

Oncología

LEUCEMIAS *pág. 137*TUMORES SÓLIDOS MÁS FRECUENTES EN LA INFANCIA *pág. 153*

Puntos clave

● En la edad pediátrica son más frecuentes los linfomas no hodgkinianos que los linfomas de Hodgkin; éstos son característicos de adultos jóvenes.

● Existe una clara asociación entre el desarrollo del linfoma de Burkitt y la infección por el virus de Epstein-Barr.

● Siempre que se diagnostique un linfoma, se debe realizar una radiografía de tórax para descartar la presencia de afectación mediastínica.

● La mayoría de los linfomas no hodgkinianos de la infancia son de alto grado. Esta característica les hace ser más sensibles al tratamiento con quimioterapia.

● La forma de presentación clínica más frecuente en los linfomas de Hodgkin es la afectación indolora de una adenopatía cervical o supraclavicular.

● Para el diagnóstico de los linfomas es imprescindible el examen histológico del tejido afectado.

Linfomas

ÁLVARO LASSALETTA Y LUIS MADERO

Servicio de Hematología. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús. Madrid. España.
lassalvaro@yahoo.com; lmadero.hnjs@salud.madrid.org

Los linfomas son neoplasias que se forman a partir de las estructuras linfáticas. La falta de expresividad leucémica, al menos en su fase inicial, los individualiza frente a las formas agudas de leucemia. Los linfomas representan el 12% de todos los tumores pediátricos y constituyen el tercer grupo más frecuente por detrás de las leucemias y de los tumores del sistema nervioso central (SNC). El 60% de los linfomas lo constituyen el grupo de los linfomas no hodgkinianos (LNH), y el resto, los linfomas de Hodgkin.

Linfomas no hodgkinianos

Los LNH se caracterizan por la proliferación neoplásica de linfocitos en diversos grados de maduración. Se presentan en la población pediátrica más frecuentemente que los linfomas de Hodgkin.

Epidemiología

A diferencia de los linfomas de Hodgkin, la incidencia de los LNH aumenta con la edad y es raro en menores de 5 años. Las características clínicas e histológicas de los linfomas difieren significativamente entre los niños y los adultos. Los linfomas aparecen en todas las razas y países del mundo, aunque su frecuencia varía dependiendo de las zonas del globo. Por ejemplo, en zonas como África ecuatorial, los linfomas de Burkitt abarcan el 50% de todos los tumores pediátricos. Existe un predominio de LNH en los varones con una relación niño:niña de 3:1¹.

Etiología

Los LNH son los tumores más frecuentes que presentan los pacientes pediátricos inmunodeficientes. Al ser ésta una enfermedad del sistema

inmunitario, la población con alteraciones congénitas o adquiridas de dicho sistema, los que reciben tratamientos inmunodepresores crónicos y los que reciben tratamiento crónico con fenitoína presentan un riesgo mayor de desarrollar estos tumores. Se ha aceptado claramente el papel del virus de Epstein-Barr (VEB) en la patogenia del linfoma de Burkitt. El VEB tiene la capacidad de infectar y producir una proliferación de los linfocitos B. Se cree que durante esta proliferación los linfocitos B presentarían un riesgo mayor de desarrollar alteraciones genéticas que les conducirían a la transformación tumoral. En la tabla 1 se describen algunas enfermedades y situaciones relacionadas con los LNH^{2,3}.

Histología y clasificación

En la infancia, el 90% de los LNH son de alto grado y son 3 los principales grupos:

1. *Linfoma de células pequeñas no hendidas*. Constituye aproximadamente el 30% de los LNH. Puede subdividirse en linfomas de Burkitt y Burkitt-like según el grado de pleomorfismo celular. El fenotipo de estos linfomas es de linfocito B maduro. En la variedad tipo Burkitt aparece el patrón de "cielo estrellado". Cuando la médula ósea está invadida en más de un 25%, estos linfomas se clasifican como leucemias linfoblásticas agudas tipo L3 de la FAB (French-American-British), también llamadas leucemias B maduras. Las translocaciones cromosómicas características de los linfomas de Burkitt afectan al protooncogén *c-myc*, localizado en el cromosoma 8 (8q24). La más frecuente es la t(8:14), que aparece en el 80% de los casos. El 20% restante corresponde a la t(8:22) y la t(2:8).

