



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez"
Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"



MEMORIA DE TESIS

Analizar la Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la
Atención del Niño con Linfoma Hodgkin durante el periodo
2005-2016

Presenta:

Laura Fabiola Chávez García
Médico Cirujano y Partero

Para Obtener el Título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

Directora de Tesis:
Dra. Silvia Chávez Gallegos
Oncóloga Pediatra

Asesor:
Dr. José Luis Martínez Toledo
Especialista en Salud Pública

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Francisco Vargas Saucedo.
Director del Hospital

Dr. Eloy Pérez Rivera
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación.

Dra. Silvia Chávez Gallegos.
Directora de Tesis.

Dr. José Luis Martínez Toledo
Coordinador de Investigación.

DEDICATORIA

A mis padres con cariño y mi amor, a ustedes que hicieron todo en la vida para que pudiera lograr mis sueños, gracias por motivarme día a día, a ustedes por siempre en mi corazón.

A mis hermanas Mariana y Mafer, que de una u otra forma a lo largo de nuestras vidas han estado en mi vida, para reír, llorar y solidarizarnos, a ustedes mis hermanas queridas muchas gracias

A mi pareja, por estar ahí a pesar de la distancia y tomarme de la mano siempre

A ti que haces que cada lagrima, sonrisa y beso valga la pena, a ti que sigues siendo mi mejor compañía, en los buenos y malos momentos, siempre juntas DYM.

AGRADECIMIENTOS

A la vida, por permitirme llegar hasta donde hoy me encuentro

A mis pacientes porque son mis mejores libros, llenos de sabiduría y enseñanzas

A la Dra. Silvia Chávez Gallegos por su gran apoyo y motivación para la culminación de esta tesis.

Al Dr. José Luis Martínez Toledo por su apoyo ofrecido en este trabajo

Al Dr. Eloy Pérez Rivera por su tiempo compartido y siempre creer en mí.

A la Dra. Goretty Cabrera Tovar por impulsar el desarrollo de mi formación profesional.

INDICE

| | |
|--|----|
| ABREVIATURAS | 1 |
| RELACIÓN DE TABLAS..... | 2 |
| RELACIÓN DE FIGURAS..... | 3 |
| RESUMEN..... | 4 |
| ABSTRACT..... | 5 |
| MARCO TEÓRICO..... | 6 |
| LINFOMA DE HODGKIN..... | 6 |
| - Introducción..... | 6 |
| - Epidemiología..... | 6 |
| - Fisiopatología..... | 9 |
| - Genética y Linfoma de Hodgkin..... | 15 |
| - Clasificación..... | 16 |
| - Manifestaciones Clínicas..... | 18 |
| - Evaluación Diagnostica..... | 20 |
| - Estadificación..... | 21 |
| - Tratamiento..... | 23 |
| - Factores pronósticos..... | 34 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 36 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 38 |
| HIPOTESIS..... | 39 |
| OBJETIVOS | 40 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 41 |
| - Tipo de Estudio..... | 41 |
| - Universo de estudio población..... | 41 |
| - Tamaño de muestra..... | 41 |
| - Criterios de inclusión..... | 41 |
| - Criterios de exclusión..... | 41 |
| - Criterios de eliminación..... | 41 |
| - Operacionalización de variables..... | 42 |
| - Plan de análisis estadístico..... | 43 |
| - Aspectos éticos..... | 43 |
| SELECCIÓN DE FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN. | 44 |
| ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN | 44 |
| - Cronograma de trabajo..... | 45 |
| - Recursos Humanos..... | 45 |
| - Recursos Materiales..... | 45 |
| - Presupuesto..... | 45 |
| - Plan de difusión y publicación de resultados..... | 45 |
| RESULTADOS..... | 46 |

“Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la Atención del Niño con Linfoma Hodgkin”

| | |
|---------------------------------|----|
| DISCUSIÓN..... | 66 |
| CONCLUSIONES..... | 68 |
| RECOMENDACIONES..... | 69 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 70 |
| ANEXOS..... | 74 |

ABREVIATURAS.

| | |
|---|--|
| ABVD | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina |
| ABVE | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido |
| ABVE-PC | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida |
| ADN | Acido Desoxirribonucleico |
| BEACOPP (estadio avanzado) | Bleomicina, etopósido, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona |
| CHOP | Ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamicina), vincristina (Oncovin), prednisona |
| cm | Centímetros |
| COP(P) (con prednisona o sin esta) | Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), ± prednisona, procarbazona |
| COPP/ABV | Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina |
| CPH | Complejo mayor de histocompatibilidad |
| dl | Decilitro |
| EBV | Virus Epstein Barr |
| EH | Enfermedad de Hodgkin |
| gr | Gramos |
| HL | Linfoma de Hodgkin |
| IC | Interleucinas |
| LA | Leucemia Aguda |
| LDIFRT | Radioterapia con dosis baja al campo afectado |
| LHCM | Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. |
| LHCRL | Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos |
| LHDL | Linfoma de Hodgkin con depleción linfocítica. |
| LHEN | Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular |
| LHPL | Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular. |
| LMP-1 | Proteína latente de membrana |
| mm | Milímetros |
| MOPP/ABV | Mecloretamina, vincristina (Oncovin), procarbazona, prednisona, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina |
| NK | Natural Killer |
| OEPA +/- COPP (hombres) ; OEPA +/- COPDAC (mujeres) | Vincristina (Oncovin), etopósido, prednisona, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, dacarbazona |
| OPPA +/- COPP (mujeres) | Vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona |
| RS | Red Sternberg |
| S-LANL | leucemia no linfocítica aguda secundaria (s-LANL) |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| TC | Tomografía Computarizada |
| TEP | Tomografía con emisión de positrones. |
| TNK | Factor de necrosis Tumoral |
| VAMP | Vincristina, doxorubicina (Adriamicina), metotrexato, prednisona |
| VEA | Venas con endotelio alto |

RELACIÓN DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1.- Distribución de Linfoma de Hodgkin por sexo..... | 46 |
| Tabla 2.- Medidas de tendencia central y dispersión de la edad de los niños estudiados... | 47 |
| Tabla 3.- Distribución de Linfoma de Hodgkin por año de edad..... | 48 |
| Tabla 4.- Municipio de residencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin..... | 49 |
| Tabla 5.- Principales manifestaciones clínicas del síndrome infiltrativo..... | 51 |
| Tabla 6.- Síndrome infiltrativo en pacientes con Linfoma Hodgkin..... | 52 |
| Tabla 7.- Síntomas B en pacientes con Linfoma Hodgkin..... | 53 |
| Tabla 8.- Frecuencia de síntomas B en Linfoma de Hodgkin..... | 54 |
| Tabla 9.- Frecuencia de síntomas respiratorios..... | 55 |
| Tabla 10.- Síntomas y Signos en Síndrome Anémico..... | 56 |
| Tabla 11.- Tiempo de aparición de los síntomas Linfoma de Hodgkin..... | 57 |
| Tabla 12.- Principales alteraciones en los estudios de laboratorio..... | 58 |
| Tabla13.- Métodos Auxiliares pacientes Linfoma de Hodgkin..... | 59 |
| Tabla 14.- Variedad histológica pacientes Linfoma de Hodgkin..... | 60 |
| Tabla 15.- Estadio Clínico pacientes Linfoma de Hodgkin..... | 61 |
| Tabla 16.- Tratamiento administrado a los pacientes con Linfoma de Hodgkin..... | 62 |
| Tabla 17.- Evolución por tipo de tratamiento en Linfoma de Hodgkin..... | 63 |
| Tabla 18. Sobrevida Linfoma de Hodgkin..... | 65 |

RELACIÓN DE FIGURAS

| | | |
|------------|---|----|
| Figura 1. | Distribución de Linfoma de Hodgkin por sexo..... | 46 |
| Figura 2. | Medidas de tendencia central y dispersión de la edad de los niños estudiados. | 47 |
| Figura 3. | Distribución de Linfoma de Hodgkin por año de edad..... | 48 |
| Figura 4. | Municipio de residencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin..... | 50 |
| Figura 5. | Principales manifestaciones clínicas del síndrome infiltrativo..... | 51 |
| Figura 6. | Síndrome infiltrativo en Paciente con Linfoma Hodgkin..... | 52 |
| Figura 7. | Síntomas B Pacientes con Linfoma Hodgkin..... | 53 |
| Figura 8. | Frecuencia de síntomas B en Linfoma de Hodgkin..... | 54 |
| Figura 9. | Frecuencia de síntomas respiratorios..... | 55 |
| Figura 10. | Síntomas y Signos en Síndrome Anémico..... | 56 |
| Figura 11. | Tiempo de aparición de los síntomas Linfoma de Hodgkin | 57 |
| Figura 12. | Principales alteraciones en los estudios de laboratorio..... | 58 |
| Figura 13. | Métodos Auxiliares pacientes Linfoma de Hodgkin..... | 59 |
| Figura 14. | Variedad histológica pacientes Linfoma de Hodgkin | 60 |
| Figura 15. | Estadio Clínico pacientes Linfoma de Hodgkin..... | 61 |
| Figura 16. | Tratamiento administrado a los pacientes con Linfoma de Hodgkin..... | 62 |
| Figura 17. | Evolución por tipo de tratamiento en Linfoma de Hodgkin..... | 64 |
| Figura 18. | Sobrevida Linfoma de Hodgkin..... | 65 |

RESUMEN

Objetivos. - Estimar la frecuencia de Linfoma de Hodgkin por edad, sexo, lugar de residencia de niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia en el Periodo 2005-2016, identificar las características clínicas, tiempo de aparición, las manifestaciones paraclínicas e histológicas, describir el estadio, describir el tratamiento, la evolución y sobrevida de los pacientes.

Material y métodos. Estudio Retrospectivo, Observacional, Transversal y Descriptivo, se revisaron los expedientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin de 2005 al 2016, se incluyeron variables para identificar manifestaciones clínicas y estudios auxiliares de diagnóstico, su tratamiento y evolución, los datos fueron procesados en el paquete estadístico SPSS versión 23 realizándose análisis de estadística descriptiva, pruebas de significancia estadística y la sobrevida se obtuvo con el método de Kaplan y Meyer.

Resultados. Se estudiaron 57 pacientes, con una incidencia de 5 pacientes por 1000 hospitalizados en el servicio de oncología, predominó el sexo masculino con 75.4%, la media de edad fue de 9.51 años, desviación estándar de 3.02, las principales manifestaciones clínicas fueron adenomegalia (87.7%), hepatomegalia (66.7%), dentro de los síntomas B se presentó fiebre con 45.6%, pérdida de peso 35.1% y diaforesis 31.6%, los síntomas respiratorios como la tos 7%, disnea 5.3% y ambas el 5.3%, la aparición de los síntomas ocurrió en los primeros dos meses (46%), se registró elevación de la deshidrogenasa láctica en 73.6%, leucocitosis 42.7%, anemia 40.35% y la proteína C reactiva 35%, en los estudios de imagen, la TAC mostró cadenas ganglionares en cuello en 43.9% de los casos, en mediastino y pulmón 35.5%, en el 22.8% el aspirado de médula ósea reportó células Red Sternberg, como tipo histológico predominó la variante celularidad mixta con 54.4%, la esclerosis nodular 45.6%. El estadio clínico, predominante fue el III con 80%, la mayoría de los pacientes recibió quimioterapia (71.9%) y 28.1% quimioterapia más radioterapia. Al momento de la última atención y con seguimiento de 1 a 5 años la sobrevida libre de evento fue del 91.2%, había fallecido el 8.8%, abandono en el 14% y se refirió el 3.5%, los pacientes sobrevivientes no presentaron actividad tumoral en el 56.1% y si la presentaron 17.6%.

Conclusiones. La incidencia de Linfoma de Hodgkin es de 5 por cada 1000 hospitalizados en el servicio de oncología, con predominio del sexo masculino (3:1) y en los pacientes de 5 a 9 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron adenomegalias, síntomas B y anemia, los hallazgos en laboratorio fueron hemoglobina baja, leucocitosis, plaquetopenia, y elevación de la deshidrogenasa láctica, la principal alteración histológica fue la celularidad mixta, el estadio más frecuente el III. La respuesta al tratamiento fue más favorable en los niños que recibieron quimioterapia más radioterapia. la sobrevida fue de 92% en un periodo de seguimiento de 1 a 5 años y el 76.2% de los sobrevivientes no presenta actividad tumoral.

Palabras claves. Linfoma Hodgkin, Niños, Tratamiento, Sobrevida.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To estimate the frequency of Hodgkin's lymphoma for age, sex, place of residence of children treated in the Children's Hospital of Morelia during the time period of 2005-2016, to identify the clinical characteristics, time of appearance of the paraclinic manifestations, as well as the histological findings, describe the staging, treatment, evolution and survival of the patients.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective observational, transverse and descriptive study was conducted with the diagnosed cases of Hodgkin's lymphoma from 2005 to 2016, variables were included to identify clinical manifestations and auxiliary diagnostic tools, its treatment and evolution, the information was processed in the statistical bundle SPSS version 23 where analysis of descriptive statistics was achieved, tests of descriptive significance and the survival was obtained by the method of Kaplan and Meyer.

RESULTS. 57 patients were studied, with an incidence of 5 patients for 1000 hospitalized ones in the oncology service, predominance over the masculine sex with 75.4 %, the life expectancy was 9.51 years, standard deviation was 3.02, the main clinical manifestations were adenomegaly (87.7 %), hepatomegaly (66.7 %), from the B symptoms, fever appeared with 45.6 %, weight loss 35,1 % and diaphoresis 31.6 %, respiratory symptoms such as cough 7 %, shortness of breath 5.3 % and both 5.3 %, the appearance of the symptoms happened in the first two months (46 %), registered elevation of the lactic deshidrogenase in 73.6 %, leukocytosis 42.7 %, anemia 40.35 % and protein C reactivates 35 %, in image studies, the CAT scan showed ganglion chains in neck in 43.9 % of the cases, in mediastinum and lung 35.5 %, in 22.8 % study of the bone marrow aspiration predominance of Reed Sternberg cells, as histological type over the variant of mixed cells with 54.4 %, the nodular sclerosis 45.6 %. The clinical, predominant stage was the III, with 80 %, most of the patients received chemotherapy (71.9 %) and 28.1 % chemotherapy with radiotherapy. At the moment of the last consult and with follow-up of 1 the free of harmful event survival was 91.2 % to 5 years, patients had died 8.8 %, abandoned treatment in 14 % and 3.5 % referred, the surviving patients did not present tumor activity in 56.1 % and 17.65 did.

CONCLUSIONS. The incidence of Hodgkin's lymphoma is 5 for every 1000 hospitalized in the service of oncology, with predominance of manifestations were adenomegaly, symptoms B and anemia, the laboratory findings were a low hemoglobin, leukocytosis, thrombocytopenia, and elevation of lactic deshidrogenase, the main histological alteration was the mixed cell type, the most frequent stage was III. The answer to the treatment was more favorable in the children who received chemotherapy with radiotherapy. The survival was 92 % in a follow-up period from 1 to 5 years and 76.2 % of the survivors do not present tumor activity.

KEY WORDS. Hodgkin's lymphoma, Children, Treatment, survival.

MARCO TEORICO

LINFOMA DE HODGKIN

INTRODUCCION

La enfermedad de Hodgkin (EH) debe su nombre al médico inglés Thomas Hodgkin, quien presentó ante la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, en 1832, el histórico informe sobre "la apariencia mórbida de las glándulas absorbentes y el bazo", acompañado por láminas que mostraban las características macroscópicas de la entidad. A Sternberg y Reed en los albores del siglo XX les correspondió el privilegio de detallar las características de las células malignas. En 1947 Jackson y Parker realizaron la primera clasificación histopatológica que incluyó 3 grupos bien definidos: paragranulomas, granulomas y sarcomas. Años después Lukes, Butler y Hicks propusieron una nueva clasificación, que fue revisada y aprobada en la Conferencia de Rye, en 1966, donde se redefinieron 5 grupos: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y no clasificados.¹

Linfoma de Hodgkin (HL) es una neoplasia maligna linforreticular caracterizada por un agrandamiento indoloro progresiva de los ganglios linfáticos y definido por las características específicas histopatológicos. Con las modalidades de tratamiento disponibles en la actualidad (poliquimioterapia ya sea solos o en combinación con radioterapia de dosis baja) más del 90% de los niños diagnosticados con Linfoma de Hodgkin son sobrevivientes a largo plazo.²

EPIDEMIOLOGIA

Con estadísticas generales del Linfoma de Hodgkin hablemos que representa una incidencia de 0,64 por cada 100.000 niños estadounidenses menores de 15 años. El linfoma de Hodgkin representa más de la mitad de todos los linfomas, que son el tercer tipo de cáncer más común en los niños después de las leucemias y los tumores cerebrales. El Linfoma de Hodgkin es visto en el 5% de los cánceres en los niños estadounidenses menores de 15 años y aproximadamente el 15% en

adolescentes de 15-19 años de edad.³

De acuerdo a Rivera Luna⁴ el último censo poblacional realizado en la República Mexicana indica que hay 105 millones de mexicanos: de ellos 50% tienen menos de 18 años de edad, motivo por el cual el cáncer en sujetos de esta edad se ha convertido en un reciente problema de salud: esto se debe a que la incidencia es de 122 casos nuevos/millón de habitantes, el cáncer ocupa el segundo lugar de mortalidad en personas de 4 a 15 años de edad, lo que a su vez ha ocasionado que se hayan incrementado los recursos financieros para la atención del niño con cáncer.

En el caso particular de los linfomas la variedad no Hodgkin en niños menores de 10 años es más común que el Linfoma de Hodgkin, en caso muy particular del género, casi todas las neoplasias de la infancia son más comunes en niños que en niñas. La edad también es variable, en términos generales el cáncer puede presentarse desde etapas tan tempranas como en recién nacidos y hasta los 18 años de edad. En ese mismo contexto el rango de máxima expresión es entre los 3 y 9 años, teniendo variaciones cuando se mencionan tumores específicos entre los cuales se mencionan retinoblastoma, osteosarcoma etc.

