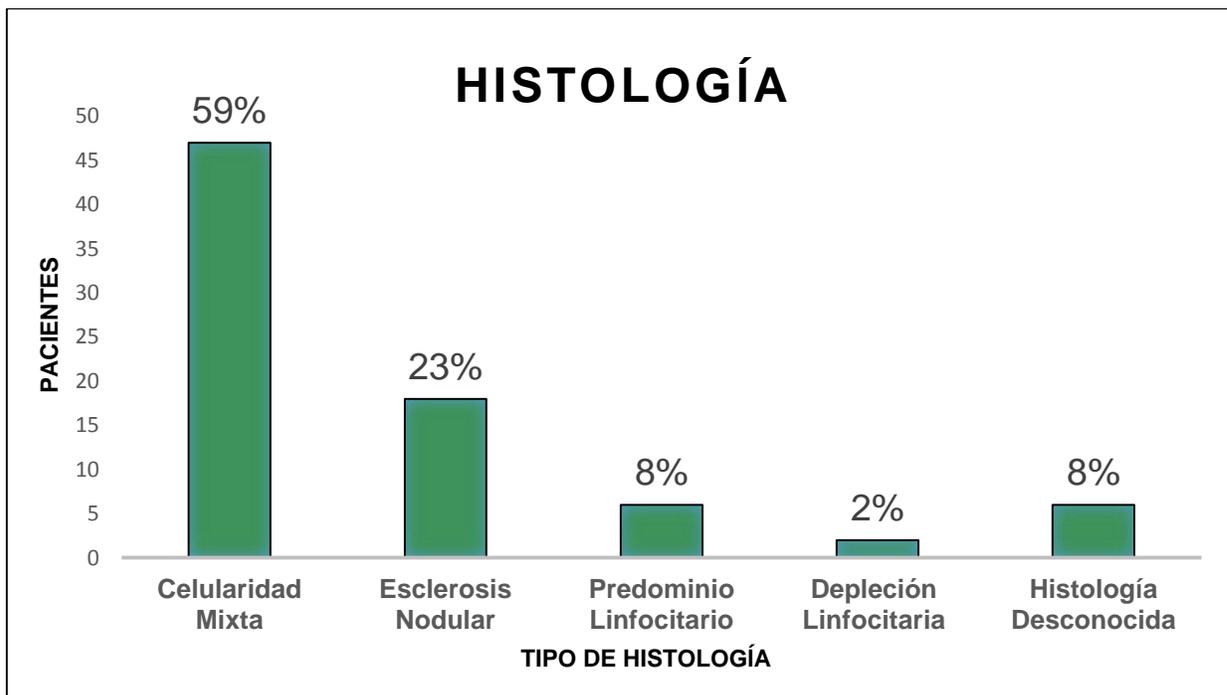
Gráfica 2. Distribución de la Edad de los pacientes con LH, al momento del diagnóstico.

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

La Histología más frecuente fue celularidad mixta la cual se observó en 47 (59%), seguido Esclerosis Nodular en 18 (23%), Predominio Linfocitario en 6 (8%), Depleción Linfocitaria en 2 (2%), y 6 (8%) reportados con histología desconocida.