2. *Linfoma linfoblástico*. Comprende el 40% de los LNH. El 95% de este subtipo deriva de linfocitos T inmaduros. Desde el punto de vista morfológico, las células del linfoma linfoblástico son indistinguibles de los linfoblastos de las

leucemias linfoblásticas agudas, y cuando existe invasión de más del 25% de la médula ósea, se clasifican como leucemia linfoblástica aguda⁴.

3. *Linfoma de células grandes*. Este grupo heterogéneo de tumores constituye el 20% de los LNH pediátricos. Fenotípicamente pueden ser de estirpe T, B o indiferenciados en la misma proporción. La mayoría de los linfomas de células grandes con fenotipo T o indiferenciado se denominan linfomas anaplásicos de células grandes. Este subtipo expresa característicamente el CD30 (Ki-1) y afecta con frecuencia a los adolescentes. La translocación t(2:5) es típica de estos linfomas.

Clínica

Los LNH pueden aparecer en cualquier zona del organismo en el que exista tejido linfoide y, por tanto, las manifestaciones clínicas son muy diversas. A continuación repasaremos la forma de presentación más frecuente de los LNH típicos de la edad pediátrica:

– *Linfoma de células pequeñas no hendidas*. La presentación clínica de esta variante de LNH varía según el origen demográfico de los pacientes: endémico o esporádico. Los afectados de linfoma de Burkitt en África presentan la localización en la cabeza y el cuello, incluyendo la mandíbula, la órbita y la región paraespinal. La presentación típica en los países endémicos es la de un niño con una tumoración indolora en la mandíbula. Sin embargo, hasta un 80% de estos linfomas en los pacientes europeos y estadounidenses se presentan con localización abdominal, que se manifiesta en forma de dolor abdominal, náuseas y vómitos, obstrucción intestinal, invaginación, etc. (tabla 2). Muchas veces, estos síntomas se confunden con los de la apendicitis aguda. La afectación del SNC y de la médula ósea es frecuente en niños con linfomas de células pequeñas no hendidas.

– *Linfoma linfoblástico*. Este subtipo de linfoma se manifiesta típicamente como una masa mediastínica o intratorácica. Los síntomas al diagnóstico incluyen desde dificultad respiratoria por compromiso de la vía aérea hasta signos y síntomas relacionados con el síndrome de la vena cava superior, que se producen por compresión de esta estructura vascular por la masa tumoral. El linfoma linfoblástico también se puede presentar como masas indoloras en la cabeza y/o cuello. La localización abdominal es rara. La afectación del SNC y de la médula ósea es menos frecuente que en el grupo anterior.

– *Linfoma de células grandes*. Estos linfomas se pueden originar en casi cualquier localización anatómica. Los linfomas B de células grandes tienen predilección por el abdomen y el mediastino, y raramente afectan el SNC y la mé-

dula ósea. Los linfomas anaplásicos de células grandes también afectan al mediastino y pueden localizarse en la piel (fig. 1), ganglios linfáticos, huesos y testículos.

Diagnóstico

El diagnóstico de los LNH es histológico. Es estrictamente necesario obtener material por medio de biopsia para su examen. La biopsia se realizará en un ganglio afectado que sea fácilmente abordable por el cirujano, pero en algunas circunstancias deberá procederse a realizar laparotomía o toracotomía si éstas son las únicas formas de conseguir una muestra ade-