La prevalencia de niños con cáncer en la población abierta de 0 a 18 años de edad, atendidos por las 49 instituciones acreditadas por la Subsecretaría de Innovación y Calidad. Secretaría de Salud, y financiando su tratamiento por el Seguro Popular en la república mexicana, se ha podido determinar a partir del 2007 está prevalencia. Sobre todo, si se considera que representan el 48% de los niños con este grupo de enfermedades, y que el 48% restante de los niños mexicanos con cáncer pertenecen a los sistemas nacionales de seguridad social ya conocidos. Solo el 2% es atendido en el sector de medicina privada. (Cuadro 1.)⁴

“Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la Atención del Niño con Linfoma Hodgkin”

Cuadro 1.- Distribución de casos nuevos/año en niños de 0 a 18 años de edad en población abierta de la República Mexicana

| 2007 | | | 2008 | | |
|--|-------------|---------------|--|-------------|----------------|
| Diagnostico | Casos | Porcentaje | Diagnostico | Caso | Porcentaje |
| Leucemias | 1056 | 52.35% | Leucemias | 1122 | 50.34% |
| Linfomas | 207 | 10.26% | Linfomas | 206 | 9.24% |
| Tumores SNC | 188 | 9.32% | Tumores SNC | 198 | 8.88% |
| Sarcomas partes blandas | 108 | 5.35% | Sarcomas partes blandas | 110 | 4.93% |
| Tumores óseos | 92 | 4.56% | Tumores óseos | 104 | 4.67% |
| Tumores renales | 80 | 3.92% | Tumores renales | 84 | 3.77% |
| Retinoblastoma | 75 | 3.72 | Retinoblastoma | 97 | 4.35% |
| Tumores germinales | 53 | 2.63 | Tumores germinales | 91 | 4.08% |
| Histiocitosis | 40 | 1.98 | Histiocitosis | 47 | 2.11% |
| Neuroblastoma | 39 | 1.93 | Neuroblastoma | 46 | 2.06% |
| Tumores hepáticos | 30 | 1.49 | Tumores hepáticos | 44 | 1.97% |
| Tumores de la familia del sarcoma de Ewing | 17 | 0.84 | Tumores de la familia del sarcoma de Ewing | 31 | 1.39% |
| Carcinomas poco frecuentes | 14 | 0.69 | Carcinomas poco frecuentes | 29 | 1.30% |
| Tumores endocrinos | 13 | 0.64 | Tumores endocrinos | 6 | 0.27% |
| Carcinomas no especificados | 5 | 0.25 | Carcinomas no especificados | 14 | 0.63% |
| Total | 2017 | 100.0% | Total | 2229 | 100.00% |

Tomado de: Rivera Luna, Rutas críticas en la Evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. México. Editores de Textos Mexicanos

Cuadro 2.- Rango de edad de presentación más común de neoplasias en pediatría, según experiencias nacional e internacional.

| Entidad | Rango de edad |
|------------------------------|---------------|
| Leucemia Aguda linfoblástica | 2-5 años |
| Leucemia aguda mieloblástica | 1-17 años |
| Linfoma de Hodgkin | 6-12 años |
| Linfoma no Hodgkin | 5-15 años |
| Retinoblastoma | 1-3 años |
| Astrocitoma de bajo grado | 6-9 años |
| Astrocitoma de alto grado | 9-10 años |
| Meduloblastoma | 5-7 años |
| Ependimoma | 1-7 años |
| Osteosarcoma | 11-19 años |
| Sarcoma de Ewing | 7-17 años |
| Rabdomiosarcoma | 4-9 años |
| Tumor de Wilms | 3-4 años |

Tomado de: Rivera Luna, Rutas críticas en la Evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. México. Editores de Textos Mexicanos

Cuadro 3.- Principales tumores en edades específicas en México

| Orden de frecuencia | Menor de 1 año | 1-12 años | 13-18 años |
|---------------------|----------------|-----------------|------------|
| 1°. | LA | LA | Linfomas |
| 2°. | SNC | SNC | SNC |
| 3°. | Retino | Linfomas | T. óseos |
| 4°. | Tumor de Wilms | Wilms | LA |

LA: leucemia aguda. SNC tumores de Sistema Nervioso Central, Retino: Retinoblastoma, T. óseos: tumores óseos malignos .
Tomado de: Rivera Luna, Rutas críticas en la Evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. México. Editores de Textos Mexicanos

FISIOPATOLOGIA

El Linfoma de Hodgkin es un trastorno maligno de células B que afecta a los sistemas reticuloendotelial y linfoide.⁵ La extensión a otros sistemas de órganos puede ocurrir, incluyendo los pulmones, huesos, médula ósea, hígado y sistema nervioso central del parénquima. Los estudios epidemiológicos sugieren que los factores ambientales, genéticos e inmunológicos que están implicados en el desarrollo de Linfoma de Hodgkin. La agrupación de los casos dentro de las familias o grupos raciales apoya la idea de una predisposición genética o un factor ambiental común.^{6,7} gemelos idénticos de pacientes con Linfoma Hodgkin tienen un mayor riesgo de desarrollar la neoplasia en comparación con otros familiares de primer grado.⁸ Los sujetos con trastornos de inmunodeficiencia congénita o adquirida tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.^{9,10} Varios estudios epidemiológicos han sugerido vínculos entre Linfoma Hodgkin y ciertas enfermedades virales. El caso más fuerte hasta la fecha se refiere a virus de Epstein-Barr (EBV), donde el ADN viral se ha observado en células de Reed-Sternberg.³ El Linfoma de Hodgkin en niños de 0 a 14 años son más a menudo EBV positivo que el Linfoma de Hodgkin en los adultos jóvenes de 15 a 39 años. También hay una diferencia significativa en la distribución geográfica de la prevalencia de EBV, con alrededor del 30% de positividad VEB en los países más desarrollados y 90-100 en algunas zonas menos desarrolladas.⁷ En general el Virus de Epstein-Barr mas Linfoma de Hodgkin

es más común en los niños más jóvenes y en los subtipos de celularidad mixta se ven comúnmente en los países en desarrollo.^{8, 9} En el Linfoma de Hodgkin mas el Virus del Epstein Barr positivo, los genes codificados por VEB juegan un papel en la prevención de la apoptosis.

La proteína latente de membrana 1 (LMP-1) expresada en las células EBV H-RS positivos imitan un receptor de CD 40 el cual se activa, activando así la ruta de NF-kappa-B anti-apoptóticos.¹⁰ Los avances en el campo de la inmunohistología y la biología molecular han mejorado nuestra comprensión sobre el origen y la clonalidad de estas células gigantes multinucleadas atípicas.¹

Un estudio inmunohistoquímico demuestra dos inmunofenotipos distintos de las células malignas en la enfermedad de Hodgkin. El inmunofenotipo I se caracteriza por la expresión constante de la cadena CD20 y J, y ausencia de CD30 y CD15.^{11, 12} El Inmunofenotipo II se caracteriza por la expresión constante de CD30, expresión frecuente de CD15, y la ausencia constante de cadena J.¹³ Las células linfocítica e histiocíticas (L & H) por lo general tienen inmunofenotipo I, mientras que otras células HRS dan inmunofenotipo II, una variación que se correlaciona bien con las características clínicas únicas de enfermedad predominio de linfocitos nodular localizada. Esta distinción es la base para la clasificación europea-americana revisada y la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias linfoides, que proponen combinar todos los subtipos histológicos con inmunofenotipo II, incluyendo la: Esclerosis nodular, Celularidad mixta, Predominio linfocítico, Depleción linfocítica, bajo la denominación de la enfermedad de Hodgkin clásico. Estos hallazgos designan una clara distinción entre el LH nodular y de predominio linfocitario y LH clásico. En esta clasificación, el subtipo histológico que es similar en el crecimiento y la composición celular a predominio de linfocitos nodular, pero tiene inmunofenotipo II característica de HL clásica, se designa como Linfoma de Hodgkin Clásico rico en linfocitos.

Figura 1: LH clásico. Una célula de Reed Sternberg clásica puede ver cerca de la flecha. Células de Reed Sternberg son grandes, con abundante citoplasma y núcleos múltiples o multilobulados.

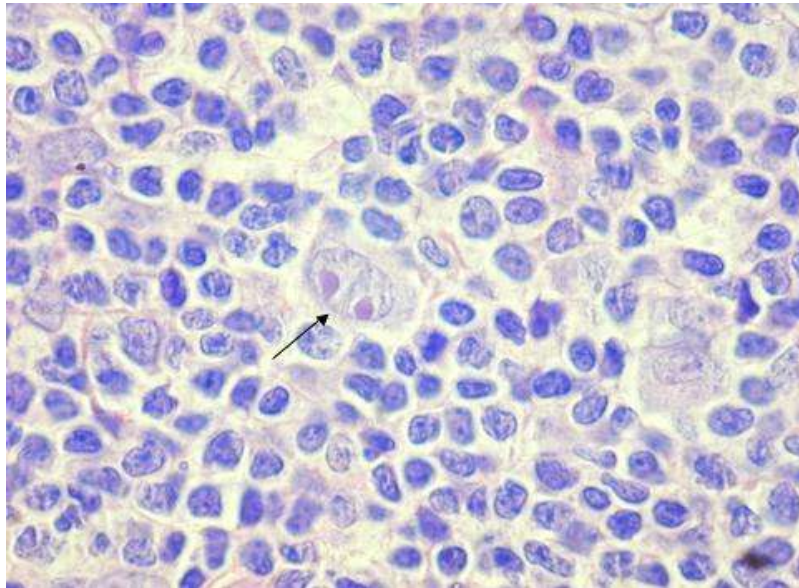


Figura 2: Una célula de Reed Sternberg momificado (flecha).

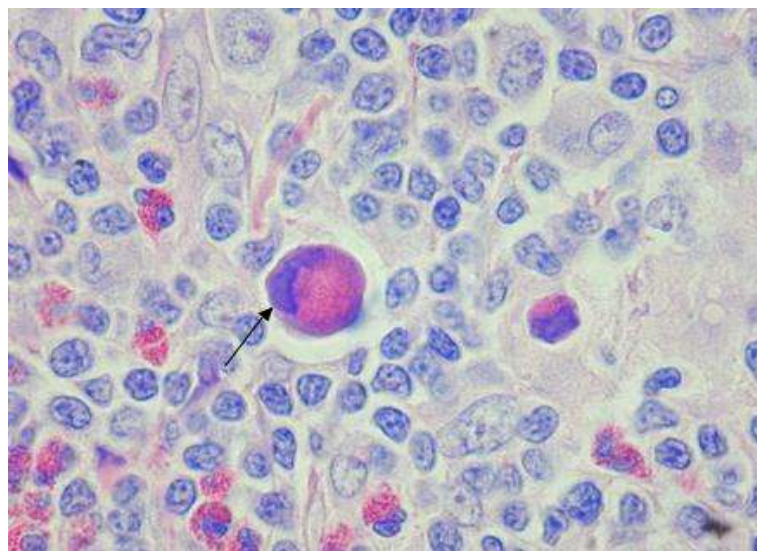


Figura 3: Una vista cercana de las células de Reed Sternberg.

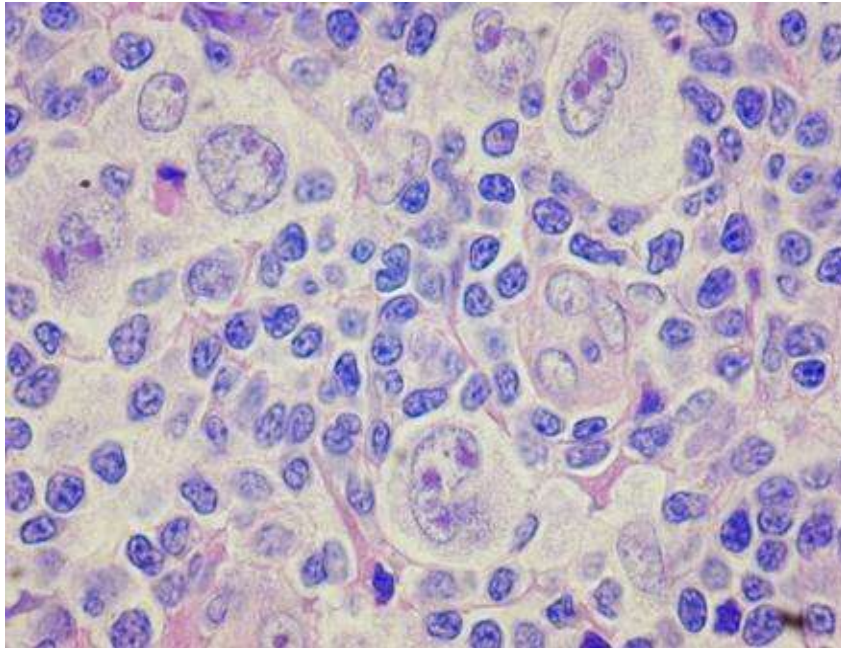


Figura 4: Células lacunares (flecha). Células lacunares se ven usualmente en el subtipo nodular y su aparición con un espacio que les rodea es causada por un artefacto después de la fijación.

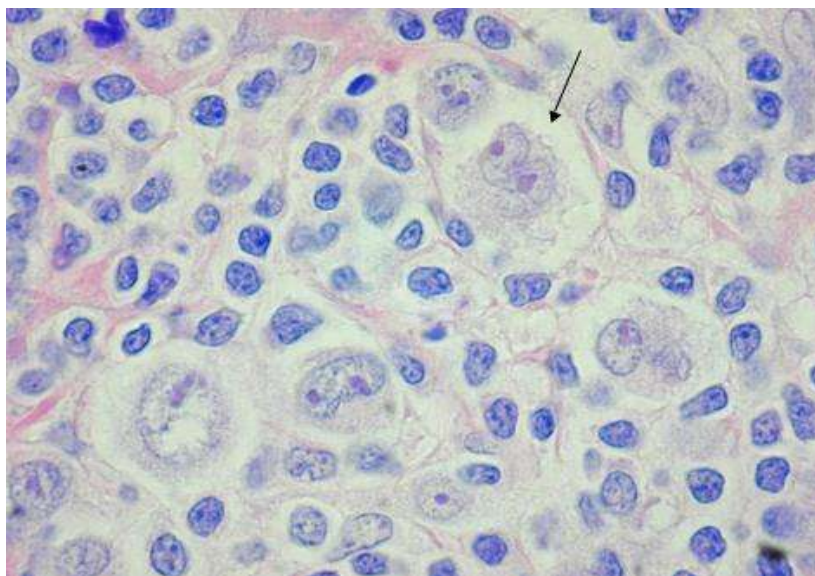


Figura 5: Aspecto típico del LH clásico en el campo de baja potencia.

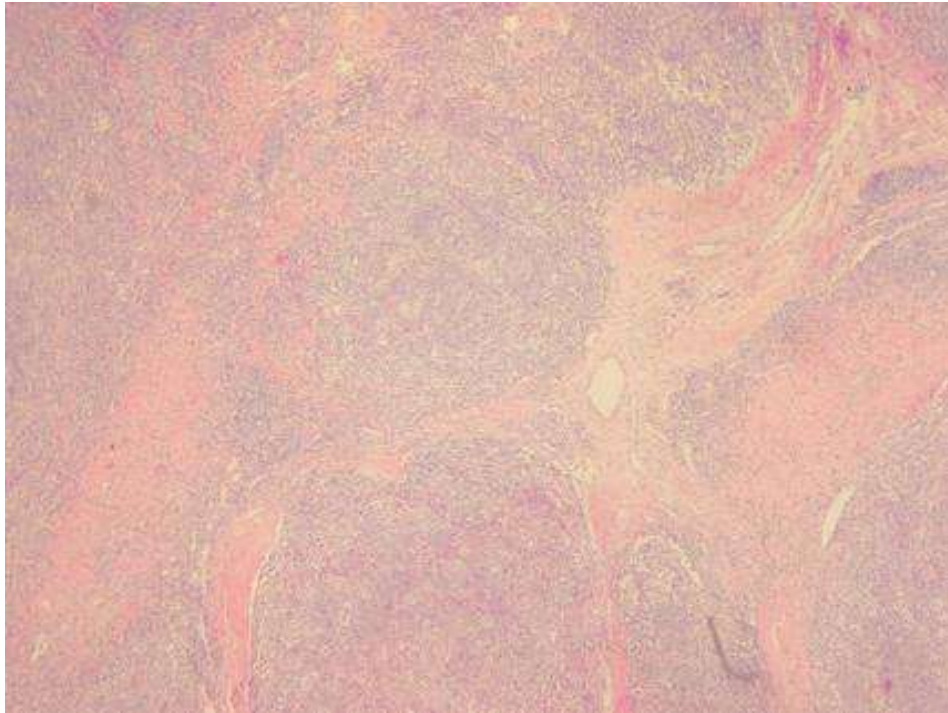
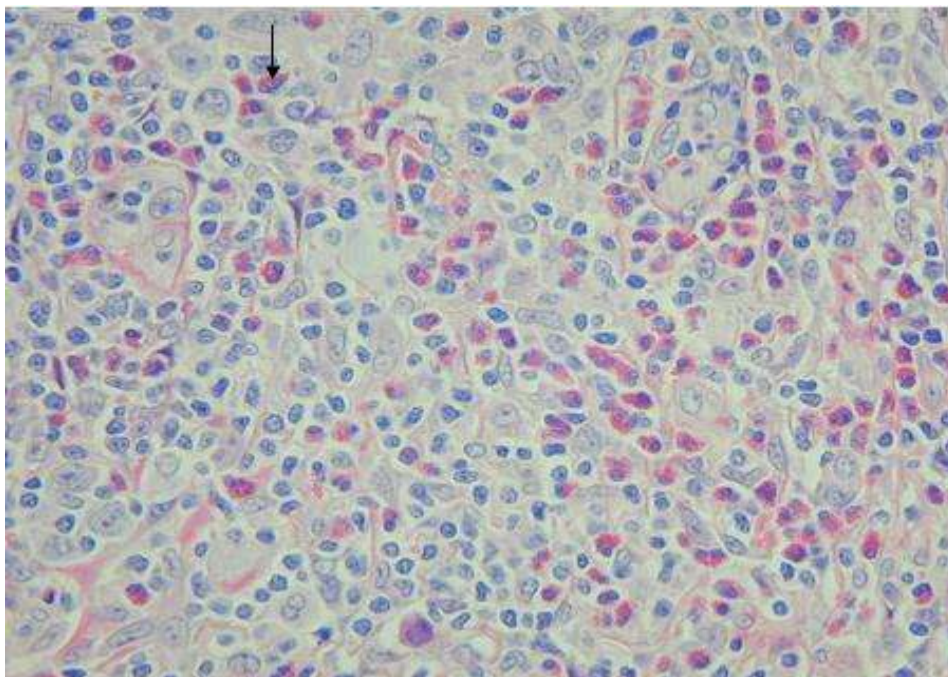


Figura 6: Infiltración eosinofílica de células está normalmente presente en el linfoma de Hodgkin (flecha).