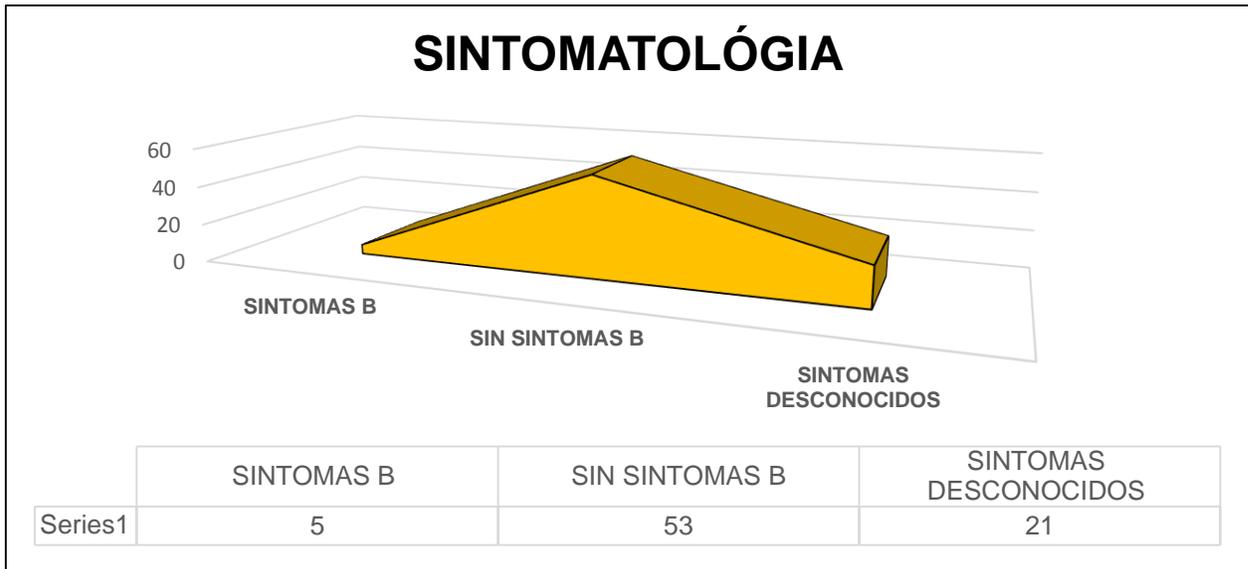
Tabla 3. Histologías reportadas.

HISTOLOGÍA	n(%)
Celularida Mixta	47 (59)
Esclerosis Nodular	18 (23)
Predominio Linfocitario	6 (8)
Depleción Linfocitaria	2 (2)
Histología desconocida	6 (8)



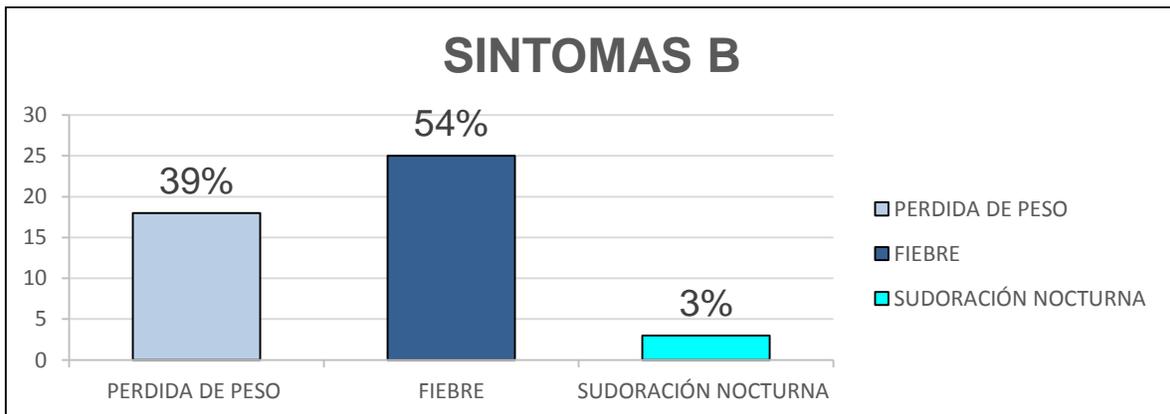
Gráfica 3. Distribución de las Histologías de los pacientes con LH, al momento de su diagnóstico.

Pacientes con presencia de síntomas B fueron; 5 (6%), ausencia de síntomas B 53 (67%) y desconocido 21 (27%).