Tabla 1. Enfermedades asociadas con los linfomas

Inmunodeficiencias
Congénitas
Imunodeficiencia combinada grave
Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
Déficit selectivo de inmunoglobulina A
Déficit selectivo de inmunoglobulina M
Imunodeficiencia ligada al cromosoma X con hiperinmunoglobulinemia M
Hipoplasia tímica
Adquiridas
Enfermedad del tejido conectivo
Sarcoidosis
Linfangiectasia intestinal
Linfadenopatía angioinmunoblástica
Virus de Epstein-Barr
Linfoma de Burkitt endémico
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
Linfoma difuso policlonal B
Exposición a radiaciones
Supervivientes de radiaciones atómicas
Irradiación tímica
Irradiación vertebral en pacientes con espondilitis anquilopoyética
Fármacos
Inmunodepresores
Hidantoínas
Miscelánea
Síndrome de Bloom
Síndrome de Chediak-Higashi

Lectura rápida



Los linfomas son neoplasias que se forman a partir de las estructuras linfáticas. Representan el 12% de todos los tumores pediátricos. De ellos, el 60% son linfomas no hodgkinianos.

Linfomas no hodgkinianos (LNH)

Epidemiología

A diferencia de los linfomas de Hodgkin (LH), que tienen una distribución bimodal con un primer pico de incidencia a los 20 años y otro a los 50 años, la incidencia de los LNH aumenta con la edad, y son raros por debajo de los 5 años.

Etiología

La participación de distintos agentes infecciosos en la patogenia de los linfomas sigue investigándose. Se ha comprobado que el virus de Epstein-Barr tiene un papel importante en la patogenia del linfoma de Burkitt.



Lectura rápida



Histología y clasificación

El 90% de los LNH son de alto grado. Paradójicamente, esta condición aporta un mejor pronóstico a esta población, puesto que estos linfomas son más sensibles a la quimioterapia.

Clínica

Las manifestaciones clínicas de los LNH dependen de su localización. El linfoma de Burkitt endémico se localiza característicamente en la mandíbula, mientras que en Europa y Norteamérica se localiza con frecuencia en el abdomen.



Figura 1. Paciente con linfoma anaplásico de células grandes con afectación cutánea.

cuada. Los estudios de laboratorio iniciales deben incluir hemograma completo, electrolitos, lactatodeshidrogenasa, ácido úrico y serología del virus de la inmunodeficiencia humana. Se deben extraer muestras de líquido cefalorraquídeo y médula ósea para la estadificación de la enfermedad. Se recomienda realizar aspirado y biopsia de médula ósea de ambas crestas ilíacas. Los estudios de imagen que se recomiendan para el diagnóstico son: tomografías computarizadas de la región cervical, torácica, abdominal y pélvica (en niños pequeños la ecografía puede ser también útil por tener menos componente de grasa peritoneal). La gammagrafía con galio realiza un rastreo corporal total y es especialmente útil en los linfomas de células pequeñas no hendidas. En la actualidad, la tomografía de emisión de positrones⁵ se utiliza cada vez más en el seguimiento de los LNH por su capacidad de distinguir entre la presencia de tumor activo frente a fibrosis-necrosis. La clasificación del grado de extensión de los LNH se muestra en la tabla 3.

El diagnóstico rápido y posterior tratamiento en los LNH es más importante que en otros tumores pediátricos puesto que estas neoplasias son de crecimiento rápido. Por ejemplo, el tiempo de duplicación de las células de un lin-

foma de Burkitt endémico puede ser de tan sólo 12 h. Dependiendo de la localización del tumor, este crecimiento rápido puede acarrear importantes complicaciones (compresión de la vía aérea, obstrucción y/o perforación intestinal, compresión medular y paraplejía, etc.).

Tratamiento

Como ya hemos comentado anteriormente, en la infancia el 90% de los LNH son de alto grado. Paradójicamente, la mayor agresividad de los LNH les confiere una mayor sensibilidad a la quimioterapia, lo que se traduce en un mejor pronóstico de los LNH en la infancia respecto a los adultos.