El reordenamiento y la hipermutación somática de los genes variables de cadena pesada de inmunoglobulina sugieren que las células de Reed-Sternberg derivan de centro germinal linfocitos B, Estudios recientes han proporcionado pruebas de que sugiere que la desregulación del factor de transcripción nuclear NF kB en células HRS puede ser un mecanismo que previene la apoptosis.¹¹ El inmunofenotipo de las células HRS ha indicado expresión de ciertos antígenos de activación, incluyendo el receptor de IL-2, Ki-1, el receptor de transferrina, y epítomos de HLA-DR. El antígeno se encontró posteriormente que se expresa en las células activadas o transformadas, incluyendo los linfocitos T y B y macrófagos, así como en otros trastornos linfoproliferativos, como el linfoma anaplásico de células grandes. Los niveles de CD30 soluble en suero de pacientes con enfermedad de Hodgkin han correlacionado con la actividad de la enfermedad. Muchas de las características clínicas no específicas en los pacientes con la enfermedad de Hodgkin han dado como resultado la producción de citoquinas por las células inflamatorias y células HRS vecinos. Entre ellas se encuentran altos niveles de CD30 y CD40, los miembros de la superfamilia de receptores de TNF, CD30, CD40, o EBV LMP1 puede activar NF kB y *C junio* quinasa vías N-terminales, que regulan la proliferación HRS celular, la expresión de moléculas de adhesión, y la secreción de citoquinas.¹⁰ Las características histopatológicas únicas, tales como la eosinofilia y la esclerosis colágena, se han atribuido a la producción de citoquinas tales como IL-4, IL-5, eotaxina, IL-6, IL-7, TNF, linfoxina, factor de crecimiento transformante b (TGF- b), y factor de crecimiento de fibroblastos básico.¹¹ se cree que moléculas de adhesión reguladas por citoquinas puedan influir en la interacción de las células horas con los linfocitos T y la capacidad metastásica de la enfermedad de Hodgkin vecino.¹⁰ Los síntomas sistémicos han sido mejor correlacionado con niveles séricos elevados de IL-6 y la inmunosupresión en pacientes no tratados con TGF- b.⁸

GENÉTICA Y LINFOMA DE HODGKIN

Los casos de la enfermedad de Hodgkin dentro de las familias o razas pueden sugerir una predisposición genética a la enfermedad o una exposición común a un agente etiológico. Los estudios de las familias afectadas han sugerido una mayor asociación de la enfermedad de Hodgkin con antígenos HLA específicos.⁵ La concordancia de la enfermedad de Hodgkin en los familiares de primer grado (incluyendo hermanos), en particular del mismo sexo, y en parejas de padres e hijos se ha observado en numerosos informes.⁶ En las familias en las que los gemelos son concordantes, riesgo elevado de enfermedad de Hodgkin varía de triple entre los familiares de primer grado a siete veces en hermanos. La enfermedad de Hodgkin se diagnostica con mayor frecuencia en personas cuyo sistema inmunológico es anormal, un hallazgo que puede reflejar el ligero aumento de la incidencia familiar. Los factores etiológicos subyacentes a la deficiencia inmune incluyen la genética (por ejemplo, la ataxia-telangiectasia), enfermedades infecciosas (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana, Epstein Barr), y la terapia inmunomodulación de los receptores de trasplante.⁶

PATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

EL Linfoma de Hodgkin se caracteriza por algunas células atípicas grandes llamadas de Reed- Sternberg (RS), deriva de una transformación neoplásica de los centros germinales a partir de linfocitos B; es grande con citoplasma abundante, dos o tres núcleos y un nucléolo prominente. Una característica del LH es la escasez de células malignas de RS en los especímenes, y la abundancia de infiltraciones linfocíticas de células reactivas, macrófagos, granulocitos y eosinófilos.⁸ La célula RS parece ser resistente a los estímulos apoptóticos. La desregulación del factor de transcripción nuclear (NFkB) en las células R-S explica la resistencia a la apoptosis.⁹

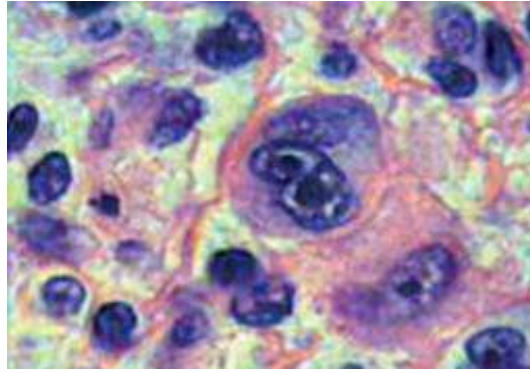


Figura 1. Célula de Reed-Sternberg: tamaño grande, citoplasma abundante, membrana nuclear intensamente pigmentada y núcleo bilobulado con dos nucléolos prominentes.

CLASIFICACIÓN

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

- Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos (LHCRL).

El LHCRL puede tener un aspecto nodular, pero el análisis inmunofenotípico permite trazar una distinción entre esta forma de linfoma de Hodgkin y la enfermedad de predominio linfocítico nodular. Las células del LHCRL expresan CD15 y CD30 mientras que el LHPLN casi nunca expresa CD15.^{12,13,14}

- Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (LHEN).

La histología del LHEN representa aproximadamente 85% de los casos de linfoma de Hodgkin en niños mayores y adolescentes, pero solo 50% de casos en niños más pequeños. Este subtipo se distingue por la presencia de bandas colagenosas que dividen el ganglio linfático en nódulos, los cuales, a menudo, contienen una variante de la célula R-S llamada célula lacunar. Algunos patólogos subdividen la esclerosis nodular en dos subgrupos (EN-1 y EN-2) de acuerdo con la cantidad de células R-S presentes¹⁴

- Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta (LHCM).

La histología del LHCM es más común en niños más pequeños que en adolescentes o en adultos. En un estudio del Children's Cancer Group (CCG), el LHCM constituyó el 30% de los casos en niños menores de 10 años. Las células R-S son frecuentes en un entorno de células reactivas normales abundantes (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos). Este subtipo puede confundirse con el linfoma no Hodgkin.¹⁴

- Linfoma de Hodgkin con depleción linfocitaria (LHDL).

Este subtipo es raro y comúnmente confundido con Linfoma No Hodgkin, en particular el Linfoma anaplásico de células grandes. El agotamiento se refiere a las células de fondo en el tumor, ya que en éste subtipo la célula RS y sus variantes son más frecuentes en relación al fondo de linfocitos.¹⁵

Más común en pacientes infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Muchas veces en estadio avanzado con múltiples sitios afectados. Mal pronóstico.

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCITICO NODULAR (LHPLN)

Esta clase patológica de linfoma de Hodgkin se caracteriza por células grandes con núcleos multilobulados, conocidas como células palomitas de maíz. Estas células expresan antígenos de las células B como CD19, CD20, CD22 y CD79A, y son negativas para CD15. Pueden expresar o no CD30. Los oncogenes OCT-2 y BOB.1 se expresan en el LHPLN, pero no en las células de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico. Si bien puede haber subtipos difusos con células linfocíticas e histiocíticas contra un fondo difuso compuesto de células T reactivas, una distinción confiable del linfoma no Hodgkin es problemática.¹⁶

Además, un subtipo puramente difuso sería clasificado como linfoma de células B grandes difuso o linfoma de células B rico en células T. Aún los LHPLN pueden ser difícil de distinguir de la transformación evolutiva de los centros germinales y el linfoma de células B rico en células T15. El LHPLN es más común en niños menores de 18 años¹⁶. En el estudio CCG-5942, el LHPLN constituyó aproximadamente 18% de los casos de niños menores de 10 años y 8% de los casos de niños de 10 años o más

Aproximadamente 80% de estos pacientes fueron varones. Los pacientes con LHPLN en general presentan enfermedad localizada no macrocítica que muy pocas veces hay compromiso del mediastino. Casi todos los pacientes son asintomáticos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

De acuerdo a Rivera Luna⁴, estas se caracterizan por la presencia de un conglomerado ganglionar, generalmente localizado de manera inicial en la región anterior del cuello. Casi siempre unilateral, que en caso de crecimiento acelerado puede ocasionar dolor, no obstante, en la mayoría de los casos, el crecimiento ganglionar pasa inadvertido por no asociarse a ningún otros síntoma en ocasiones, el crecimiento puede ser subagudo y durar meses sin otra manifestación que el crecimiento del conglomerado ganglionar de forma lenta y progresiva, la consistencia del conglomerado es renitente, firme o ahulada, adherida por lo regular a planos profundos sin alteraciones en el estado de la superficie en dos terceras partes de los casos, el conglomerado del cuello puede estar acompañado de un conglomerado mediastinico que, dependiendo de su tamaño, puede pasar inadvertida o favorecer síntomas de compresión bronquial y tos crónica.⁴

El diagnóstico de un asa mediastinica se dificulta, sobre todo en sujetos menores de cinco años de edad, en los que los sujetos menores de 5 años de edad, en los que la presentación del timo puede confundir al clínico, en la enfermedad de Hodgkin infantil menos del 3% de los casos muestra adenomegalias subdiafragmáticas como sitio inicial de la afección, estos datos clínicos junto con presencia de dolor óseo; hepatomegalia; esplenomegalia; infiltración a piel, parótidas, encías,

testículos; formación de tumores sólidos (cloromas); leucocitosis y masa mediastinal se integra lo que conocemos como síndrome infiltrativo.

La afectación intratorácica es común tanto en la Enfermedad de Hodgkin como en los Linfoma no Hodgkin, se han reportado evidencias radiológicas de la enfermedad en el tórax hasta el 85% de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin y el 66% de los que tienen LNH, Dichas enfermedades han descrito manifestaciones clínicas como tos, disnea, ronquera y expectoración como expresión de la localización intratorácica. Ocupando la tos como síntoma respiratorio más frecuente en múltiples investigaciones.¹⁸

- Síntomas sistémicos

Estos son inespecíficos e incluyen fatiga, anorexia y mal estado general.

- Síntomas específicos

Comprenden fiebre de hasta 38C, (temperatura bucal) sin causa aparente, reducción de peso de 10% en un periodo de seis meses previos, y diaforesis profusa de predominio nocturno. Esta triada sintomatológica se conoce como síntomas B, los cuales tienen valor pronóstico.⁴

Los pacientes con Linfoma Hodgkin tienen una serie de alteraciones inmunitarias al momento del diagnóstico, entre las cuales destacan disminución en la actividad citotóxica de los linfocitos NK. La sensibilidad de los Linfocitos T presentadores se encuentra alterada, lo cual repercute en la inmunidad celular, esto puede propiciar trastornos infecciosos por agentes intracelulares entre los que destacan en México la Tuberculosis, Gran variedad de citosinas y, sobre todo su interacción, se ven alteradas, esto trae como consecuencia un infiltrado inflamatorio, acompañado de reacción inmunitaria contra el tumor ineficaz y, como ya se mencionó, una deficiencia en la inmunidad celular generalizada, después del tratamiento, la inmunidad humoral quizá se encuentre transitoriamente alterada.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación diagnóstica para los pacientes con LH incluye una historia médica dirigida, examen físico minucioso de todos los ganglios, estudios sanguíneos seleccionados e imágenes diagnósticas del cuello, tórax, abdomen y pelvis.¹⁹

| EVALUACION DIAGNOSTICA | ELEMENTOS IMPORTANTES | COMENTARIOS |
|--|--|--|
| HISTORIA CLINICA | Síntomas B | Esencial para la asignación de grupo de riesgo |
| EXAMEN FISICO | Masa Mediastínica | Síntomas: Sincope, Pre sincope, ortopnea y disnea. |
| | Ganglios linfáticos | Localización y tamaño de todos los ganglios anormales deben ser documentados |
| | Amígdalas | Palpación adecuada para evaluar infiltración nodular |
| | Hígado | Hepatomegalia no es rara |
| | Bazo | Esplenomegalia es común, aun cuando el bazo no tenga infiltración linfoma tosa macroscópica |
| | Tensión Arterial y Auscultación cardiaca | El sonido de fricción pericárdico indica derrame pericárdico, El pulso paradójico implica taponamiento cardiaco |
| | Auscultación pulmonar | Estridor cuando hay compresión traqueal, silbantes cuando hay compresión por linfadenopatía hilar. |
| ESTUDIOS DE LABORATORIO | Biometría Hemática | Anemia y Leucocitosis asociada a mal pronostico |
| | Química Sanguínea | Deshidrogenasa láctica y albumina baja asociadas a mal pronóstico. Fosfatasa alcalina elevada se asocia a compromiso óseo. |
| | Reactantes de Fase Aguda | Elevación de velocidad de sedimentación globular, Proteína C reactiva y ferritina serológica, asociados a mal pronóstico. |
| IMÁGENES DIAGNOSTICAS ANATOMICAS | Radiografía de tórax | Detección de masa mediastínica. |
| | TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis | Útil en la evacuación de todos los lugares potencialmente afectados por la enfermedad, Para una estadificación clínica exacta. |
| IMÁGENES DIAGNOSTICAS FUNCIONALES | Gammagrama con Galio-67. | Detecta enfermedad activa, imagen funcional nuclear útil en evaluación de respuesta terapéutica. |
| | Tomografía por emisión de Positrones | Más sensible que el Gamma grama. |
| | Cintigrafía con Tecnecio 99 | Útil en la detección de lesiones óseas en pacientes con fosfatasa alcalina elevada. |
| BIOPSIA | Medula Ósea | Recomendada en estadio IIB, III y IV. Se es Positiva, repetirla después de 2 meses de terapia. |
| | Ganglio Linfático | Confirmación histológica esencial. |

ESTADIFICACIÓN.

La evaluación inicial del niño con linfoma de Hodgkin incluye la anamnesis, el examen físico, el diagnóstico anatómico por imagenología (incluso radiografías de tórax; exploraciones por tomografía computarizada [TC] del tórax, el abdomen y la pelvis; imagenología funcional que incluya las exploraciones por tomografía con emisión de positrones [TEP])^{20,21,22}, y pruebas de laboratorio²

Las radiografías del tórax posterior-anterior y lateral continúan siendo importantes dado que el criterio para la linfadenopatía mediastínica voluminosa se define por el coeficiente de la medida de los ganglios linfáticos mediastínicos con la medida máxima de la cavidad torácica en una radiografía de tórax vertical; las razones mediastínicas de 33% o más se consideran voluminosas. Las exploraciones por TC ayudan a delinear la condición de los grupos de ganglios linfáticos intratorácicos (incluso del hilio y el ángulo cardiofrénico), el parénquima pulmonar, el pericardio, la pleura y la pared torácica, y demuestran anomalías en aproximadamente la mitad de los pacientes con radiografías de tórax sin características notables.²⁰

La definición por TC del compromiso de los tejidos intratorácicos debido a la enfermedad dictará a menudo un tratamiento más radical que el que se administraría de otro modo. La diferenciación entre el timo normal (o hiperplásico) y los ganglios puede ser problemática en los niños. En pacientes con enfermedad en estadio avanzado (estadio III o IV) o síntomas (fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos), se debe realizar una biopsia de médula ósea.²⁰

Después de una evaluación fisiológica y radiográfica minuciosa del paciente, se debe utilizar el procedimiento menos invasor para establecer el diagnóstico del linfoma. Si fuera posible, el diagnóstico se debe establecer mediante biopsia de los ganglios linfáticos.

Subclasificación de los estadios

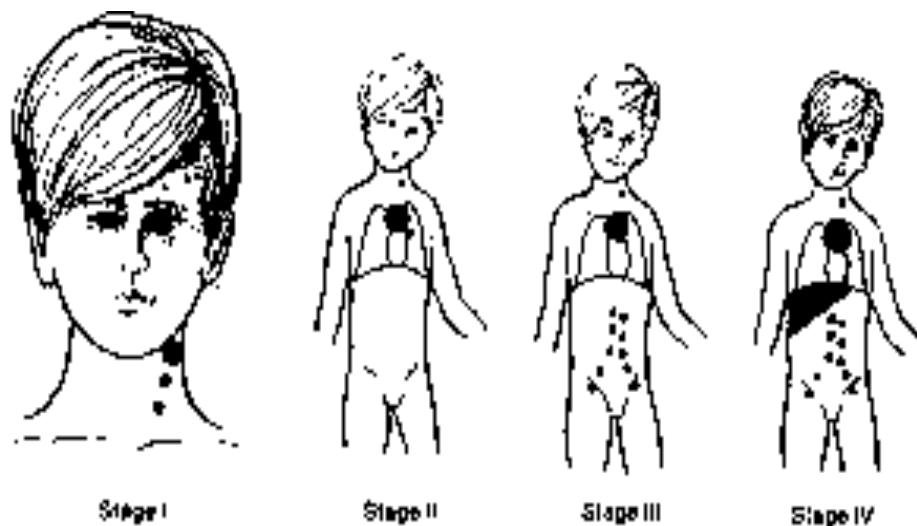
El linfoma de Hodgkin puede subclasificarse en categorías A y B: A es para aquellos pacientes asintomáticos y B para aquellos pacientes con cualquiera de los siguientes síntomas específicos:

- Pérdida no explicada de más de 10% del peso corporal en los seis meses anteriores al diagnóstico.
- Fiebre no explicada, con temperaturas superiores a 38° C durante más de tres días.
- Sudoración nocturna copiosa.

La enfermedad extralinfática a raíz de la extensión directa de una región afectada de los ganglios linfáticos se designa E.

Si se ha documentado evidencia patológica de compromiso no contiguo de uno o más sitios extralinfáticos, se anota el símbolo para el sitio afectado seguido de un signo más (+).

La clasificación en estadios utilizada en el linfoma de Hodgkin fue adoptada en la Conferencia de Ann Arbor celebrada en 1971²¹ y revisada en 1989.²²



Estadio I

Compromiso de una sola región de ganglios linfáticos o, en el caso del estadio I, extensión directa desde ese ganglio a una región extralinfática adyacente.

Estadio II

Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos (se debe indicar el número) del mismo lado del diafragma, o extensión desde cualquiera de estos ganglios linfáticos a un órgano extralinfático adyacente o estadio II (E).

Estadio III

Compromiso de regiones de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma, que también se puede acompañar por extensión a un órgano extralinfático adyacente (estadio III[E]), compromiso del bazo (estadio III[S+]) o ambos (estadio III[E+S]).

Estadio IV

Compromiso no contiguo de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con compromiso del ganglio linfático relacionado o sin este.

TRATAMIENTO

En general, el uso de quimioterapia y radioterapia de dosis baja al campo afectado (LD-IFRT) combinadas amplía el espectro de efectos secundarios potenciales, al tiempo que reduce la gravedad de estos efectos relacionados con los fármacos individuales o la radiación. Los enfoques actuales utilizan quimioterapia con LD-IFRT o sin ella.²³ El volumen de la radiación y la intensidad y la duración de la quimioterapia se determinan por factores pronósticos en el momento de la presentación, incluso la manifestación de síntomas constitucionales, estadio de la enfermedad y volumen.¹⁵

El diseño del enfoque terapéutico ideal para los niños con linfoma de Hodgkin es complicado por el riesgo de sufrir efectos adversos tardíos. Con una supervivencia global actual de la enfermedad de Hodgkin pediátrica superior al 90%, en estadios bajos, y al 69%, en enfermedad diseminada, los efectos tardíos del tratamiento significan un tema de la mayor importancia.²³

En especial, las dosis de radioterapia utilizadas en los adultos pueden retardar profundamente el crecimiento osteomuscular y aumentar el riesgo de cardiopatías²⁴ y neoplasias malignas sólidas secundarias en niños. Otra complicación del tratamiento pediátrico incluye las diferencias específicas al género en la lesión gonadal inducida por la quimioterapia.