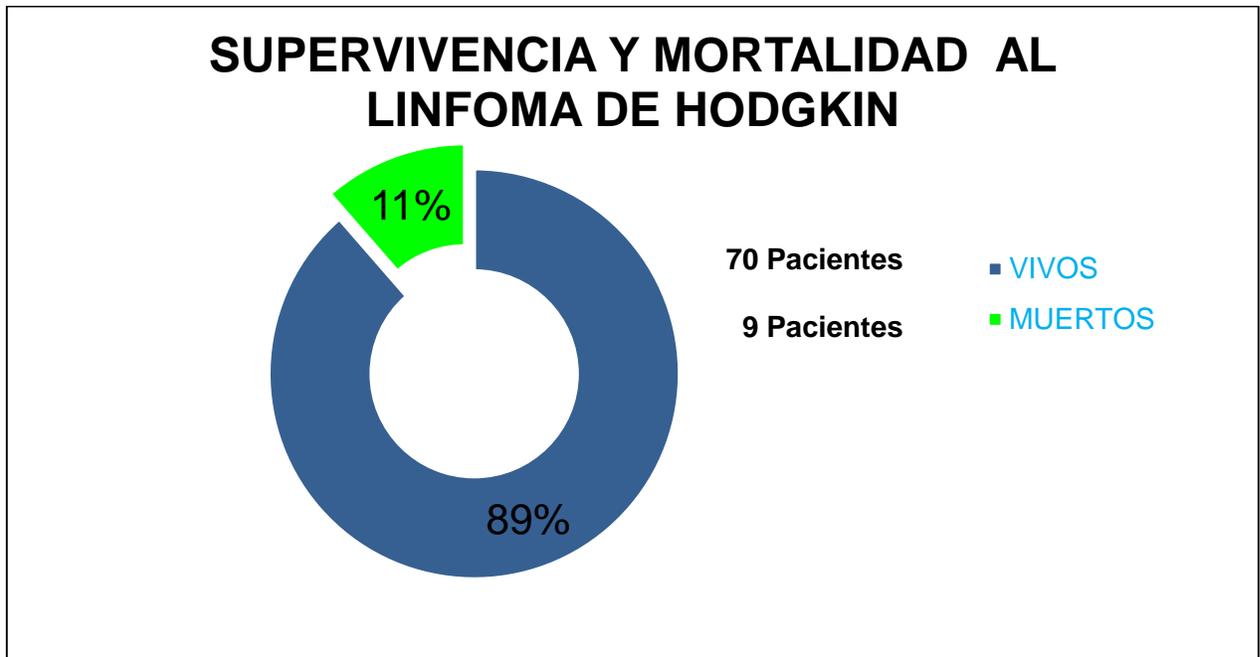
Gráfica 4. Distribución de los síntomas B.

Los síntomas B encontrados fueron; fiebre 25 (54%), pérdida de peso 18 (39%) y sudoraciones nocturnas 3 (7%).



Gráfica 5. Distribución e incidencia de los síntomas B (pérdida de peso, fiebre y sudoraciones nocturnas) en nuestros pacientes oncológicos con LH.

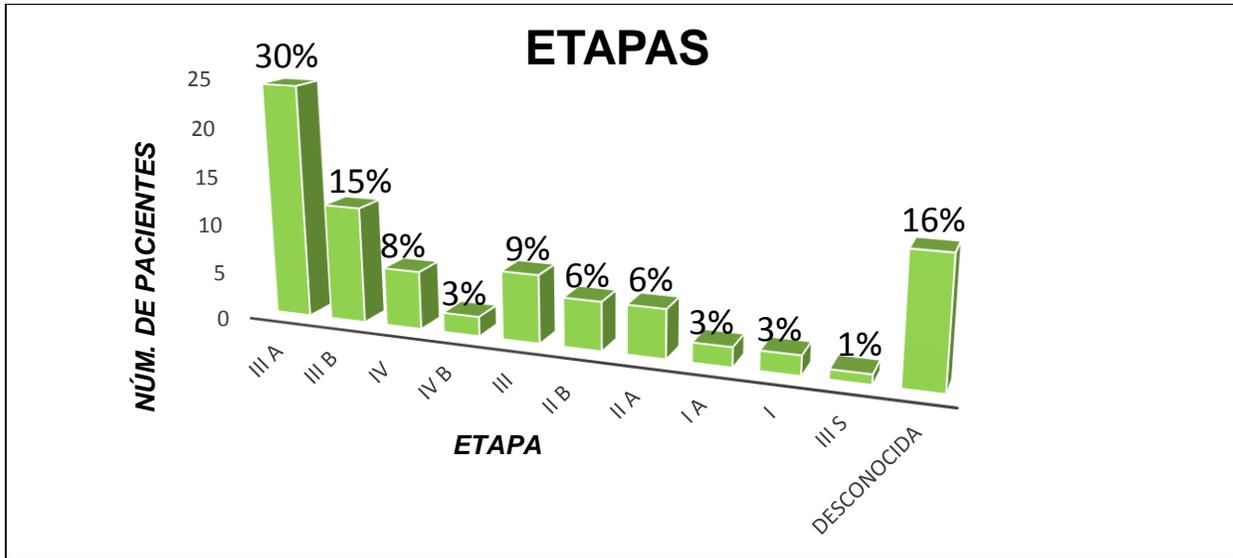
Los pacientes vivos y libres de enfermedad, fueron 70 pacientes (89%) y una mortalidad de 9 pacientes (11%).