La quimioterapia es la base fundamental del tratamiento en todos los subtipos histológicos y en todos los estadios de los LNH. Los niños con enfermedad localizada (estadios I y II) pueden curarse, incluso con esquemas de quimioterapia poco intensos y de escasa duración. La radioterapia y la cirugía no se contemplan como opciones terapéuticas de primera línea. La cirugía se utilizaría en los pacientes con estadio I, en los que se haría resección completa del ganglio linfático; en los países subdesarrollados donde la quimioterapia no está disponible, una resección total de un linfoma de Burkitt puede ser curativa, y por último, en complicaciones abdominales secundarias a la masa tumoral como perforaciones o invaginaciones. La radioterapia se utiliza ocasionalmente en complicaciones agudas como el síndrome de vena cava superior o la compresión medular aguda. A continuación comentaremos brevemente el tratamiento de los LNH más frecuentes en pediatría^{6,7}.

Linfoma de células pequeñas no hendidas. Los resultados que se obtienen en la enfermedad localizada son excelentes, alrededor del 95% de curaciones, por lo que la tendencia actual es a disminuir la intensidad y duración de la quimio-

Tabla 2. Diferencias entre el linfoma de Burkitt endémico y esporádico

	Forma endémica	Forma esporádica
Incidencia anual (< 16 años)	10/100.000	0,2/100.000
Frecuencia	Determinada climatológicamente	No determinada climatológicamente
Asociación con VEB ^a	95%	15%
Puntos de rotura del cromosoma 8 ^b	75% por encima del oncogén <i>c-myc</i>	Más frecuentes en el propio oncogén <i>c-myc</i>
Localización del tumor	Mandíbula, órbita, paraespinal, SNC	Abdomen, médula ósea
Secreción de IgM	No	Sí

SNC: sistema nervioso central; Ig: inmunoglobulina.

^aPresencia de virus de Epstein-Barr en el genoma de las células tumorales; ^bincluye sólo a las translocaciones t(8;14)



terapia. En Europa, los LNH localizados se han tratado según los protocolos del grupo BFM (Berlín-Frankfurt-Munich). También se han utilizado los esquemas de tratamiento de la Sociedad Francesa de Pediatría. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden dividirse en 2 subgrupos: *a)* niños con enfermedad diseminada abdominal (estadio III), que con tratamiento adecuado pueden alcanzar unas cifras de supervivencia similares a las obtenidas en la enfermedad localizada, y *b)* niños con afectación del SNC y/o de la médula ósea, que siguen teniendo un pronóstico mucho más desfavorable^{8,9}.

Linfoma linfoblástico. La utilización de protocolos con poliquimioterapia intensiva y secuencial es la base en el tratamiento de estos linfomas. Los fármacos más eficaces son la vincristina, ciclofosfamida, antraciclínicos, corticoides, epipofilotoxinas y el tratamiento intratecal. Actualmente, el pronóstico de la enfermedad localizada es excelente, incluso con protocolos no muy intensivos y de escasa duración⁴.

Linfoma de células grandes. La gran heterogeneidad biológica de estos linfomas hace que deban tratarse según su fenotipo. Los tumores de origen B y Ki-1 positivo responden de forma favorable a quimioterapias intensivas y cortas, similares a las utilizadas en el linfoma de Burkitt. Los tumores de origen T requieren tratamientos más intensivos y prolongados¹⁰.

Otros tratamientos. Existe todavía poca experiencia sobre el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en los LNH. Los primeros datos son favorables, sobre todo en pacientes con recaídas. Los trasplantes autólogos junto con la quimioterapia intensiva han sido eficaces en niños con linfoma de Burkitt en recaída y en linfomas de células grandes^{11,12}. Los trasplantes alogénicos deben plantearse en pacientes con linfomas linfoblásticos en recaída y en linfomas de Burkitt con afectación de la médula ósea. La utilidad del rituximab (anti-CD20) en el tratamiento de los linfomas B en pacientes pediátricos está siendo estudiada al haberse demostrado su eficacia en adultos.