- QUIMIOTERAPIA

Cuando se mostró que los regímenes que contienen fármacos alquilantes se relacionan con un mayor riesgo de leucemia inducida por el tratamiento²⁵, se formularon tratamientos con fármacos no alquilantes como ABVD (doxorubicina [Adriamicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazina). No obstante, la doxorubicina se relaciona con daño cardíaco y la bleomicina puede producir fibrosis pulmonar²². Luego se crearon tratamientos híbridos que utilizaban dosis acumuladas totales más bajas de fármacos alquilantes, doxorubicina y bleomicina. El régimen híbrido de COPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona/doxorubicina, bleomicina y vinblastina) es un ejemplo de este tipo de régimen²¹. En un intento por reducir el riesgo de infertilidad masculina, la procarbazona ha reemplazado al etopósido en los ciclos terapéuticos iniciales de estudios del grupo alemán sobre el linfoma de Hodgkin pediátrico y la dacarbazina por la procarbazona en los cursos subsiguientes.²⁰

Los investigadores han evaluado un régimen que contiene vincristina, doxorubicina, metotrexato y prednisona (VAMP) para el tratamiento de niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin²³. Los resultados fueron buenos en pacientes con enfermedad en estadio bajo sin síntomas B o enfermedad voluminosa. El VAMP combinado con el COPP (ciclofosfamida, vincristina y procarbazona) fue inadecuado en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada ²⁵

Cuadro 2. Regímenes de quimioterapia combinada combinación generalmente utilizados en niños y adultos jóvenes con linfoma de Hodgkin ^{18,19,20}

| | |
|---|--|
| ABVD | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina |
| ABVE | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido |
| VAMP | Vincristina, doxorubicina (Adriamicina), metotrexato, prednisona |
| OPPA +/- COPP (mujeres) | Vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona |
| OEPA +/- COPP (hombres) ; OEPA +/- COPDAC (mujeres) | Vincristina (Oncovin), etopósido, prednisona, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, dacarbazina |
| COPP/ABV | Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina |
| BEACOPP (estadio avanzado) | Bleomicina, etopósido, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona |
| COP(P) (con prednisona o sin esta) | Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), ± prednisona, procarbazona |
| CHOP | Ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamicina), vincristina (Oncovin), prednisona |
| ABVE-PC | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida |
| MOPP/ABV | Mecloretamina, vincristina (Oncovin), procarbazona, prednisona, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina |

- RADIOTERAPIA

La mayoría de los niños recientemente diagnosticados se tratará con quimioterapia adaptada a los riesgos solos o en combinación con LD-IFRT. La LD-IFRT supone el uso de campos diseñados meticulosamente y con criterio a fin de controlar localmente la enfermedad y reducir a un mínimo el daño al tejido normal.²⁶

El volumen de tratamiento apropiado suele ser específico al protocolo, pero generalmente incluye las regiones de los ganglios linfáticos inicialmente afectadas. En el linfoma de Hodgkin en el estadio inicial, la definición de IFRT depende de la anatomía de la región en cuanto a la distribución de los ganglios linfáticos, los patrones de extensión de la enfermedad a áreas regionales y consideraciones de compatibilidad lineal en caso de recidiva de la enfermedad.²⁶

Dosis y el tiempo Factores

La curva de respuesta a la dosis de radiación ha demostrado que, con una dosis de radiación de 36 a 40 Gy, control local supera el 95%. Para la enfermedad subclínica, las dosis de 30 Gy o más proporcionan control local en más del 95% de los pacientes. Sin embargo, en caso de enfermedad, la tasa de control con la radioterapia sola no es tan buena y se necesita una terapia de modalidad combinada. Cuando se utilizan los programas de modalidad combinada, las dosis de radiación más bajas en la gama de 20 Gy a lograr una tasa de control local de 97%. Es estos datos que motivaron el uso de una dosis baja, la radiación del campo afectado con la quimioterapia para los niños. Los protocolos pediátricos actuales utilizan generalmente entre 15 y 25 Gy con quimioterapia, a menudo con la dosis de radiación está determinada por la respuesta a la quimioterapia.²⁶

Cuadro 3. Definiciones típicas de sitios y sus correspondientes campos de tratamiento con radiación ^{24,26}.

| GANGLIO(S) COMPROMETIDO(S) | CAMPO DE RADIACIÓN |
|-----------------------------------|---|
| Cervical | Cuello e infraclavicular/supraclavicular |
| Supraclavicular | Cuello e infraclavicular/supraclavicular ± axila |
| Axilar | Axila ± infraclavicular/supraclavicular |
| Mediastínico | Mediastino, hilio, infraclavicular/supraclavicular |
| Hiliar | Hilio, mediastino |
| Del bazo | Bazo ± paraaórticos |
| Paraaórtico | Paraaórticos ± bazo |
| Íliaco | Ipsilateral Íliaco ± Inguinal + Femoral |
| Inguinal | Inguinal + Femoral ± Íliaco |
| Femoral | Inguinal + Femoral ± Íliaco |

La dosis de radiación se define también de manera muy diversa y suele ser específica al protocolo. En general, se utilizan las dosis de 15 a 25 Gy, con modificaciones según factores relacionados con la edad del paciente, la presencia de enfermedad voluminosa o residual (al cabo de la quimioterapia) y tejido normal. En algunas situaciones, es pertinente un refuerzo de 5 Gy.²⁶

- Presentaciones clínicas favorables

La designación favorable se caracteriza típicamente por la afectación ganglionar localizada en ausencia de síntomas B y enfermedad voluminosa. La enfermedad de *Bulky* se designa cuando la relación de la medición máxima de linfadenopatía mediastinal a la cavidad intratorácica en la radiografía de pecho es igual o superior al 33%.²⁵

- Presentaciones clínicas desfavorables

Las presentaciones clínicas se designan generalmente *desfavorable* cuando se asocia con la presencia de síntomas B, linfadenopatía mediastínica voluminosa o periférico, la extensión de la enfermedad extranodal y enfermedad avanzada (estado IIIB-IV).

- ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ACEPTADAS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS CON LINFOMA DE HODGKIN.

1. Enfermedad *de riesgo bajo* (estadios I-IIA; no voluminosa; no hay síntomas B)²⁶⁻²⁸.

- VAMP x 4 más LD-IFRT.
- COPP/ABV híbrida x 4 más LD-IFRT.
- ABVE x 2 a 4 y LD-IFRT (2 frente a 4 ciclos basados en la respuesta temprana).
- OEPA (varones) u OPPA (mujeres) x 2 y LD-IFRT

Tasa de supervivencia sin complicaciones (SSC): aproximadamente 92%.

Supervivencia general (SG): aproximadamente 98%.

2. Enfermedad de riesgo intermedio (todos los pacientes en estadio I y II no clasificados como estadio inicial; estadio IIIA; estadio IVA)²⁶⁻²⁸

- COPP/ABV x 6 más LD-IFRT.
- ABVE-PC x 3 o 5 más LD-IFRT (3 frente a 5 ciclos con base en la respuesta temprana).
- OPPA/OEPA x 2; COPP x 2 (niñas) o COPDAC x 2 (niños), más LD-IFRT.

Tasa de SSC: aproximadamente 85%.

Tasa de SG: aproximadamente 93%.

3. Enfermedad de riesgo alto (estadios IIIB, IVB)²⁶⁻²⁸

- ABVE-PC x 3 o 5 más LD-IFRT (3 frente a 5 ciclos con base en la respuesta temprana).
- Quimioterapia intensiva con citarabina/etopósido, COPP/ABV o CHOP (dos ciclos de cada uno) más LD-IFRT.
- OPPA / OEPA x 2; COPP x 4 (niñas) o COPDAC x 4 (niños), más LD-IFRT.

Tasa de SSC: aproximadamente 83%.

Tasa de SG: aproximadamente 94%.

Recaída de la enfermedad

La mayoría de las recaídas en pacientes con LH ocurren dentro de los primeros 3 años, aunque algunos pacientes pueden recaer tan largo como 10 años después del diagnóstico inicial. Los pacientes que desarrollan la enfermedad refractaria durante o dentro de 1 año de completar la terapia no responden bien a la terapia de rescate convencional, al igual que los pacientes con múltiples recaídas. Para estos pacientes de alto riesgo, la consolidación con terapia mieloablativa seguida de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) proporciona la mejor oportunidad para una remisión duradera.²⁹

Efectos secundarios en agudo

Efectos de la Radiación agudos

La toxicidad potencial de la componente de radiación puede incluir eritema moderado, hiperpigmentación, o ambos, transitoria adelgazamiento de cabello en el occipucio de un campo de radiación de cuello alto. trastornos gastrointestinales leves puede ocurrir y la posible alteración en el gusto o xerostomía si se requiere campo anillo de Waldeyer El síndrome de Lhermitte, una sensación de descarga eléctrica que irradia hacia la espalda y en las extremidades en la flexión del cuello, es poco frecuente, la auto-limitado, y no representa un pródromo de la disfunción

neurológica más tarde. En general, los efectos de la radiación agudas son autolimitada y reversible.^{28,29}

Los efectos inmediatos de la quimioterapia

Náuseas y vómitos. La eficacia de los antieméticos antagonistas del receptor de serotonina, tales como ondansetron, mejorar en gran medida la tolerancia a la quimioterapia. Náuseas anticipatorias, que ocurre comúnmente en los adolescentes, a menudo responde a la premedicación con benzodiazepinas. La mostaza de nitrógeno, vincristina y doxorubicina pueden causar daño tisular local grave si infiltrado en los tejidos subcutáneos. Vinblastina y dacarbazina pueden causar una sensación de ardor local, ya que se inyectan. Muchos programas de quimioterapia producen algún grado de alopecia reversible. Una revisión exhaustiva de los efectos tóxicos de los agentes de quimioterapia individuales debe hacerse antes de cualquier son administrados solos o en combinación.²⁹

Infección

La toxicidad aguda limitante de la dosis más común de la quimioterapia multiagente es la mielosupresión, las vacunas disponibles contra el neumococo, Haemophilus influenzae, y meningococos pueden disminuir el riesgo de infección bacteriana grave para estos pacientes, aunque no se han logrado los títulos de anticuerpos sostenidos en pacientes con la enfermedad de Hodgkin infecciones por herpes zoster y la varicela se observan en el 35% de los niños con enfermedad de Hodgkin. La frecuencia está directamente relacionada con la intensidad del tratamiento. La administración inmediata de la terapia antiviral ha reducido la gravedad y la morbilidad de estas infecciones.²⁹

Efectos secundarios tardíos

Tejidos blandos y del crecimiento óseo Alteraciones

Un estudio de seguimiento demostró que los niños prepúberes que recibieron altas dosis de radioterapia (superior al 33 Gy) a toda la columna vertebral experimentaron una pérdida significativa de la altura.³⁰

Otras anormalidades musculoesqueléticas observados después de la radiación de alta dosis incluyen estrechamiento del ápice torácica, intraclavicular estrechamiento con acortamiento simétrica de las clavículas, y atrofia de los tejidos blandos del cuello. Secuelas raras incluyen la fibrosis retroperitoneal y plexopatía braquial. Necrosis avascular de la cabeza femoral se ha visto con el uso de corticosteroides.²⁹

Secuelas pulmonares

Complicaciones pulmonares agudas y crónicas reportadas después de la terapia para HL incluyen neumonitis por radiación, la fibrosis pulmonar y neumotórax espontáneo, aunque estas secuelas son poco frecuentes³⁰

Las secuelas cardiovasculares

Tanto la radioterapia y la quimioterapia que se utilizan en el tratamiento del linfoma de Hodgkin pueden tener efectos tóxicos sobre el corazón y los vasos sanguíneos, a pesar de las secuelas sintomáticos son infrecuentes.²⁹ Se incluyen cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis aguda, derrame pericárdico, pericarditis constrictiva crónica, enfermedad de la arteria coronaria con infarto de miocardio.²⁹

La corta edad al momento del diagnóstico aumenta el riesgo. En la serie de Stanford, hay un exceso de 45 veces el riesgo de mortalidad por infarto agudo de miocardio en pacientes que recibieron irradiación mediastinal en dosis superiores a 30 Gy antes de la edad de 20 años.⁵⁷ Con los volúmenes más bajos de radiación y el blindaje de protección cardíaca, el riesgo de lesión cardíaca relacionada con la radiación disminuye en gran medida. Los agentes quimioterapéuticos más comunes implicados en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con HL incluyen los alcaloides de la vinca, agentes alquilantes, y antraciclinas. Enfermedad de Raynaud es una toxicidad poco común observado en algunos

pacientes. Este fenómeno parece ser causada por una lesión microvascular irreversible en los pacientes tratados con la combinación de vinblastina y bleomicina.²⁹

La disfunción cardíaca que ocurre más frecuentemente después de la quimioterapia está relacionada con el uso de atraciclinas como la doxorubicina. Toxicidades agudas observadas son relativamente comunes e incluyen los senos y las taquicardias supraventriculares y ventriculares prematuros complejos. Arritmias más graves, tales como bloques completos al corazón, taquicardias ventriculares y muerte súbita, son poco comunes. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva se incrementa con el acumulado doxorubicina dosis superiores a 550 mg por m² en los adultos.³⁰

Secuelas endocrina

El uso de un nivel elevado de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) para definir el hipotiroidismo, la incidencia de la disfunción de la tiroides en los pacientes irradiados ha oscilado entre 4% a 79%.²⁶

La esterilidad, alteraciones en la fertilidad, y el potencial de lesión gonadal después de la estadificación y el tratamiento son cuestiones importantes que se deben abordar en el momento del diagnóstico y antes de instituir la terapia. La radiación pélvica conlleva un alto riesgo de ablación de la función ovárica. La técnica de ooforopexia, con la transferencia de los ovarios a una ubicación de la línea media, ha permitido la preservación de la función ovárica en mujeres jóvenes con la enfermedad de Hodgkin. El problema de esterilidad en los hombres es de mucha mayor gravedad. La disfunción gonadal primaria puede existir en el momento del diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin en 30% a 40% de los pacientes, pero a pesar de esto, el almacenamiento de pretratamiento de los espermatozoides se debe considerar en los pacientes de mayor edad. La radiación de alta dosis para la pelvis o un estándar de campo-Y invertida puede estar asociada con un oligospermia o azoospermia transitoria; sin embargo, la recuperación de la función es común. De seis a ocho ciclos de MOPP y la quimioterapia ChIVPP están asociados con azoospermia en 80% a 90% de los adultos o pediátricos machos. Una alta

incidencia y el relacionado con la dosis de la disfunción testicular también se ha reportado en pacientes pediátricos tratados con OPPA o OPPA / COPP, que es el resultado del agente gonadotóxico procarbazona. regímenes basados en antraciclina, como ABVD, se asocian con una menor incidencia de daño testicular: aproximadamente el 30% de los hombres.³⁰

Segundos tumores malignos

El desarrollo de una segunda neoplasia maligna es la complicación más grave de tratamiento tardío entre los sobrevivientes de LH. Los factores de riesgo más comunes, sobre todo en aquellos tratados durante la infancia, son posibles influencias genéticas y el tipo de tratamiento recibido. El conocimiento recién adquirido de la predisposición genética y la carcinogénesis secundaria relacionada con los genes supresores de tumores tales como *RB1* y *p53* se ha incrementado en gran medida nuestra comprensión de los cánceres. Además, HL se acompaña de la inmunidad celular defectuosa, que pueden predisponer al desarrollo de un nuevo cáncer.³¹

La leucemia no linfocítica aguda secundaria (s-LANL) y su precursor, un síndrome mielodisplásico pancitopénico-representa el segundo cáncer más común que se observa en estos pacientes.³¹

El uso de ABVD en lugar de MOPP y sus derivados reduce en gran medida el riesgo de leucemia, el riesgo de leucemia después de la radiación por sí sola es extremadamente baja (probabilidad cero en la experiencia LESG).³¹ El pico de frecuencia para la leucemia secundaria está dentro de los primeros 5 a 10 años después del tratamiento. Algunos investigadores han descrito una mayor frecuencia de s-ANLL en adultos esplenectomizados con la enfermedad de Hodgkin y han sugerido que el bazo tiene un papel protector, mientras que otros investigadores han descubierto tal efecto en los adultos o en niños menores de 16 años cuando fueron tratados.³¹ El riesgo de NHL también se incrementa y está relacionado con la inmunosupresión general asociados con la enfermedad, así como su tratamiento. Una variedad de tumores sólidos secundarios se han observado en pacientes

tratados por LH, los tumores sólidos más frecuentes en ese informe fueron mama, tiroides, hueso, cerebro, colorrectal y el estómago. Varios investigadores han demostrado que la edad de tratamiento tiene un efecto importante sobre el riesgo de segundos tumores malignos después del tratamiento para el LH, y el aumento del riesgo de tumores sólidos en adolescentes y adultos jóvenes disminuye a medida que estas personas envejecen. Los riesgos de tumores sólidos secundarios varían según el tratamiento y son en gran parte debido a la radiación y la radiación más quimioterapia. Los riesgos aumentan en gran medida después de la recaída de la enfermedad de Hodgkin, por lo que requiere repetición del tratamiento agresivo.³¹

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos son útiles para asignar distintos regímenes de tratamiento a diferentes pacientes según su riesgo de recaída preexistente. El tipo de tratamiento es indudablemente el factor pronóstico más importante. Un paciente que no complete el tratamiento o sufra atrasos excesivos entre ciclos de quimioterapia, que en su presentación clínica tenía características pronósticas consideradas favorables; corre un riesgo elevado de recaída. Por otro lado, pacientes considerados de alto riesgo que reciben una terapia intensiva apropiada pueden alcanzar una cura en un 70 a 80% de los casos. Los factores: estadio, enfermedad voluminosa y agresividad biológica frecuentemente son codependientes. Los factores previos al tratamiento que se relacionan con un resultado adverso en uno o más estudios incluyen el estadio avanzado de la enfermedad, la presencia de síntomas B, la enfermedad voluminosa, la extensión extranodal, el género masculino y la tasa de sedimentación elevada de los eritrocitos.³⁰

Un estudio mostró que los pacientes afro-estadounidenses presentaron una tasa de recaída más alta que los pacientes caucásicos, pero la supervivencia general fue similar.³¹

En 320 niños con linfoma de Hodgkin estadificado clínicamente y que fueron tratados en el consorcio Stanford-St. Jude-Dana Farber Cancer Institute, los factores género masculino, enfermedad en estadio IIB, IIIB o IV, recuento de glóbulos blancos de 11.500 mm³ o más y hemoglobina menos de 11,0 g/dl resultaron ser facto-

res pronósticos significativos, en cuanto a una supervivencia global sin enfermedad inferior y supervivencia sin enfermedad y supervivencia en general.³¹

EXTENSIÓN Y VOLUMEN DE LA ENFERMEDAD

El estadio de la enfermedad persiste como la variable pronóstico más importante, pacientes en estadio IV tienen peor pronóstico. El volumen de la enfermedad se refleja en el estadio, pero se determina más específicamente por el volumen y el número de regiones afectadas. Pacientes con estadiaje clínico de varias regiones afectadas (más de 4) tienen peor pronóstico o pacientes en estadio IV con compromiso de múltiples órganos tienen pronóstico aún peor¹⁵

EDAD

Factor pronóstico importante. La supervivencia en niños alcanza el 85% al 95%. En un estudio de Stanford, la supervivencia de 5 y 10 años en niños con LH hasta los 10 años de edad era del 94% y 92% respectivamente, comparado con sólo el 93% y 86% en adolescentes (de 11 a 16 años de edad), y el 84% y 73% en adultos. Varias características del grupo de pacientes más joven pueden contribuir al mejor pronóstico, incluyendo mayor frecuencia de subgrupos de predominio de linfocitos, o celularidad mixta y enfermedad en estadio I, menor frecuencia de síntomas sistémicos y el uso más común de terapia de modalidad combinada.¹⁵

MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ACTIVIDAD TUMORAL

La velocidad de sedimentación globular, ferritina en suero, nivel de hemoglobina, albúmina en suero y nivel de antígeno CD8 en suero se han descrito como variables de predicción de peor supervivencia; esto puede reflejar la biología o la cantidad de la enfermedad. Niveles altos de caspasa 3 en las células RS se han asociado a una mejor supervivencia.²⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un enemigo mortal al acecho del ser humano sin importar edad, género, raza, condición económica, credo religioso o político. Desde un punto de vista científico, el cáncer es una enfermedad caracterizada por ser un crecimiento incontrolado de células en cualquier órgano o tejido, que se origina cuando un grupo de ellas escapa de los mecanismos normales de control de reproducción y diferenciación invadiendo a las células normales vecinas por contigüidad y por diseminación distante o metástasis.