Gráfica 6. Supervivencia y Mortalidad global de LH, en el Hospital Infantil de Morelia Michoacán.

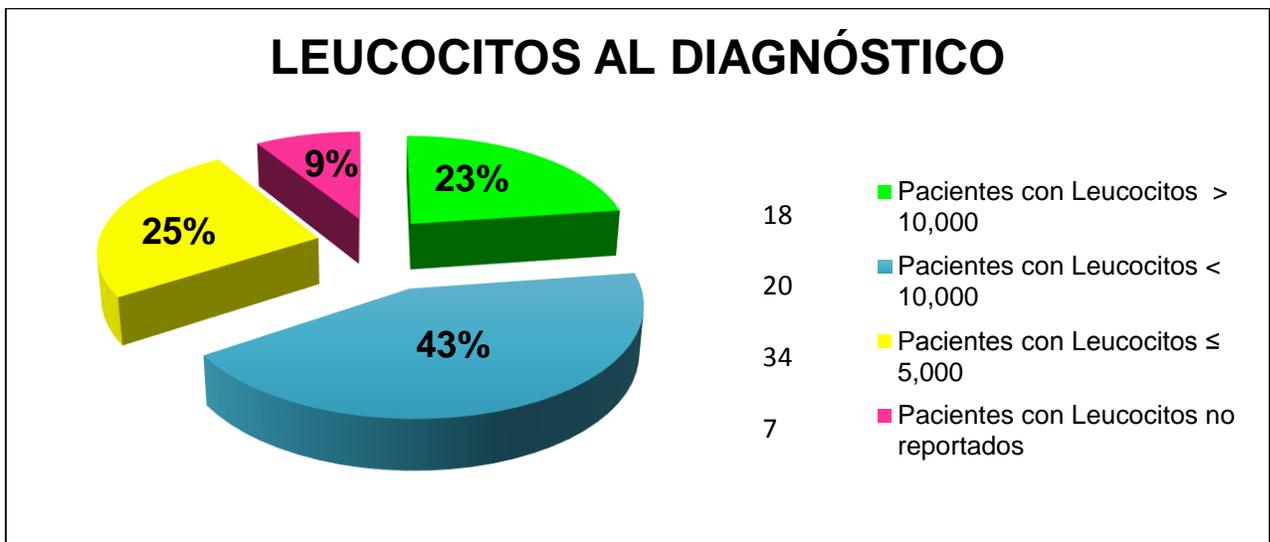
La distribución de las etapas y estadio de los pacientes analizados y diagnosticados fueron III A con 24 pacientes (30%), III B 12 (15%), III 7 (9%), IV 6 (8%), II B 5 (6%), II A 5 (6%), IV B 2 (3%), I A 2 (3%), I 2 (3%), III S 1 (1%) y 13 pacientes (16%) con etapa y estadio no reportados.

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.



Gráfica 7. Distribución de los pacientes con LH, según su etapa y estadio al momento de su diagnóstico.

La cantidad de leucocitos presentes en sangre periférica fue; de 18 (23%) con leucocitos mayor a 10000, 20 (43%) menor a 10000, 34 (25%) mayor o igual a 5000, y 7 (9%) sin BH reportada al diagnóstico.