Pronóstico

El pronóstico de los LNH en la edad pediátrica ha mejorado notablemente en las últimas 2 décadas gracias a la aparición de la quimioterapia combinada. En la actualidad, más del 70% de los niños diagnosticados de LNH pueden curarse. Los pacientes con enfermedad localizada consiguen tasas de curación del 85-95%. El pronóstico es peor en los pacientes con recaídas, especialmente en aquellos que han recibido previamente poliquimioterapia intensiva².

Enfermedad de Hodgkin

La primera descripción de esta enfermedad que afectaba a los órganos linfáticos la realizó Hodgkin en 1832. Posteriormente, Sternberg en 1898 y Reed en 1902 fueron los primeros en hacer una descripción anatomopatológica de la enfermedad.

Epidemiología

La enfermedad de Hodgkin presenta una distribución bimodal con un primer pico de incidencia a los 20 años y un segundo pico a los 50 años. El primer pico se adelanta a la adolescencia en los países subdesarrollados. Es más frecuente en varones (sobre todo en la edad pediátrica) y raramente se diagnostica en menores de 5 años. Se presenta con mayor frecuencia en familias numerosas y con bajo nivel socioeconómico¹.

Tabla 3. Estadificación de los linfomas no hodgkinianos

Estadio	Descripción
I	Tumor simple (extranodal) o una única área anatómica (nodal) con la exclusión del mediastino o del abdomen
II	Tumor simple (extranodal) con afectación ganglionar regional En el mismo lado del diafragma: a) Dos o más áreas nodales b) Dos tumores extranodales simples con o sin afectación ganglionar regional Localización primaria gastrointestinal (frecuentemente ileocecal) que puede ser completamente resecable, con o sin afectación de los ganglios mesentéricos
III	En ambos lados del diafragma: a) Dos tumores simples extranodales b) Dos o más áreas nodales Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura, timo) Toda enfermedad primaria abdominal diseminada: irresecable Todo tumor primario epidural o paraespinal
IV	Cualquiera de los casos anteriores con afectación de la médula ósea y/o del sistema nervioso central

Lectura rápida



Diagnóstico

El diagnóstico de los linfomas es histológico. Es necesario obtener tejido afectado para su examen y posterior diagnóstico.

Tratamiento

La quimioterapia es la base fundamental del tratamiento de los LNH. Los pacientes con enfermedad localizada se benefician de tratamientos poco intensivos y de corta duración, con los que se consiguen tasas de curación de hasta el 95%.



Lectura rápida



Linfoma de Hodgkin (LH)

Histopatología

Las células de Sternberg-Reed, los linfocitos, los histiocitos y sus variantes que componen los LH provienen de una única célula B que ha sufrido una transformación maligna con una expansión monoclonal posterior.

Clínica

La forma de presentación clínica más frecuente en un paciente con LH es el aumento de tamaño de una adenopatía de forma indolora, que normalmente se localiza en la región cervical o supraclavicular.



Etiología

La infección por el VEB se ha asociado a la enfermedad de Hodgkin tanto desde el punto de vista epidemiológico como serológico. Las concentraciones elevadas de anticuerpos frente al VEB en pacientes con enfermedad de Hodgkin han llevado a pensar que la activación de dicho virus puede preceder al desarrollo del linfoma de Hodgkin (LH). También se ha observado genoma del VEB en las células de Sternberg-Reed¹³. Se ha descrito una mayor incidencia de LH en familiares de primer grado, lo que ha hecho pensar en una asociación con antígenos del complejo principal de histocompatibilidad. Como ocurre con los LNH, esta enfermedad es más frecuente en pacientes con alguna alteración del sistema inmunitario (tabla 1). La enfermedad de Hodgkin es el resultado de múltiples procesos patológicos que incluyen infecciones virales y la exposición a varios agentes sensibilizantes sobre un huésped genéticamente predispuesto^{2,14}.