La incidencia del cáncer es baja en el niño en comparación con otras patologías pediátricas como las enfermedades respiratorias o infecciosas, lo que explica que el médico general no sospeche al cáncer como primera posibilidad diagnóstica, lo que a su vez incide en que el diagnóstico sea tardío en muchos casos.

Los linfomas constituyen la tercera entidad neoplásica maligna más frecuente en la población pediátrica. En la República Mexicana representa la cuarta neoplasia, antecedida únicamente por Leucemias Agudas y Tumores Malignos del Sistema Nervioso Central.

El Linfoma Hodgkin constituye el 43% de los linfomas, se presenta en edad escolar en una proporción varones/ mujeres 8:1. La incidencia de la enfermedad es de 7.3 casos por millón por año.

Un diagnóstico tardío de Linfoma Hodgkin en pacientes pediátricos conduce a consecuencias como la muerte, una mala calidad de vida o un exhaustivo tratamiento.

Es difícil diagnosticar Linfoma Hodgkin en etapas iniciales debido a que muchos de los signos y síntomas son inespecíficos al simular otras patologías, motivo por el cual resulta sumamente importante adquirir el conocimiento de las variables características de estos linfomas al momento del diagnóstico para tratar de propor-

cionar un manejo integral al paciente, ofrecerle una mejor calidad de vida y mejorar la expectativa de la supervivencia.

El Estado de Michoacán no cuenta con suficientes reportes sobre el curso clínico, evolución y tratamiento de pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin, lo cual motiva de manera significativa a llevar a cabo el presente trabajo de investigación en una de las principales instituciones de salud que atiende a toda la población pediátrica del Estado que no cuenta con seguridad social en este hospital no se ha realizado un estudio sistemático con metodología científica que nos permita indagar la experiencia que tiene este hospital pediátrico en la atención de los niños con linfoma de Hodgkin que permita contar con la información para contribuir a desarrollar líneas de investigación e identificar áreas susceptibles de mejorar para otorgar una mayor calidad de atención a los niños por lo cual en esta investigación se pretendió dar respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la frecuencia de Linfoma de Hodgkin por edad, sexo y lugar de residencia de niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia en el Periodo 2005-2016??
- ¿Cuáles son las principales características clínicas, tiempo de aparición, manifestaciones paraclínicas e histológicas presentes al diagnóstico de pacientes con linfoma Hodgkin?
- ¿Qué estadio presentan el linfoma de Hodgkin de niños estudiados?
- ¿Qué tipo de tratamiento se administra a los Pacientes con Linfoma de Hodgkin?
- ¿Cuál es la evolución de los pacientes?
- ¿Cuál es la sobrevida de los pacientes con Linfoma Hodgkin?

JUSTIFICACION

El cáncer representa una causa muy importante de morbimortalidad en la población pediátrica de nuestro país, considerándose la cuarta causa de mortalidad en la población menor de 5 años, después de las infecciones respiratorias, las infecciones gastrointestinales y los accidentes; y como segunda causa en la población comprendida entre 5 y 15 años, después de los accidentes.

El Linfoma es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en la población pediátrica en México, y solo se cuenta con reportes aislados de los principales hospitales del Distrito Federal que atienden esta patología. En el Estado de Michoacán, no existen reportes actualizados sobre el curso clínico, pronóstico y sobrevida de Linfoma Hodgkin infantil.

La importancia del estudio experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la atención del niño con linfoma Hodgkin del año 2005 al 2016, reside en la necesidad de reconocer los datos clínicos y evolución y sobrevida del paciente afectado, lo que permite realizar un diagnóstico temprano y así poder ofrecer un tratamiento específico oportuno, extendiendo la sobrevida del paciente y más importante aún, mejorando su calidad de vida.

Cuantos pacientes en el país tienen linfoma

HIPÓTESIS

La frecuencia del linfoma Hodgkin en el Hospital Infantil de Morelia es similar a la reportada a la literatura, más frecuente en los niños, en edad escolar, los síntomas B son los más frecuentes, histológicamente predomina la celularidad mixta, y la sobrevida es superior al 80% a 5 años del seguimiento.

OBJETIVOS

GENERAL

Analizar la Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la atención del niño con Linfoma Hodgkin del año 2005 al 2016.

ESPECÍFICOS

- Estimar la frecuencia de Linfoma de Hodgkin por edad, sexo y lugar de residencia de niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia en el Periodo 2005-2016.
- Identificar las características clínicas, su tiempo de aparición, manifestaciones paraclínicas e histológicas presentes al diagnóstico de pacientes con linfoma Hodgkin atendidos en el Hospital Infantil de Morelia.
- Describir el estadio que presentan los casos incluidos en el estudio.
- Evaluar el tratamiento administrado en los Pacientes con Linfoma de Hodgkin.
- Describir la evolución de los pacientes.
- Identificar la sobrevida de los pacientes con Linfoma Hodgkin.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo Retrospectivo, Observacional, Transversal, Descriptivo y sin riesgo.

UNIVERSO DE ESTUDIO POBLACION

Se trabajó con la población del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” con diagnóstico de Linfoma Hodgkin, obteniendo la información a través de los expedientes clínicos de los pacientes.

TAMAÑO DE MUESTRA

Todos los expedientes del periodo 2005-2016 con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma Hodgkin realizado en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” de enero 2005 a diciembre de 2016.
- b) Pacientes con expedientes clínicos completos.
- c) Pacientes menores de 15 años.
- d) Pacientes tratados en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” con seguimiento completo.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Ninguno.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

Expedientes con información incompleta.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

| Variable | Definición | Tipo | Medición (Operacionalización) |
|---------------------------------|--|---------------------------|---|
| Linfoma Hodgkin | Neoplasia Maligna linforreticular caracterizada por un agrandamiento indoloro progresiva de los ganglios linfáticos. | Cualitativa nominal | Cuando se tenga manifestaciones clínicas y estudio histopatológico compatible |
| Edad | Tiempo transcurrido desde nacimiento de una persona | Cuantitativa discontinua. | 0-4 años 5-9 años 10-14 años. 15 y más años. |
| Lugar de residencia | Municipio de residencia habitual. | Cualitativa nominal. | Municipio en el que ha vivido al menos los últimos 6 meses. |
| Manifestaciones clínicas | Principales signos y síntomas del linfoma. | Cualitativa nominal | Síndrome infiltrativo: Hepatomegalia Esplenomegalia Hepatoesplenomegalia Síntomas B: Fiebre Pérdida de peso Diaforesis Síntomas respiratorios: Tos Disnea Síndrome Anémico: Presencia de palidez y dos o más síntomas de hipoxia: astenia, adinamia, hiporexia, fatiga. |
| Estudios paraclínicos | Alteraciones en estudios de laboratorio e imagen | Cualitativa nominal | Laboratorio Biometría hemática Hemoglobina Leucocitos Plaquetas Química Sanguínea Glucosa Urea Creatinina Ácido úrico Reactantes de Fase Aguda. Velocidad de Sedimentación globular Proteína C reactiva. Pruebas de función Hepática. AST. ALT. Imagen Radiografía de tórax TAC de cuello TAC tórax Pulmón Mediastino TAC abdomen |
| Tipo histológico | Tipo de estructura y composición de los diferentes tejidos orgánicos. | Cualitativa nominal | Predominio linfocítico nodular Esclerosis nodular. Celularidad mixta Rico en linfocitos Depleción linfocitaria |
| Estadio | Afectación de una región, extensión y | Cualitativa ordinal | Estadio I Compromiso de una sola región de ganglios |

“Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la Atención del Niño con Linfoma Hodgkin”

| | | | |
|--------------------|--|--------------------------|---|
| | afectación de órganos y ganglios extralinfáticos | | <p>linfáticos o, en el caso del estadio I (E), extensión directa desde ese ganglio a una región extralinfática adyacente.</p> <p>Estadio II Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos (se debe indicar el número) del mismo lado del diafragma, o extensión desde cualquiera de estos ganglios linfáticos a un órgano extralinfático adyacente o estadio II (E).</p> <p>Estadio III Compromiso de regiones de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma, que también se puede acompañar por extensión a un órgano extralinfático adyacente (estadio III[E]), compromiso del bazo (estadio III[S+]) o ambos (estadio III[E+S]).</p> <p>Estadio IV Compromiso no contiguo de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con compromiso del ganglio linfático relacionado o sin este.</p> |
| Sobrevida | Tiempo del momento del diagnóstico al momento de la última revisión | Cuantitativa discontinua | Medición en años. |
| Evolución | Curso de la enfermedad durante la atención otorgada en el hospital | Cualitativa nominal. | <u>Sin actividad o vigilancia</u> Referido Con actividad Abandono Defunción. |
| Tratamiento | Medicamento administrado durante la atención otorgada en el hospital | Cualitativa nominal | Quimioterapia Quimioterapia más radioterapia. |

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron incluidos en una hoja de cálculo del programa de cómputo Software IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics versión 23. Se evaluaron las variables epidemiológicas a través de medidas de tendencia central y de dispersión para describir las características de la población estudiada. La supervivencia se obtuvo con el método de Kaplan y Meyer. Los cuadros y figuras fueron elaborados en programa Excel.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en su título quinto, capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud [LGS, 1997]. Respeto el Código de Núremberg, la De-

claración de Helsinki [Lolas;2003]. Requiere de la autorización de las comisiones institucionales participantes.

Este estudio no representó riesgo, por lo que NO requirió de consentimiento bajo información. Se brindó confidencialidad de los pacientes sujetos de estudio para la publicación de los resultados.

SELECCIÓN DE FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

La fuente de información fue el expediente clínico de cada paciente del que se obtuvieron datos a través de un formato de captación (Anexo 1) el cual se procesó en el programa estadístico SPSS versión 23.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Cronograma de Trabajo

| Actividad | Fecha | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| | enero – marzo 2016 | abril – mayo 2016 | mayo- sep. 2016 | agos. – nov. 2016 | dic. – enero 2017 | Octubre 2017 |
| 1)Diseño del Protocolo | X | | | | | |
| 2)Autorización del Protocolo | | X | | | | |
| 3)Ejecución | | | X | X | | |
| 4)Análisis de Resultados | | | | | X | |
| 5)Informes de Avances | | | | X | | |
| 6)Informe Final | | | | | X | |
| 7) Presentación de Examen de Tesis | | | | | | X |

RECURSOS HUMANOS: conformado por

Investigador principal médico residente de pediatría del 3er año de la especialidad
Laura Fabiola Chávez García

Director de Tesis: Oncóloga Pediatra Dra. Silvia Chávez Gallegos.

Asesor Metodológico: M. C. José Luis Martínez Toledo.

Personal adscrito a las diferentes áreas de intervención: archivo clínico y departamento de enseñanza e investigación.

RECURSOS MATERIALES: los propios del investigador principal y director.

PRESUPUESTO: No se contó con presupuesto destinado a la investigación ni soporte externo para gastos corrientes. Por lo que se declara sin conflictos de intereses.

PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:

Se presentó como trabajo libre en las jornadas médicas de residentes y exresidentes versión XXXV, 2017 del hospital sede.

RESULTADOS

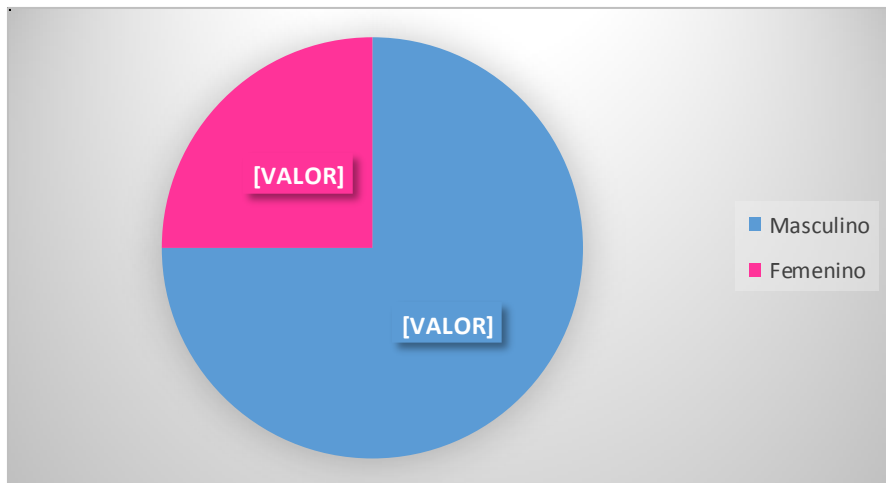
Se estudiaron un total de 57 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de Morelia, en el periodo 2005-2016, en ese tiempo se hospitalizaron 12000 pacientes en el servicio de Oncología, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 4.75 pacientes por cada 1000 hospitalizados en el servicio.

En cuanto al sexo de los pacientes intervenidos se pudo observar que 43 (75.4%) pacientes correspondieron al sexo masculino y 14 (24.6%) pacientes del sexo femenino, como se muestra en la tabla 1 y figura 1.

Tabla 1.- Distribución de Linfoma de Hodgkin por sexo.

| Sexo | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|-------------|
| Masculino | 43 | 75.4% |
| Femenino | 14 | 24.6% |
| Total | 57 | 100% |

Figura 1.- Distribución de Linfoma de Hodgkin por sexo.



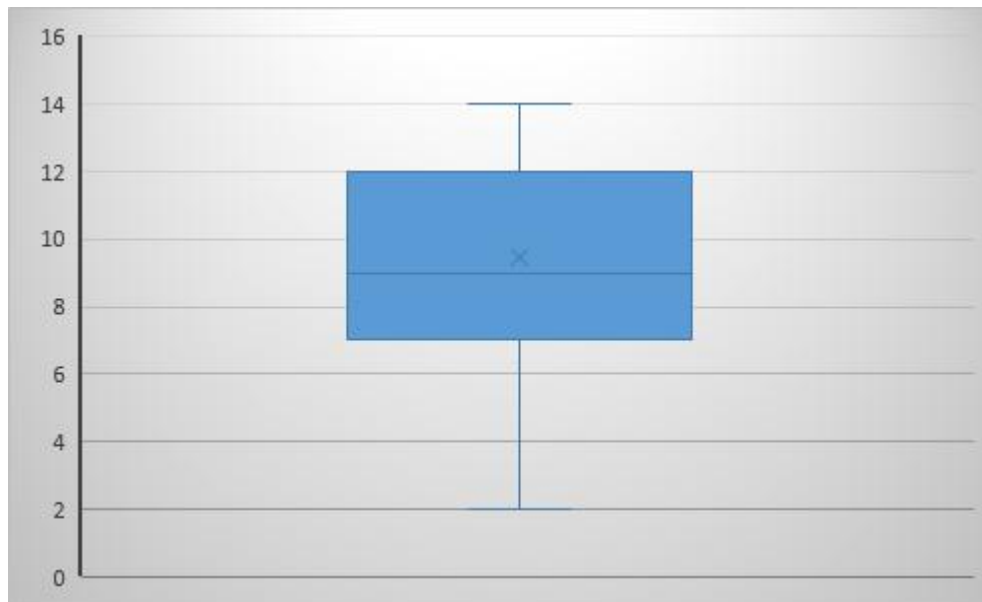
“Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la Atención del Niño con Linfoma Hodgkin”

En relación a la edad la media fue de 9.51 años con desviación estándar de 3.02, encontrando como edad mínima 2 años y máxima 14 como se observa en la tabla y figura 2.

Tabla 2.- Medidas de tendencia central y dispersión de la edad de los niños estudiados.

| Medida | Valor |
|----------------------------|-------|
| Media | 9.51 |
| Error estándar de la media | .400 |
| Moda | 8 |
| Desviación estándar | 3.019 |
| Varianza | 9.112 |
| Rango | 12 |

Figura 2.- Medidas de tendencia central y dispersión de la edad de los niños estudiados

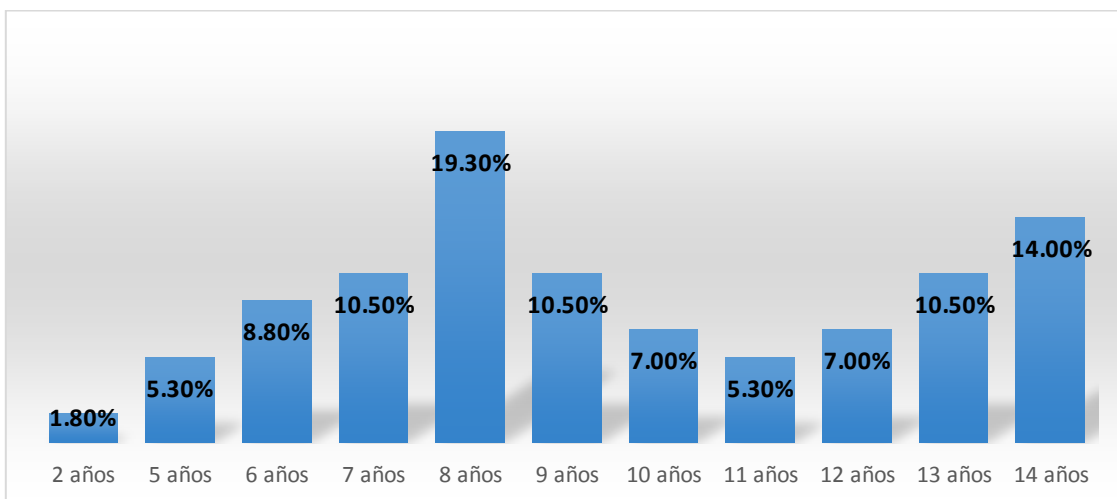


En relación a la distribución de los casos por cada año de edad predominó la mayor frecuencia niños de 8 años con el 19.3 % seguido de los 14 años con 14% y la menor frecuencia se registró en los de 2 años con 1.8% como se observa en la tabla y figura 3.

Tabla 3.- Distribución de Linfoma de Hodgkin por año de edad. FRECUENCIA

| Año de edad | Frecuencia absoluta | Frecuencia relativa | Frecuencia acumulada |
|--------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| 2 años | 1 | 1.8% | 1 |
| 5 años | 3 | 5.3% | 4 |
| 6 años | 5 | 8.8% | 9 |
| 7 años | 6 | 10.5% | 15 |
| 8 años | 11 | 19.3% | 26 |
| 9 años | 6 | 10.5% | 32 (56.2%) |
| 10 años | 4 | 7.0% | 36 |
| 11 años | 3 | 5.3% | 39 |
| 12 años | 4 | 7.0% | 43 |
| 13 años | 6 | 10.5% | 49 |
| 14 años | 8 | 14.0% | 57 |
| Total | 57 | 100.0 | |

Figura 3.- Distribución de Linfoma de Hodgkin por año de edad.