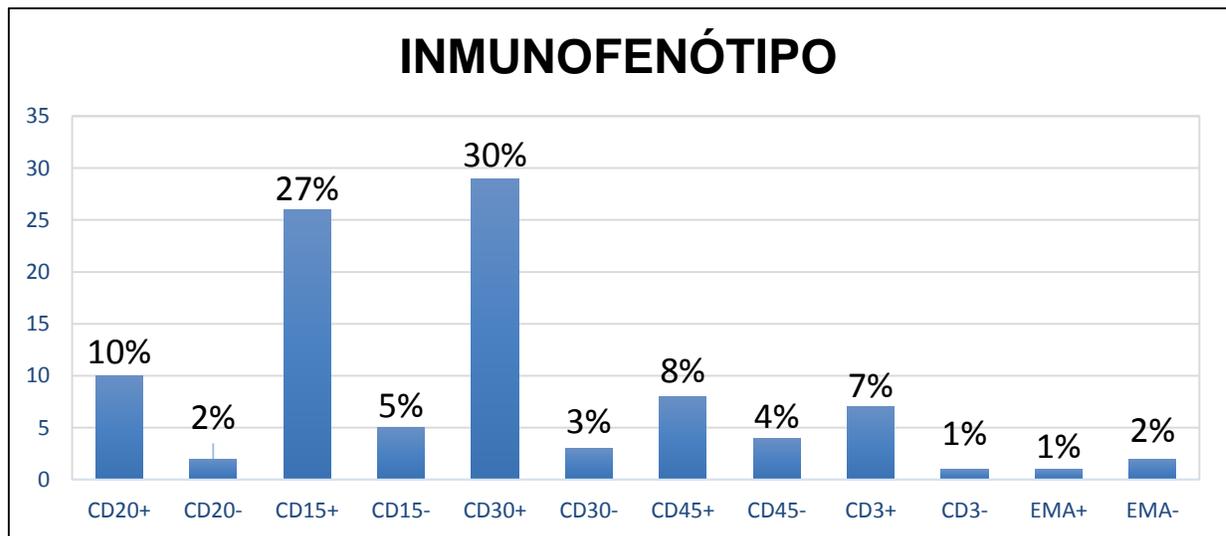
Gráfica 8. Distribución de la cantidad de Leucocitos en sangre periférica reportados en la BH de los pacientes con LH, al momento del diagnóstico.

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

Los marcadores encontrados en el inmunofenotipo con mayor frecuencia fue el CD15+ 26 (27%) y CD30+ 29 (30%).

Tabla 4. Distribución comparativa n (%) de inmunofenotipos (+,-).

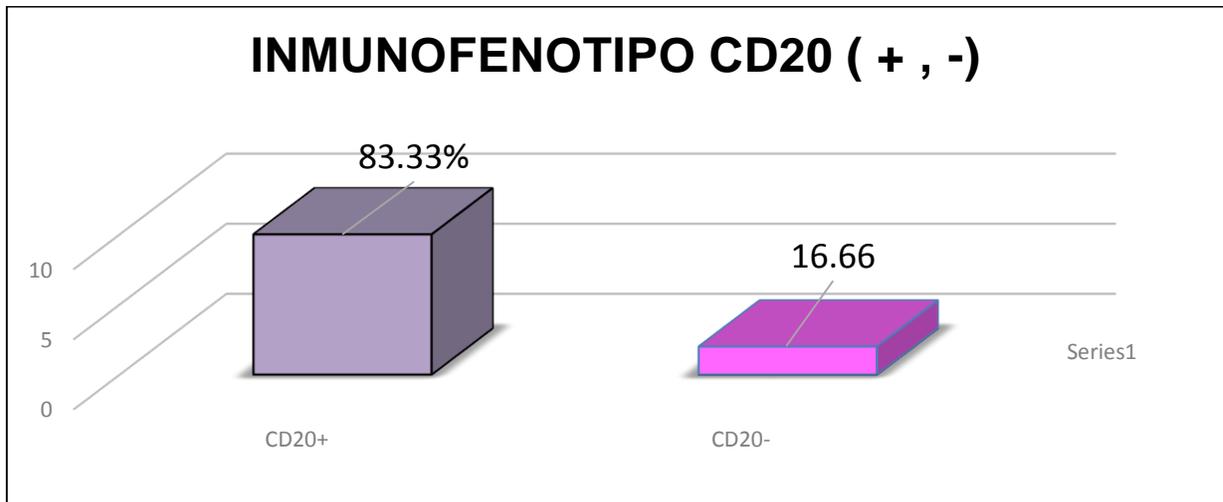
	Positivo n (%)	Negativo n (%)
CD20	10 (10)	2 (2)
CD15	26 (27)	5 (5)
CD30	29 (30)	3 (3)
CD45	8 (8)	4 (4)
CD3	7 (7)	1 (1)
EMA	1 (1)	2 (2)