Histopatología

Las células de Sternberg, los linfocitos, los histiocitos y sus variantes que componen los LH provienen de una única célula B que ha sufrido una transformación maligna con una expansión monoclonal posterior. La enfermedad de Hodgkin es única entre los linfomas porque sus células malignas comprenden sólo el 1% del total de la población tumoral. El resto del tumor está compuesto por células inflamatorias (histiocitos, plasmáticas, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos) y fibrosis. La célula de Sternberg-Reed es grande, con abundante citoplasma y núcleo múltiple o multilobulado. El nucléolo es grande y prominente. Las variantes de la célula de Sternberg-Reed son la célula lacunar y la célula

de Hodgkin. La clasificación RYE define 4 tipos histológicos que se describen en la tabla 4^{15,16}.

Clínica

La forma más frecuente de aparición de la enfermedad de Hodgkin es la afectación indolora de una adenopatía cervical o supraclavicular. Los ganglios afectados son de consistencia más dura que los ganglios inflamatorios. Al menos 2 tercios de todos los pacientes se presentan con afectación mediastínica (fig. 2) que puede producir síntomas como tos no productiva o síntomas de compromiso de la vía aérea. Las adenopatías axilares o inguinales como forma de comienzo de la enfermedad de Hodgkin son raras. Tan sólo un 3% de los pacientes tienen una presentación clínica subdiafragmática¹⁴. Los síntomas sistémicos (denominados síntomas B) sólo aparecen en el 20-30% de los pacientes, pero 3 de ellos se correlacionan con un peor pronóstico: a) pérdida de peso mayor del 10% inexplicable desde 6 meses antes del diagnóstico; b) fiebre de origen desconocido superior a 38 °C, y c) sudoración nocturna. El prurito generalizado es común en los pacientes con enfermedad de Hodgkin y se resuelve con el tratamiento.

Diagnóstico

La biopsia del ganglio linfático es el procedimiento de elección. En todo paciente con sospecha de enfermedad de Hodgkin se debe realizar una radiografía de tórax inicial (para descartar afectación mediastínica) y posteriormente un tomografía computarizada torácica. En la tabla 5 se describe el estudio completo que se debe realizar al diagnóstico. El 30-40% de los pacientes tienen afectación esplénica. El tamaño del bazo no se relaciona con la gravedad de la enfermedad³.

Tabla 4. Tipos histológicos del linfoma de Hodgkin (clasificación RYE)

	%	Histología	Morfología	Fibrosis	Epidemiología	Características
Predominio linfocítico	15%	Arquitectura del ganglio destruida	Linfocitos de apariencia benigna	No	Más frecuente en varones jóvenes	Más frecuente enfermedad localizada
Esclerosis nodular	40%	Ganglio con cápsula engrosada. Nódulos celulares rodeados de densas fibras de colágeno	Células lacunares		70% adolescentes	Aparece en ganglios cervicales inferiores, supraclaviculares y mediastínicos
Celularidad mixta	30%	Células Sternberg-Reed y variantes numerosas (10-15/campo). Afectación difusa del ganglio	Linfocitos, plasmáticas, eosinófilos, histiocitos	Sí	Menores de 10 años	Enfermedad avanzada con afectación extraganglionar
Depleción linfocitaria	10%		Pocos linfocitos	Difusa. Necrosis	Raro en niños Frecuente en VIH	Enfermedad avanzada con afectación ósea y de la médula ósea

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Múltiples enfermedades autoinmunitarias se asocian a la enfermedad de Hodgkin, entre ellas, el síndrome nefrótico, la anemia hemolítica autoinmunitaria, la neutropenia autoinmunitaria y la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (hasta en el 2% de los casos).

El diagnóstico diferencial debe incluir: *a)* adenopatías indoloras inflamatorias (toxoplasmosis, micobacterias, etc.); *b)* LNH (las adenopatías crecen con mayor velocidad); *c)* mononucleosis infecciosa; *d)* metástasis, y *d)* otros tumores primarios (carcinoma nasofaríngeo, sarcomas de partes blandas, etc.)^{14,17}.

Estadificación

La enfermedad de Hodgkin se extiende inicialmente por los ganglios linfáticos en continuidad hasta que muy tardíamente lo hace a distancia. En 1971, Ann Arbor elaboró un sistema de estadificación atendiendo a esta premisa (tabla 6)^{2,17}.