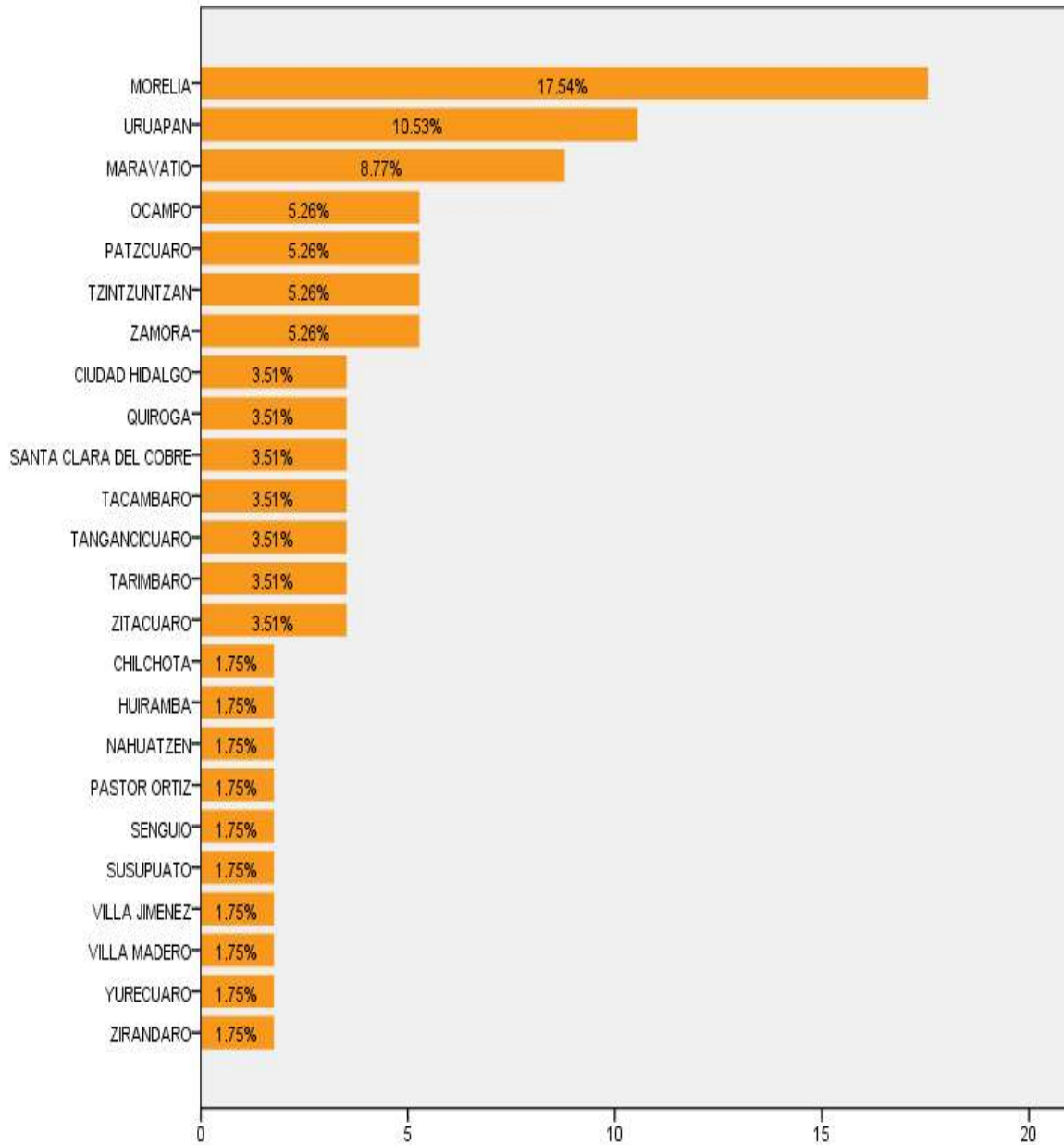
“Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la Atención del Niño con Linfoma Hodgkin”

La frecuencia obtenida en base al lugar de residencia de los pacientes mostro los resultados que favorecen predominio de pacientes originarios de Morelia con un 17.5% (10 pacientes), en segundo lugar, el 10.5% (6 pacientes) provienen del municipio de Uruapan, seguido en tercer lugar el municipio de Maravatio con 8.8% (5 pacientes). Como se observa en la tabla y figura 4.

Tabla 4.- Municipio de residencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

| MUNICIPIO | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|------------------------------|------------|-------------|
| MORELIA | 10 | 17.5% |
| URUAPAN | 6 | 10.5% |
| MARAVATIO | 5 | 8.8% |
| OCAMPO | 3 | 5.3% |
| PATZCUARO | 3 | 5.3% |
| TZINTZUNTZAN | 3 | 5.3% |
| ZAMORA | 3 | 5.3% |
| CIUDAD HIDALGO | 2 | 3.5% |
| QUIROGA | 2 | 3.5% |
| SANTA CLARA DEL COBRE | 2 | 3.5% |
| TACAMBARO | 2 | 3.5% |
| TANGANCICUARO | 2 | 3.5% |
| TARIMBARO | 2 | 3.5% |
| ZITACUARO | 2 | 3.5% |
| CHILCHOTA | 1 | 1.8% |
| HUIRAMBA | 1 | 1.8% |
| NAHUATZEN | 1 | 1.8% |
| PASTOR ORTIZ | 1 | 1.8% |
| SENGUIO | 1 | 1.8% |
| SUSUPUATO | 1 | 1.8% |
| VILLA JIMENEZ | 1 | 1.8% |
| VILLA MADERO | 1 | 1.8% |
| YURECUARO | 1 | 1.8% |
| ZIRANDARO Gro. | 1 | 1.8% |
| TOTAL | 57 | 100% |

Figura 4.- Municipio de residencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

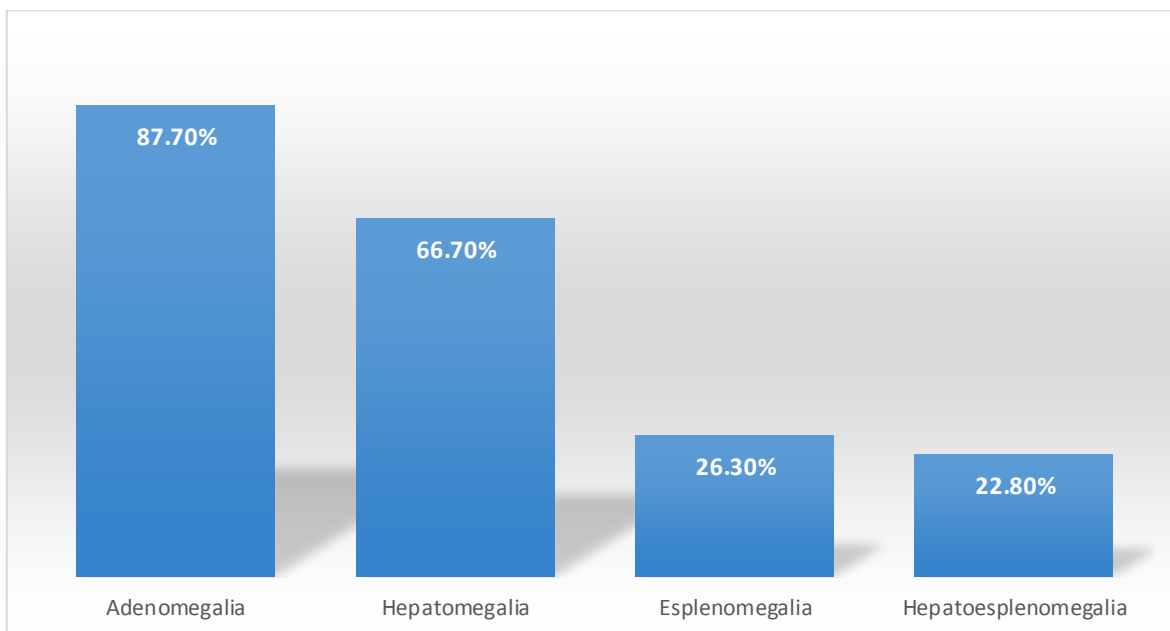


En relación a las principales manifestaciones clínicas la mayoría de los pacientes presentaron adenomegalia (87.7%), y hepatomegalia (66.7%), como se muestra en la tabla y figura 5.

Tabla 5.- Principales manifestaciones clínicas del síndrome infiltrativo.

| | Número de casos | Porcentaje |
|-----------------------------|-----------------|------------|
| Adenomegalia | 50 | 87.7% |
| Hepatomegalia | 38 | 66.7% |
| Esplenomegalia | 15 | 26.3% |
| Hepatoesplenomegalia | 13 | 22.8% |

Figura 5.- Principales manifestaciones clínicas del síndrome infiltrativo.

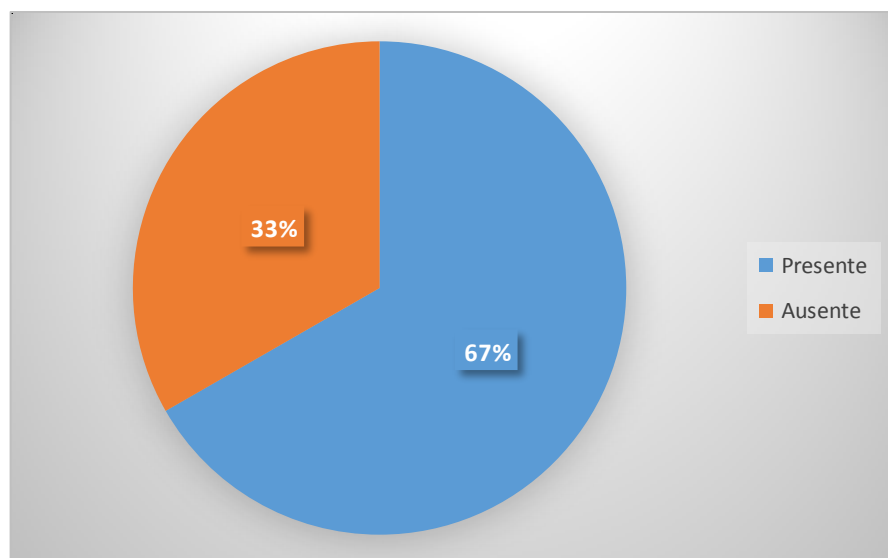


El síndrome infiltrativo se consideró cuando la paciente tenía adenomegalia, hepatomegalia y/o esplenomegalia. Resultaron 38 niños con estas manifestaciones por lo que la incidencia de dicho síndrome corresponde al 66.7%. Como se muestra en la tabla y figura 6.

Tabla 6.- Síndrome infiltrativo en Paciente con Linfoma Hodgkin.

| Síndrome Infiltrativo | Número de casos | Porcentaje |
|-----------------------|-----------------|---------------|
| Presente | 38 | 66.7% |
| Ausente | 19 | 33.3% |
| Total | 57 | 100.0% |

Figura 6.- Síndrome infiltrativo en Paciente con Linfoma Hodgkin.



En relación a los síntomas B la fiebre ocupó un 45.6%, la pérdida de peso un 35,1% y diaforesis un 31.6% como se muestra en la tabla y figura 7.

Tabla 7.- Frecuencia de síntomas B en Linfoma de Hodgkin.

| Alteración | Número de casos | Porcentaje |
|------------------------|------------------------|-------------------|
| Fiebre | 26 | 45.6% |
| Pérdida de peso | 20 | 35.1% |
| Diaforesis | 18 | 31.6% |

Figura 7.- Frecuencia de síntomas B en Linfoma de Hodgkin

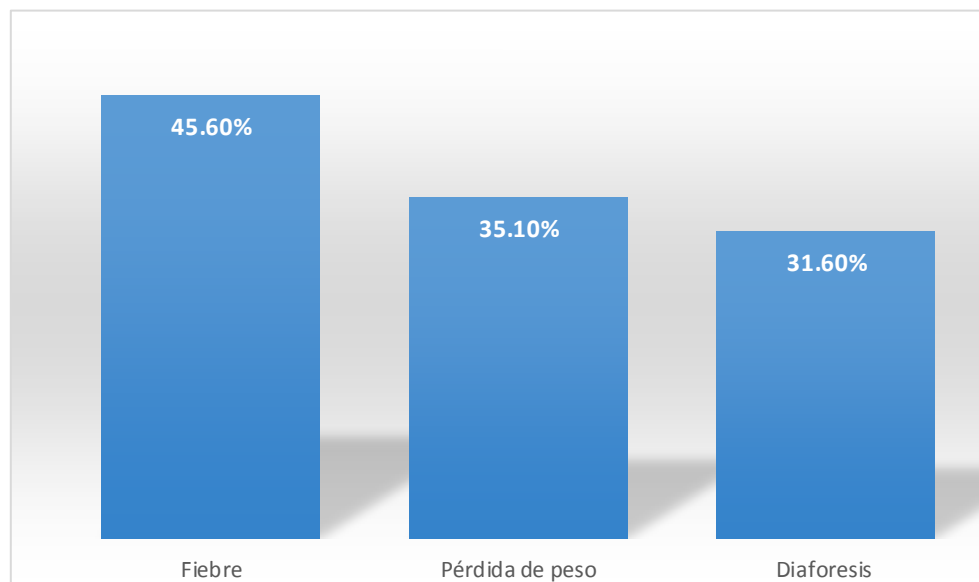
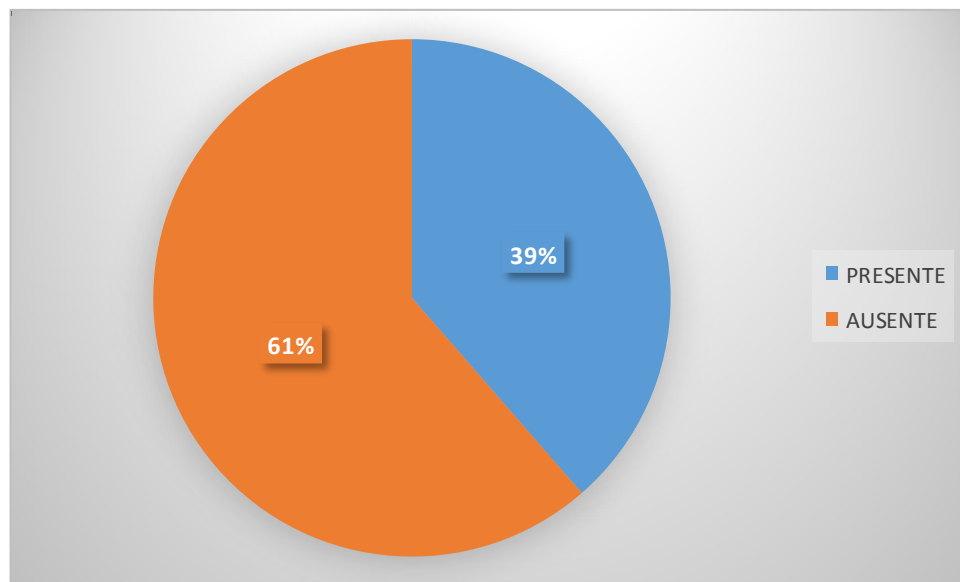


Tabla 8.- Síntomas B Pacientes con Linfoma Hodgkin

| SINTOMAS B | Número de Casos | Porcentaje |
|--------------|-----------------|--------------|
| SI | 22 | 38.6% |
| NO | 35 | 61.4% |
| Total | 57 | 100.0 |

Figura 8.- Síntomas B Pacientes con Linfoma Hodgkin

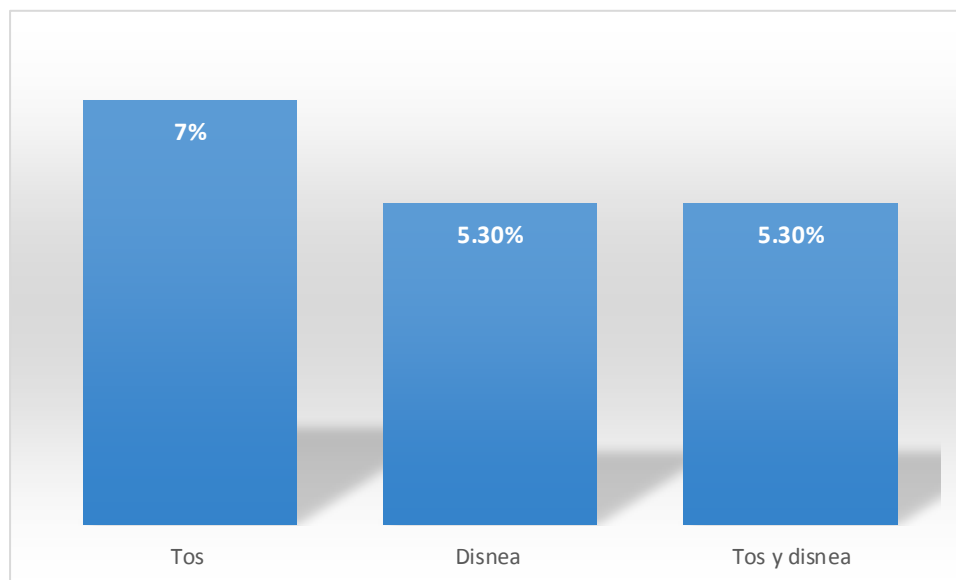


Los resultados que arrojo nuestra investigación con respecto a los síntomas respiratorios la tos ocupando únicamente un 7%, disnea 5.3% y ambas el 5.3%. como se muestra en tabla y figura 9

Tabla 9.- Frecuencia de síntomas respiratorios.

| Síntomas | Número de casos | Porcentaje |
|--------------|-----------------|------------|
| Tos | 4 | 7.0 |
| Disnea | 3 | 5.3 |
| Tos y disnea | 3 | 5.3 |

Figura 9.- Frecuencia de síntomas respiratorios.