Gráfica 9. Distribución de Inmunofenotipo.

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

En los pacientes en los que se analizó en marcador CD20 fue positivo 10 (83.33%) y negativo 2 (16.66%).



Gráfica 10. Distribución del inmunofenotipo CD20 (+,-).

9. DISCUSIÓN

El linfoma de Hodgkin infantil es una de las pocas neoplasias malignas pediátricas que comparten aspectos de su biología y evolución natural con un cáncer en adultos. La proporción hombre: mujer varía considerablemente con la edad. Entre los niños menores de 5 años se observa un fuerte predominio masculino (H:M = 5,3) y entre niños de 15 a 19 años de edad se observa un ligero predominio femenino (H:M = 0,8) [1],[2]. En nuestro estudio el sexo predominante fue el masculino (77%), esto es similar a los que se reporta a nivel internacional, particularmente en menores de 10 años. Büyükpamukçu M et al reporta en 1999 en una muestra de 210 niños donde se evaluaron las características clínicas y resultados del tratamiento, una relación masculino femenino de 3:1, reportando una media de 8 años, similar a la de 9 que resulto en nuestro estudio [3]. Glaser et al confirma esta asociación en pacientes asiáticos, lo que indica una muestra adecuada para la comparación internacional y que además no parecieran existir diferencias en cuanto a la edad en nuestra población, sin embargo este estudio es de tipo retrospectivo por lo que debe considerarse ya que debieron eliminarse algunos pacientes por no contar con la información incompleta.

La Histología más frecuente fue celularidad mixta la cual se observó en 47 (59%), seguido Esclerosis Nodular en 18 (23%), Bazzeh F et al publicó en 2010 en un análisis de 18,898 adultos y 2,836 niños la esclerosis nodular fue la histología más frecuente con un 76%. [5]

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

En los Estados Unidos, la histología de esclerosis nodular representa aproximadamente 80% de casos de linfoma de Hodgkin en los niños mayores y adolescentes, pero solo 55% de casos en los niños más pequeños⁵ es necesario continuar la investigación en nuestra población ya que nuestro estudio demuestra que la celularidad mixta es por mucho el subtipo histológico más frecuente, en el análisis de edad de nuestra población encontramos que el 77% de los pacientes son menores de 12 años y se reconoce que la celularidad mixta es más común en niños pequeños que en adolescentes y adultos; el linfoma de Hodgkin con celularidad mixta representa aproximadamente 20% de los casos en niños menores de 10 años, pero aproximadamente 9% en niños mayores y adolescentes de 10 a 19 años en los Estados Unidos [6] el linfoma de Hodgkin con depleción linfocitaria es poco frecuente en los niños, así resulta en nuestro grupo 2%. Slack en el 2009 así mismo lo reporta. [7]

La presentación clínica del linfoma de Hodgkin resulta de los efectos directos o indirectos del compromiso ganglionar o extra ganglionar, y de los síntomas constitucionales relacionados con la citosina liberada por las células de Reed-Sternberg. El análisis de los síntomas B encontrados mostro que la fiebre fue la más frecuentemente encontrada con 54%, seguida de pérdida de peso 39% y la diaforesis 7%. Nachman JB en el 2002 reporta en su estudio relacionado con la radioterapia que los síntomas generales como fiebre se observaron en el 25%. [8] Rühl U en el 2002 confirman esta incidencia [9]. Gobbi PG en un análisis multivariado de 635 pacientes analizados de 1972 a 1982 reportaron la