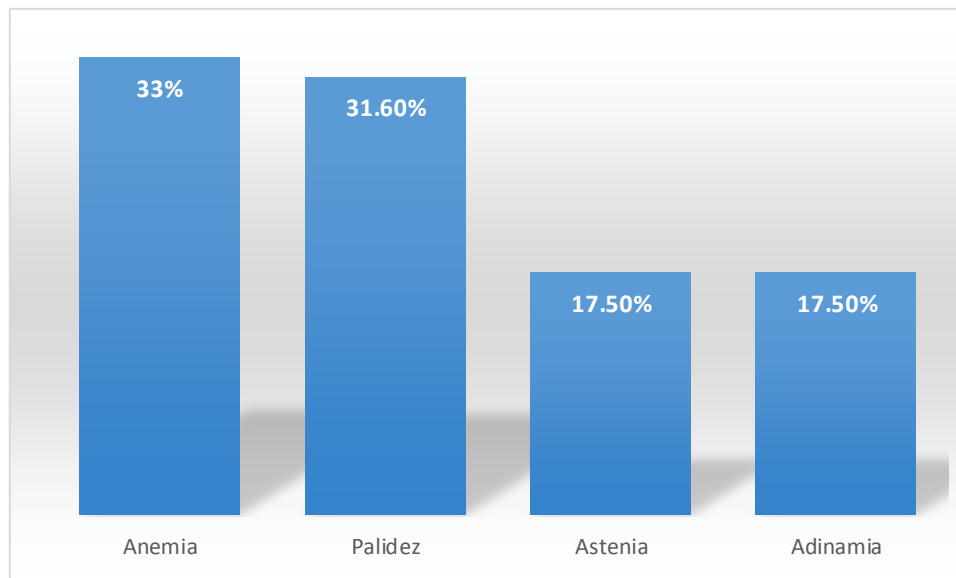


Para integrar como Síndrome anémico utilizamos las siguientes variables: Presencia de palidez y síntomas de hipoxia como: astenia, adinamia, así como la disminución de la hemoglobina. Como se observa en la tabla y figura 10

Tabla 10.- Síntomas y Signos en Síndrome Anémico.

| Alteración | Número de casos | Porcentaje |
|-------------------|------------------------|-------------------|
| Anemia | 19 | 33% |
| Palidez | 18 | 31.6% |
| Astenia | 10 | 17.5% |
| Adinamia | 10 | 17.5% |

Figura 10.- Síntomas y Signos en Síndrome Anémico.



“Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la Atención del Niño con Linfoma Hodgkin”

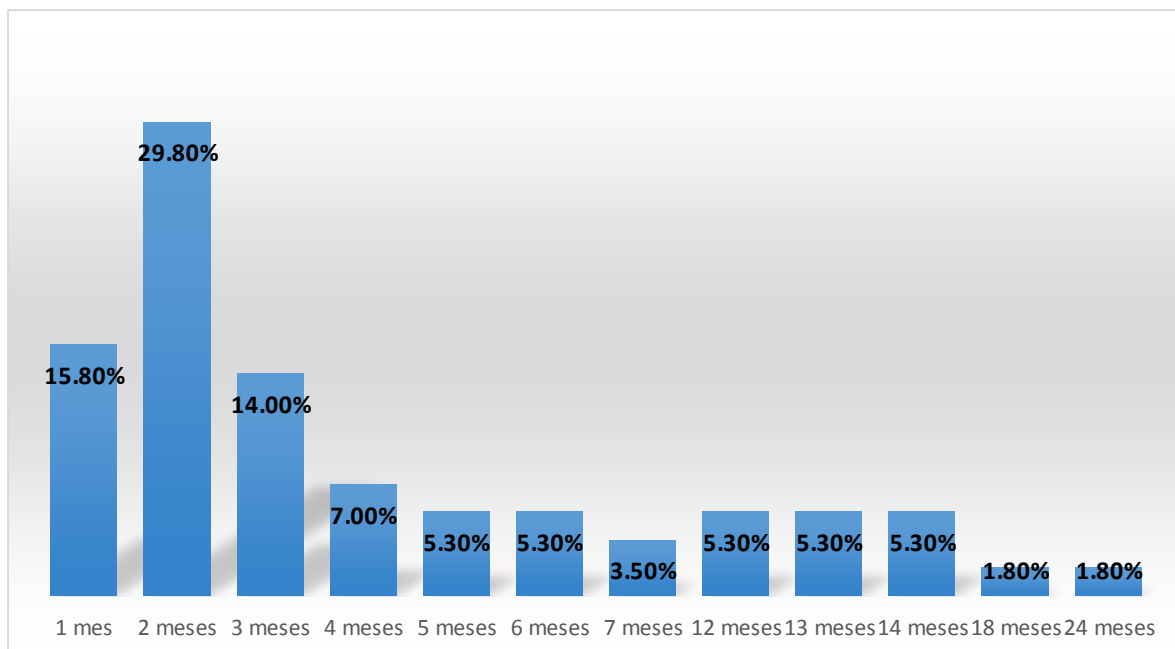
Tiempo de aparición de la sintomatología predominó en los primeros dos meses con el 46.6% de los casos, correspondiendo casi el 30% a los dos meses y el 16% durante el primer mes como se aprecia en la tabla y figura 11.

Tabla 11.- Tiempo de aparición de los síntomas Linfoma de Hodgkin

| Tiempo de aparición de sintomatología | Número de casos | Porcentaje |
|---------------------------------------|-----------------|--------------|
| 1 mes | 9 | 15.8% |
| 2 meses | 17 | 29.8% |
| 3 meses | 8 | 14.0% |
| 4 meses | 4 | 7.0% |
| 5 meses | 3 | 5.3% |
| 6 meses | 3 | 5.3% |
| 7 meses | 2 | 3.5% |
| 12 meses | 3 | 5.3% |
| 13 meses | 3 | 5.3% |
| 14 meses | 3 | 5.3% |
| 18 meses | 1 | 1.8% |
| 24 meses | 1 | 1.8% |
| Total | 57 | 100.0 |

Figura 11.- Tiempo de aparición de los síntomas Linfoma de Hodgkin

Las principales alteraciones reportadas en los estudios de laboratorio, elevación de la

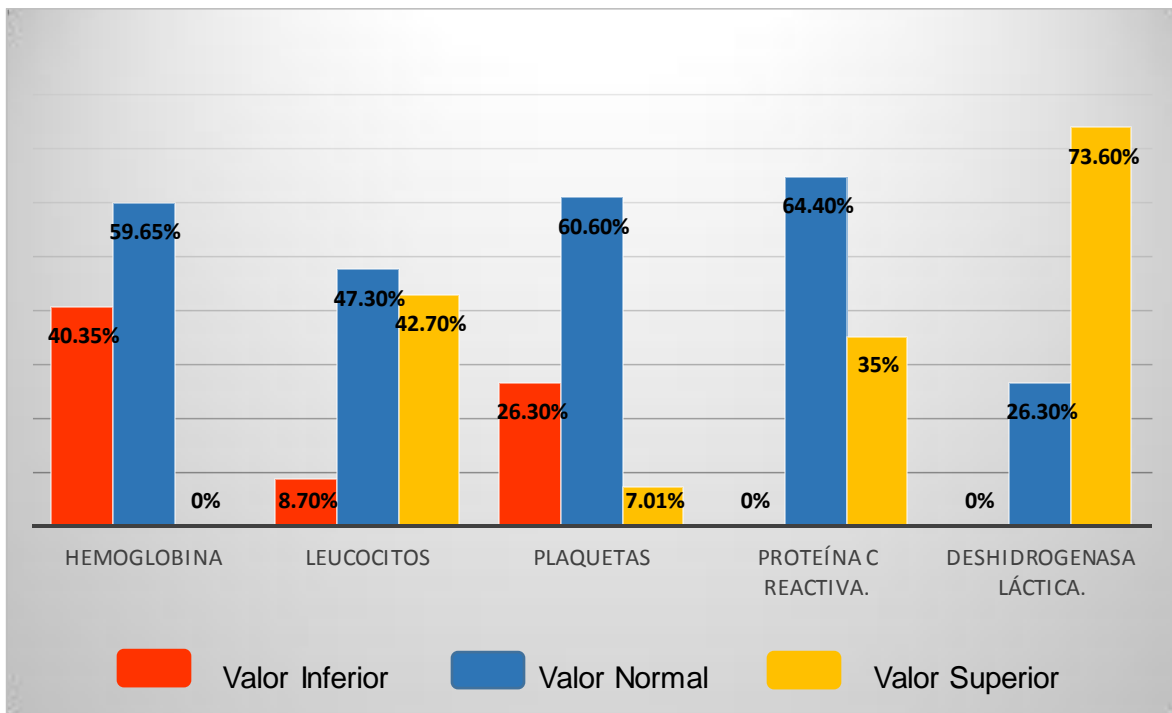


deshidrogenasa láctica ocupó 73.6%, seguida de leucocitosis con 42.7%, la anemia se presentó en el 40.35% de los pacientes y la proteína C reactiva 35% como se muestra en la tabla y figura 12.

Tabla 12.- Principales alteraciones en los estudios de laboratorio.

| DETERMINACIONES | VALOR INFERIOR | | VALOR NORMAL | | VALOR SUPERIOR | |
|-------------------------|----------------|--------|--------------|--------|----------------|-------|
| Hemoglobina | 23 | 40.35% | 34 | 59.65% | 0 | 0% |
| Leucocitos | 5 | 8.7% | 27 | 47.3% | 24 | 42.7% |
| Plaquetas | 15 | 26.3% | 38 | 60.6% | 4 | 7.01% |
| Proteína C Reactiva. | 0 | 0% | 37 | 64.4% | 20 | 35% |
| Deshidrogenasa Láctica. | 0 | 0% | 15 | 26.3% | 42 | 73.6% |

Figura 12.- Principales alteraciones en los estudios de laboratorio.



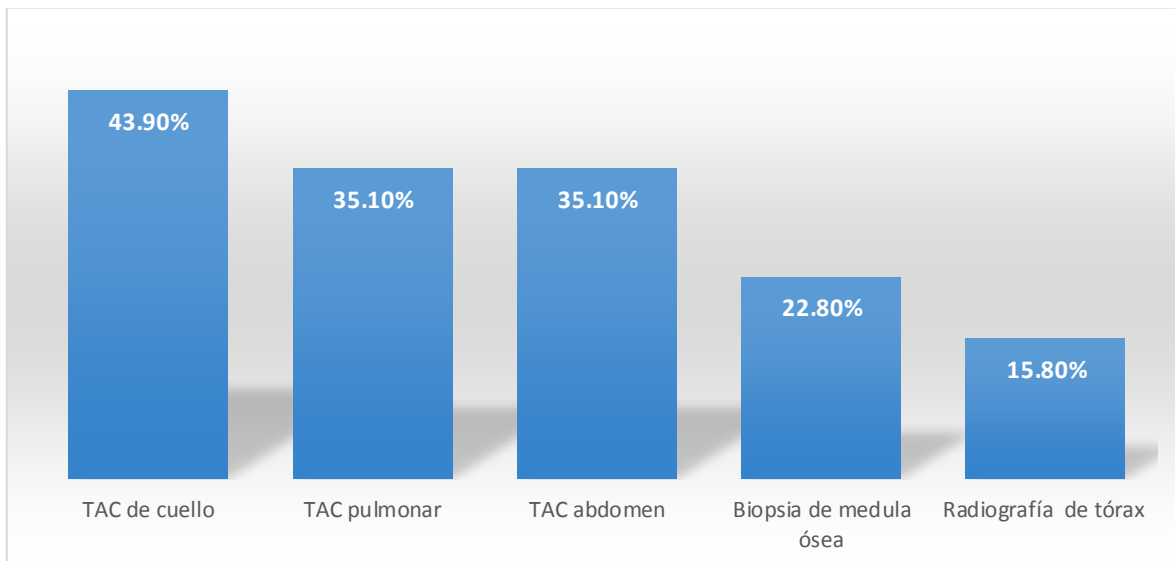
“Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la Atención del Niño con Linfoma Hodgkin”

Los estudios de gabinete empleados como métodos auxiliares para el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se reportaron la presencia de lesiones compatibles con dicha enfermedad en los siguientes estudios: como primer lugar en TAC de cuello con un 43.9%, ocupando un segundo lugar TAC de mediastino y pulmón con un 35.5% respectivamente y en tercer lugar Aspirado de medula ósea con un 22.8% de los pacientes registrados. Como se observa en la tabla y figura 13

Tabla13.- Métodos Auxiliares pacientes Linfoma de Hodgkin. pet

| ALTERACION | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------|------------|------------|
| TAC de cuello | 25 | 43.9% |
| TAC TORX | 20 | 35.1% |
| TAC abdomen | 20 | 35.1% |
| Radiografía de tórax | 9 | 15.8% |
| Biopsia de medula ósea | 1 | 1.8% |

Figura 13.- Métodos Auxiliares pacientes Linfoma de Hodgkin.

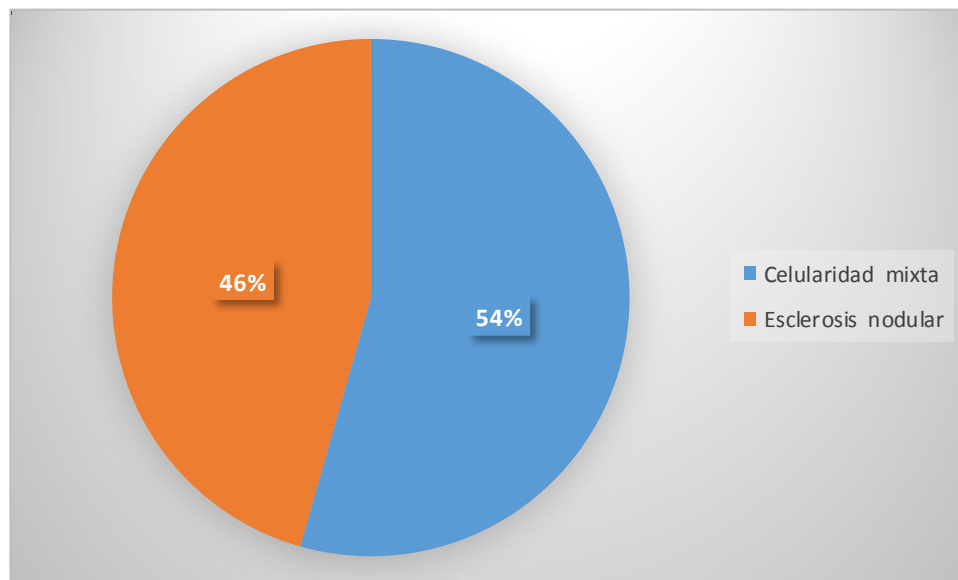


En relación al tipo histológico se encontró ligero predominio de la variante Celularidad Mixta con 54.4% y a la Esclerosis Nodular le correspondió el 45.6% pacientes, ver tabla y figura 14

Tabla 14.- Variedad histológica pacientes Linfoma de Hodgkin

| Variedad histológica | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------|------------|-------------|
| Celularidad mixta | 31 | 54.4% |
| Esclerosis nodular | 26 | 45.6% |
| Total | 57 | 100% |

Figura 14.- Variedad histológica pacientes Linfoma de Hodgkin

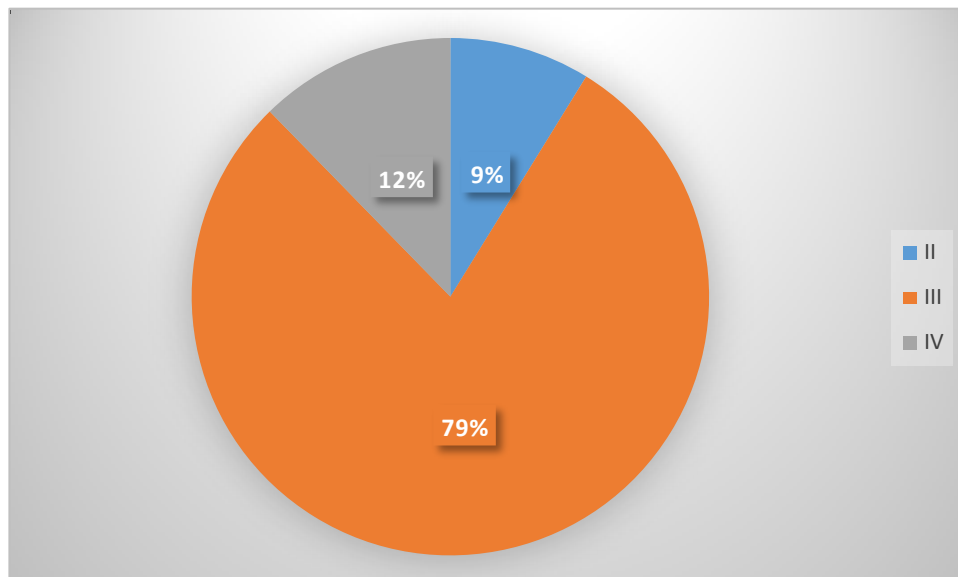


La distribución por estadio clínico, predominó el III con casi el 80% y la menor correspondió al estadio II ver cuadro y figura 15

Tabla 15.- Estadio Clínico pacientes Linfoma de Hodgkin.

| Estadio Clínico | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|------------|---------------|
| II | 5 | 8.8% |
| III | 45 | 78.9% |
| IV | 7 | 12.3% |
| Total | 57 | 100.0% |

Figura 15.- Estadio Clínico pacientes Linfoma de Hodgkin.

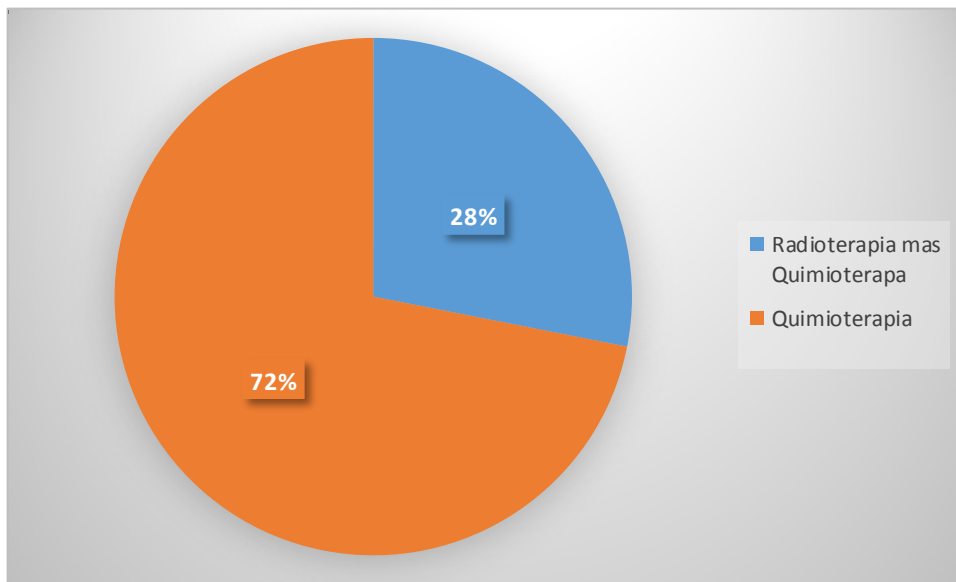


En relación al tratamiento la mayoría recibió quimioterapia (71.9%) y el resto de los pacientes radioterapia mas quimioterapia como se observa en la tabla y figura 16.

Tabla 16.- Tratamiento administrado a los pacientes con Linfoma de Hodgkin.

| Tratamiento | Número de casos | Porcentaje |
|--------------------------------|-----------------|---------------|
| Radioterapia más Quimioterapia | 16 | 28.1% |
| Quimioterapia | 41 | 71.9% |
| Total | 57 | 100.0% |

Figura 16.- Tratamiento administrado a los pacientes con Linfoma de Hodgkin.



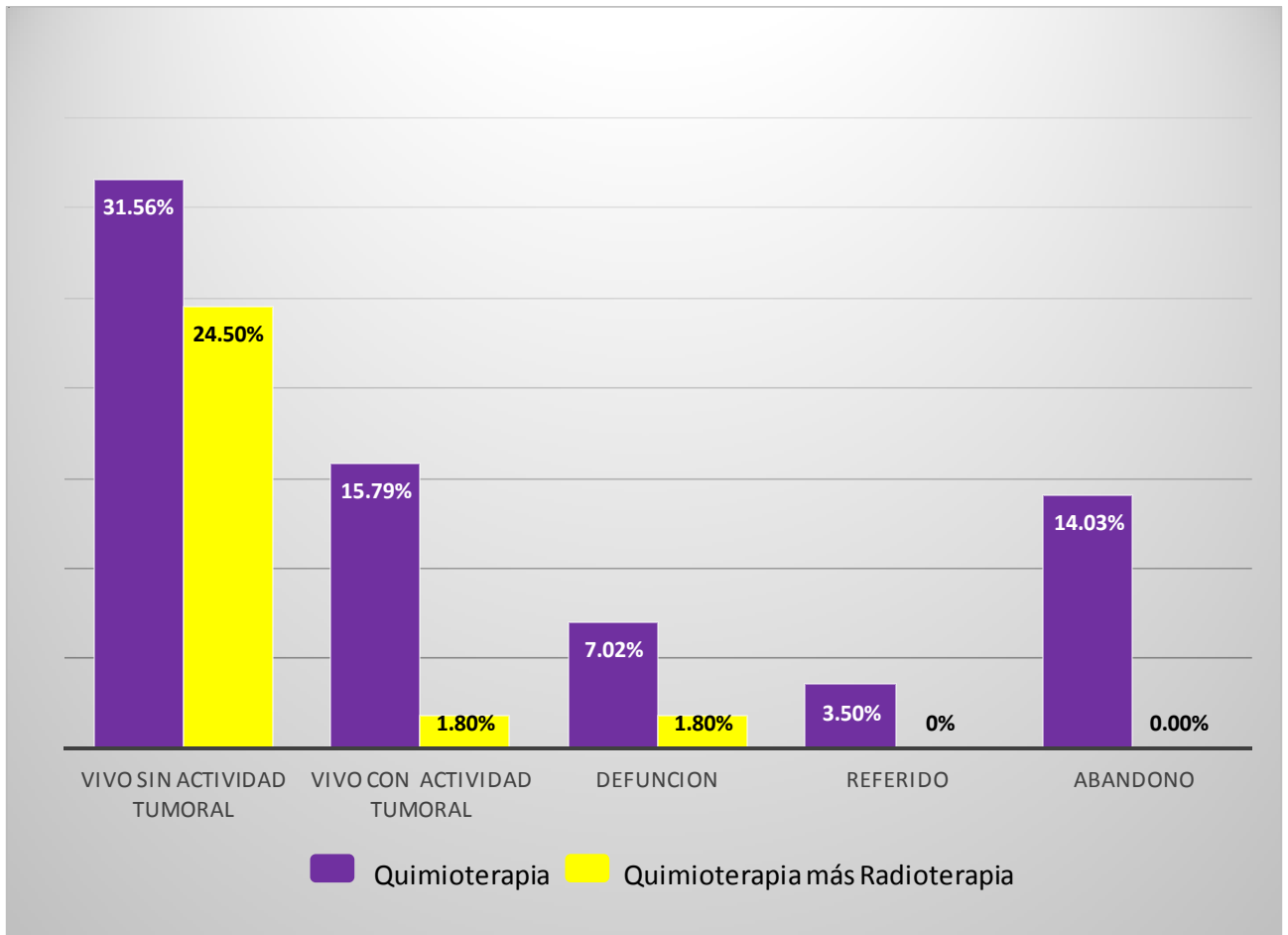
La evolución de los pacientes muestra que el 73.69% se mantenían con vida al momento de la última atención otorgada en el hospital, falleció el 8.77% abandonaron 14% y se refirió el 3.5%. De los pacientes con vida la mayoría (56.14%) no presento actividad tumo-

ral, la mayoría de los pacientes recibió tratamiento a base de quimioterapia 71.9% y quimioterapia más radioterapia el 28.1% como se muestra en la tabla y figura 17.

Tabla 17.- EVOLUCION POR TIPO DE TRATAMIENTO

| EVOLUCION. | QUIMIOTERAPIA | QUIMIOTERAPIA MAS RADIOTERAPIA | TOTAL |
|------------------------------------|----------------------|---|--------------|
| VIVO SIN ACTIVIDAD TUMORAL. | 18 (31.56%) | 14 (24.5%) | 32 (56.14%) |
| VIVO CON ACTIVIDAD TUMORAL. | 9 (15.79%) | 1 (1.8%) | 10 (17.55%) |
| DEFUNCION. | 4 (7.02%) | 1(1.8%) | 5 (8.77%) |
| REFERIDO. | 2 (3.5%) | 0 | 2 (3.51%) |
| ABANDONO. | 8(14.03%) | 0 | 8 (14.03%) |
| TOTAL | 41 (71.9%) | 16 (28.1%) | 57 |

Figura 17.- EVOLUCION POR TIPO DE TRATAMIENTO

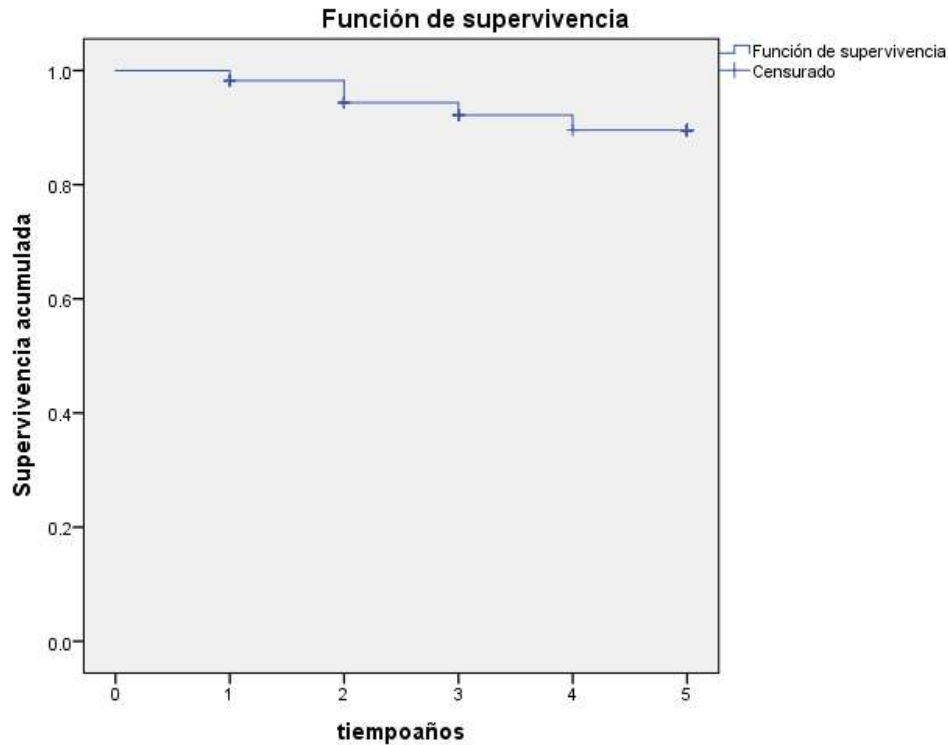


La sobrevivencia de los pacientes fue del 91.2% a un seguimiento de 5 años, debiendo aclarar que no todos tuvieron seguimiento por 5 años, debido a que algunos fueron diagnosticados y tratados en diferentes momentos de acuerdo al momento en que se revisó su expediente. Como se muestra en la tabla y figura 18.

Tabla 18. Sobrevivencia Linfoma de Hodgkin.

| Número en total | Defunciones | | Sobrevivencia | |
|-----------------|-----------------------|------------|-----------------|------------|
| | Número de Defunciones | Porcentaje | Número de Casos | Porcentaje |
| 57 | 5 | 8.8% | 52 | 91.2% |

Figura 18.- Sobrevida Linfoma de Hodgkin.



DISCUSION

Los linfomas en edad pediátrica constituyen la tercera entidad neoplásica maligna más frecuente, según lo reportado por Vargas-Olaya³² en estudios multicéntricos. En nuestro estudio el Linfoma constituye la segunda enfermedad oncológica más frecuente ya que en primer lugar están las Leucemias y en tercero los tumores de Sistema Nervioso Central, en relación al total de pacientes atendidos al servicio de oncología tuvimos una tasa de incidencia de 5 casos de linfoma por cada 1000 egresos de este servicio ocurridos durante los 11 años revisados, esta incidencia no fue posible compararla porque no se encon-

traron reportes similares en la literatura revisada. En cuanto al sexo más afectado existe predominio en los varones con una razón de 3:1 la cual es mayor a la distribución de 2:1 reportada por VERON³³ y menor a la reportada por Grufferman³⁴ que reporta una distribución de 5:3. esta diferencia probablemente se deba a que los niños atendidos en el hospital infantil de Morelia son de bajos recursos económicos y pudieran tener mayor exposición a factores de riesgo como contacto con plaguicidas.³ En relación a la edad nuestra mayor incidencia se dio en el grupo de 5 a 9 años con el 57.89% lo cual se asemeja a lo referido por LAILA³⁵ con una frecuencia de 54,2%, y es diferente al estudio de Sharon³⁶ quien reporta la mayor incidencia en el grupo de 10 a 14 años con un 44% estas diferencias probablemente se debe a que el estudio de Sharon incluyo a los adolescentes hasta los 20 años de edad y nuestro hospital atiende niños hasta los 16 años. En cuanto a las manifestaciones clínicas que ocuparon los primeros lugares de nuestro estudio correspondieron a la presencia de adenomegalias en un 88% seguido de síntomas B en un 38% anemia en 33 % lo cual es coincidente con lo reportado por Sharon³⁶.al reportar la presencia de adenomegalia en 75%, síntomas B 30%. Referente a los síntomas asociados con masa mediastinal encontramos tos con 7% y disnea 5.7%, síntomas con mayor frecuencia lo informado por DE LA CAMPA¹⁸ Quien reporta la frecuencia de tos en un 24% y disnea en un 15% esta diferencia probablemente se deba al tamaño de muestra ya que el estudio De La Campa.¹⁸ incluyo mas de 800 pacientes y nuestra casuística total fueron 57 casos. En cuanto a los estudios paraclínicos se obtuvo la mediana de los reportes mas representativos nuestra investigación hemoglobina 10.67 gr/dl, Leucocitos 10 565, plaquetas 235 000, Deshidrogenasa láctica 400 U/L, coincidente con OTOLOG REFERENCIA Hemoglobina 10.8 gr/dl, Leucocitos 11,400, plaquetas 352 000, Deshidrogenasa láctica 350 U/L,

Lo que respecta al estudio Histopatológico nuestra investigación se encontraron únicamente dos variedades histológicas ocupando en primer lugar la variedad celularidad mixta en 54.4% segundo lugar esclerosis nodular con 45.6% coincidiendo con LAILA³⁵ que reporta 50.8% para celularidad mixta y diferente a esclerosis nodular ya que su frecuencia fue de 28.9%. En relación al estadio nuestra mayor incidencia fue el estadio III con 78.9%, estadio IV con 12.3% estadio II con 8.8% menor a lo reportado por LAILA con 42.4% para estadio III, coincidente para la etapa IV 13.6% y menor a etapa II 32.2%. De acuerdo al tratamiento se reporta en nuestra investigación que el 71.9% recibió quimioterapia y 28.1% quimioterapia más radioterapia, respecto a lo reportado por Sharon M.³⁶ en donde reportan el uso de quimioterapia sola en 6%, mientras que el resto recibió RT sola 33% o en combinación con quimioterapia 61%.

DEBRA REFERENCIA menciona como resultado de un estudio multicéntrico una supervivencia libre de evento a los cinco años del 85%; semejante a lo reportado por JAMES REFERENCIA con supervivencia libre de evento del 87% , con nuestra casuística de 57 pacientes se obtuvo una supervivencia libre de evento del 91.2% lo que traduce que la Enfermedad de Hodgkin es una patología de excelente pronóstico y con mayor porcentaje de vida dentro del grupo de los tumores sólidos.

CONCLUSIONES

- En el hospital infantil de Morelia la incidencia de Linfoma de Hodgkin es de 5 por cada 1000 hospitalizados en el servicio de oncología, con predominio en el sexo masculino (3:1) y el grupo más afectado correspondió al de 5-9 años.
- Las principales manifestaciones clínicas fueron adenomegalias, síntomas B y anemia.
- Las principales alteraciones de laboratorio fueron hemoglobina baja. Leucocitosis, Plaquetopenia, y elevación de la Deshidrogenasa Láctica.
- La principal alteración histológica fue la Celularidad Mixta seguida de esclerosis nodular.
- El estadio más frecuente correspondió al III seguido del IV.
- La respuesta al tratamiento fue más favorable en los niños que recibieron quimioterapia más radioterapia.
- La supervivencia es de 92% en un periodo de seguimiento de 1 a 5 años.
- La mayoría de los pacientes que sobreviven no tienen actividad tumoral ya que corresponde a las tres cuartas partes (76.2%) de los sobrevivientes y, una cuarta parte si presenta actividad tumoral por lo que se reinicia el tratamiento.

RECOMENDACIONES

- Gestionar recursos para administrar tratamiento completo a base de quimioterapia más radioterapia a todos los pacientes que lo requieran.
- Desarrollar línea de investigación sobre linfomas con evaluación de sobrevida a 5 años o más.
- Capacitar a médicos de primer nivel para sospecha y referencia oportuna de casos de linfoma

REFERENCIAS

1. Mesa Rene, Enfermedad de Hodgkin: Nuevos conceptos clínico -patológicos
Rev Cubana Hematología Inmunología 16(1):21-9
2. Veronique Dinand, Las estrategias actuales en el tratamiento de linfoma de Hodgkin infantil Departamento de Hematología Oncología Pediátrica, Hospital Sir Ganga Ram, 2014, 110, 060
3. Stat, Incidencia de los Estados Unidos de LH infantil por grupos de edad, 1975-2002. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98 (1): 7.
4. Rivera Luna, Rutas críticas en la Evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. México. 2006, Cap 20, 301-316.
5. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000;95(4):1443-50.
6. Paltiel O, Schmit T, Adler B, et al. The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-HL: results and limitations of a registry-linked study. *Cancer* 2000;88(10):2357-66.
7. Chabay PA, Barros MH, Hassan R, et al. Pediatric HL in 2 South American series: a distinctive epidemiologic pattern and lack of association of Epstein-Barr virus with clinical outcome. *JPediatr Hematol Oncol* 2008;30(4):285-91.
8. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995;332(7):413-8.
9. Aghamohammadi A, Rezaei N, Gharagozlou M, et al. HL in two siblings with common variable immunodeficiency. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(5):337-42.
10. Tanaka PY, Pessoa VP, Jr., Pracchia LF, Buccheri V, Chamone DA, Calore EE. HL among patients infected with HIV in post-HAART era. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7(5):364-8.
11. Ohshima K, Sugihara M, Haraoka S, et al. Possible immortalization of Hodgkin and Reed-Sternberg cells: telomerase expression, lengthening of telomere, and

- inhibition of apoptosis by NF-kappaB expression. *Leuk Lymphoma* 2001;41(3-4):367-76.
12. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 99 (1): 139-41, 1997.
 13. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al.: European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 96 (5): 1889-99, 2003.
 14. Harris NL: Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 117 (3): 220-32, 2006.
 15. Pizzo, Ph, Poplack D. “Pediatric Oncology Principles and Practice” J.B. Lippincott Company; Philadelphia, 2004: p. 637-660.
 16. Boudová L, Torlakovic E, Delabie J, et al.: Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. *Blood* 102 (10): 3753-8, 2008.
 17. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al.: Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 110 (1): 179-85, 2007.
 18. Diego de la Campa J, manifestaciones pulmonares en pacientes con Linfoma, *Rev Cubana Med*:2002,41 (2),79-86.
 19. Pizzo, Ph, Poplack D. “Pediatric Oncology Principles and Practice” J.B. Lippincott Company; Philadelphia, 2004: p. 637-660.
 20. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, et al.: Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 91 (2): 302-10, 2004.

21. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31 (11): 1860-1, 1991.
22. 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, 2008.
23. Schwartz CL: The management of Hodgkin disease in the young child. *Curr Opin Pediatr* 15 (1): 10-6, 2003.
24. Salloum E, Tanoue LT, Wackers FJ, Zelterman D, Hu GL, Cooper DL. Assessment of cardiac and pulmonary function in adult patients with Hodgkin's disease treated with ABVD or MOPP/ABVD plus adjuvant low-dose mediastinal irradiation. *Cancer Invest* 1999;17(3):171-80.
25. Hakvoort-Cammel FG, Buitendijk S, van den Heuvel-Eibrink M, Hahlen K. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84- protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(1):8-16.
26. Pavlovsky S, Schwartzman E, Lastiri F, et al. Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in favorable-prognosis and CVPP versus AOPE plus radiotherapy in intermediate-prognosis untreated Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2652-8.
27. Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1998;16(3):897-906.
28. Van den Berg H, Furstner F, van den Bos C, Behrendt H. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(3):210-5
29. Aviles A, Arevila N, Diaz Maqueo JC, Gomez T, Garcia R, Nambo MJ. Late cardiac toxicity of doxorubicin, epirubicin, and mitoxantrone therapy for Hodgkin's disease in adults. *Leuk Lymphoma* 1993;11(3-4):275-9.
30. Hodgson DC. HL: the follow-up of long-term survivors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22(2):233.

31. Ben Arush MW, Solt I, Lightman A, Linn S, Kuten A. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-HL. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17(3):239-45.
32. Olaya VA, Velasco HL, Rivera LK, Suastegui F, Zarco A. Evaluación del tratamiento con VAMP más radioterapia a campos involucrados, en pacientes pediátricos mexicanos con estadio temprano de linfoma de Hodgkin. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. Mexico,D.F, 2009.
33. Veron DA, Linfoma de Hodgkin en pediatría: Nuevos Paradigmas hematología, Agosto 20013 Vol.17 N°2: 159-168.
34. Grufferman S, Delzell E: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 6: 76-106, 1984.
35. Laila M, Hodgkin Lymphoma in Childhood,Zagazig, medicine Volume 94, Number 15, April 2015.
36. Sharon M, Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*, Chicago,10 february 2011 volume 117, number 6.



ANEXO

Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”
Hoja de Recolección de Datos



| |
|--|
| Nombre _____ Expediente: _____ |
| Lugar de Origen: _____ |
| Sexo: M / F Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____ |
| Fecha de diagnostico |
| Variedad histológica |
| Tiempo de aparición de los síntomas |
| Sitio primario |
| Manifestaciones clínicas |
| Fiebre |
| Pérdida de peso |
| Palidez |
| Diaforesis |
| Astenia |
| Adinamia |
| Anemia |
| Hepatomegalia |
| Esplenomegalia |
| Adenomegalia |
| Tos |

“Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la Atención del Niño con Linfoma Hodgkin”

| |
|----------------------|
| Disnea |
| Hemoglobina |
| TGO |
| TGP |
| Leucocitos |
| Plaquetas |
| Estadio |
| Tratamiento |
| Evolución |
| Biopsia medula ósea |
| Radiografía de tórax |
| Tac de cuello |
| Tac mediastino |
| Tac pulmón |
| Tac abdominal |