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

importancia pronóstica de los síntomas B con una incidencia del 25%. Nuestro estudio reporta una mayor incidencia de los síntomas B lo cual podría indicar una biología diferente en nuestros pacientes enfermos, sin embargo el retraso en el diagnóstico ampliamente reportado en países en vías de desarrollo dificulta la interpretación ya que un mayor retraso en el diagnóstico condiciona mayor deterioro en los pacientes, mayor pérdida de peso, aumento de infecciones agregadas que se manifiestan con fiebre lo cual condiciona sesgos de interpretación en un análisis retrospectivo.

En cuanto a la distribución de los estadios de los pacientes analizados resultó que el etapa más frecuentemente encontrada fue la etapa III, la cual resulta diferente a lo publicado por otros autores, las cuales promedian en 17% como Lister en 1989 [10] y Cindy L [11] que reporta 2% en el 2009, sin embargo la etapa IV resulta menor que lo reportado por estos mismos autores (32%), siendo en nuestro estudio solo el 11%. Durante el análisis de los resultados resulta de mucha importancia recalcar que no fue posible conocer la estadificación de un grupo de pacientes por lo que pudieron escaparse del análisis pacientes con etapa IV. Así mismo y a pesar de que no fue posible evaluar este grupo de pacientes resulta aun así que los pacientes con etapa III se presentan con mayor frecuencia respecto a otras literaturas.

El análisis de supervivencia muestra una tasa de curación adecuada comparada con lo publicado por países desarrollados, esto a pesar de contar con dificultades

infraestructurales para el diagnóstico, estabilización y tratamiento de estos pacientes. Smith en el 2009 [12] reporta una tasa de curación esperada mayor al 90% por lo que es esperado que de continuar las mejoras institucionales en el país las tasas de curación en estos pacientes potencialmente aumentarían en los próximos años.

El análisis inmunofenotípico no fue posible realizarse en todos los pacientes de forma completa, sin embargo la ventana terapéutica que ofrece el conocimiento del marcaje CD20 resulta interesante en nuestros pacientes ya que a los que se les practico solo 2 fueron negativos de 12. Rassidakis [13] reporta la asociación clínica de la expresión del CD20 en estos pacientes por lo que será necesario continuar con este tipo de estudios para un mayor análisis posterior ya que el conocimiento de las variables biológicas en nuestros pacientes podría resultar en la individualización de tratamiento que se propone como la base del tratamiento oncológico en la actualidad.

El recuento de leucocitos mayor a 10 mil encontrado en nuestro grupo de pacientes fue del 22%, este grupo es considerado de alto riesgo por algunos autores como Smith desde el 2001. [14]

10. CONCLUSIÓN

En este trabajo se encontró que existen diferencias clínicas en los pacientes tratados en el hospital infantil de Morelia respecto a lo que se reporta a nivel internacional, estas características nos obligan a investigar más en este campo de la medicina con la finalidad de conocer las características específicas de nuestra población, ya que de esta forma podrá ajustarse el manejo individualizado y reconocer beneficios potenciales durante el tratamiento, estabilización y proyectar potenciales beneficios en la prevención de eventualidad en estos pacientes y realizar los ajustes necesarios.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1]. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review 1973-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1998. disponible en línea. Última consulta Abril 04, 2014.

[2]. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al.: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 35-50. Disponible en línea. Última consulta Abril.

[3]. Buyukpamukcu M, Atahan L, Caglar M, Kutluk T, Akyuz C, Hazar V. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16(2):119-29.

[4]. Glaser SL, Hsu JL. Hodgkin's disease in Asians: incidence patterns and risk factors in population-based data. *Leuk Res* 2002;26(3):261-9.

[5]. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, et al.: Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma* 51

(12): 2198-207, 2010.

[6]. Cozen W, Li D, Best T, et al.: A genome-wide meta-analysis of nodular sclerosing Hodgkin lymphoma identifies risk loci at 6p21.32. *Blood* 119 (2): 469-75, 2012.

[7]. Slack GW, Ferry JA, Hasserjian RP, et al.: Lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma: an evaluation with immunophenotyping and genetic analysis. *Leuk Lymphoma* 50 (6): 937-43, 2009.

[8]. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al.: Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20 (18): 3765-71, 2002. [PUBMED Abstract].

[9]. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al.: Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (5): 1209-18, 2001.

[10]. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7 (11): 1630-6, 1989.

[11]. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 31 (11): 1860-1, 1971.

[12]. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al.: Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol 28 (15): 2625-34, 2010.

[13]. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Viviani S, et al. CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: associations with presenting features and clinical outcome. J Clin Oncol 2002;20(5):1278-87.

[14]. Smith RS, Chen Q, Hudson M, et al.: Prognostic factors in pediatric Hodgkin's disease. [Abstract] Int J Radiat Oncol Biol Phys 51 (3 Suppl 1): 119, 2001.

[15]. Tan CT, DeSousa M, Good RA. Distinguishing features of immunology of Hodgkin's disease, in children. *Cancer Treat Rep* 1982;66:969.

[16]. Leventhal BG, Donalson SS. Hodgkin's Disease. En: Pizzo PA, Poplack DG. (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 2ed. Philadelphia, 1992,24:577-95.

[17]. Ratkin GA, Presant CA, Weinerman B, Reinhard EH. Correlation of anemia with infradiaphragmatic involvement in Hodgkin disease and other malignant lymphomas. *Canadian Medical Association J* 1974;111:924.

[18]. Hrgovic M, Lessmer CP, Minckler TM, et al. Serum copper levels in lymphoma and leukemia: special reference to Hodgkin's disease. *Cancer* 1968;21:743.

[19]. Weiner MA, Leventhal BG, Cantor A, et al. Gallium-67 scans as an adjunct to CT scans for the assessment of residual mediastinal mass in pediatric patients with Hodgkin's disease: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1991;68:2478.

[20]. Desser RK, Golomb HM, Ultmann JE, et al. Prognostic classification of Hodgkin's disease in pathologic stage III, based on anatomic considerations. *Blood* 1977;49:883.

[21]. Oberlin O. Present and future strategies of treatment in childhood Hodgkin's lymphomas. *Annals of Oncology* 1996;7(Suppl 4):73.

[22]. Gehan EA, Sullivan MP, Fuller LM, et al. The Intergroup Hodgkin's disease in children : A study of stages I an II. *Cancer* 1990;65:1429.

[23]. Lobo-Sanahuja F, Garcia I, Barrantes JC, et al. Pediatric Hodgkin's disease in Costa Rica: twelve years' experience of primary treatment by chemotherapy alone, without staging laparotomy. *Medical and Pediatric Oncology* 1994;22:398.

[24]. Van den Berg H, Zsiros J, Behrendt H. Treatment of childhood Hodgkin's disease without radiotherapy. *Annals of Oncology* 1997;8(Suppl 1):15.

Histología e Inmunofenotipo en Pacientes Pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Impacto en la supervivencia.

[25]. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al. Alternating MOPP and AVBD chemotherapy plus mantle-field radiation therapy in patients with massive mediastinal Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15:3338.

[26]. Loachim HL, Cooper MC, Hellman GC. Lymphomas in men at high risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A study of 21 cases. *Cancer* 1985;56:2831-42.

[27]. Diehl V, Van Kolle C, Fonotsch C. The cell origin in Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1982;17:660-72.

[28]. Weiss L, Morohed LA, Wornke RA. Detection of Epstein Barr viral genomes in Reed- Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1984;320:502-506.

[29]. Nachman JB, Children's Cancer Group: Phase III Study of adjuvant low-Dose Involved-Field Radiotherapy vs No adjuvant therapy in children with Hodgkin's disease in CR following chemotherapy assigned by clinical stage (Summary last Modified 02/1999), CCG-59442, clinical trial, closed, 12/11/1998.

[30]. Massarweh S, MM, Shahab I, et al (2003) HIV-related Hodgkin's disease with central nervous system involvement and association with Epstein-Barr virus. Am J Hematol 72:216-219.