Tratamiento

En 1940, con motivo de la Segunda Guerra Mundial, se descubrieron los efectos linfocitolíticos de las mostazas nitrogenadas. En 1964 se comenzó a utilizar el tratamiento con MOPP (mostaza nitrogenada: mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona). La quimioterapia MOPP fue el primer tratamiento efectivo para el LH. En 1970, debido a los importantes efectos secundarios, como la esterilidad y la aparición de segundas neoplasias (sobre todo leucemias mieloblásticas agudas), se comenzó a utilizar el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) y otros esquemas de tratamiento en los adultos, los cuales disminuyeron los efectos secundarios de los empleados hasta entonces. El uso del ABVD no se ha generalizado en niños dada su toxicidad cardiopulmonar. En 1980 se modificaron los tratamientos para satisfacer las necesidades de los pacientes pediátricos. En 1990 se abandonó la

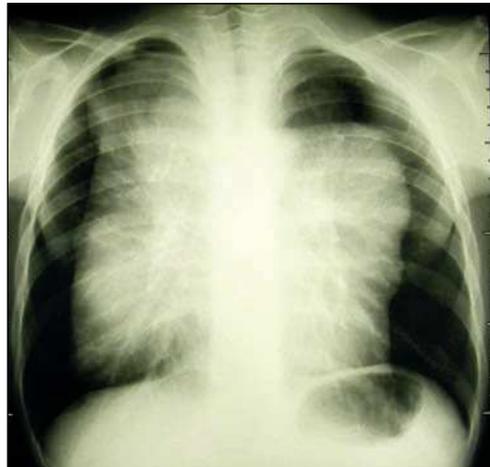


Figura 2. Paciente con linfoma de Hodgkin y afectación mediastínica.

Tabla 5. Evaluación completa al diagnóstico en pacientes con enfermedad de Hodgkin

Exploración física con medida de los ganglios linfáticos
Hematimetría, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función renal y hepática, fosfatasa alcalina
Biopsia del ganglio linfático afectado
Radiografía de tórax
Tomografía computarizada cervical y torácica
Tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear de abdomen y pelvis
Gammagrafía con galio
Biopsia de médula ósea
Gammagrafía ósea (sólo si hay dolor óseo y fosfatasa alcalina elevada)
Linfangiografía ^a
Estadificación quirúrgica ^b

^aSólo recomendada en centros con personal experto para los pacientes con afectación infradiaphragmática dudosa;
^bsólo en casos seleccionados.

Tabla 6. Clasificación de Ann Arbor para la estadificación de la enfermedad de Hodgkin

Estadio	Descripción
I	Afectación de una única cadena ganglionar –cervical, axilar, inguinal, mediastino, etc.– (I) o de un órgano o localización extralinfática aislada –bazo, timo, anillo de Waldeyer, etc.– (I _E)
II	Afectación de 2 o más cadenas ganglionares o estructuras linfoides del mismo lado del diafragma (II), afectación localizada extralinfática y una o más áreas nodales en el mismo lado del diafragma (II _E)
III	Afectación de áreas nodales en ambos lados del diafragma (III), que se puede acompañar de afectación esplénica (III _S) o de afectación de un órgano o localización extralinfática (III _E)
IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin afectación ganglionar asociada

Se añade la letra A o B en función de la ausencia o presencia de los síntomas B (véase apartado “Clínica”).

Lectura rápida



Diagnóstico

El diagnóstico del LH se realiza mediante el estudio histológico del tejido afectado, normalmente mediante la biopsia del ganglio afectado. Es importante descartar la afectación mediastínica al realizar el diagnóstico con una radiografía de tórax.

Tratamiento

El tratamiento más utilizado en pacientes pediátricos es el combinado (quimioterapia más radioterapia). Todo tratamiento debe adaptarse a la extensión de la enfermedad. En los próximos años comenzarán a utilizarse nuevos tratamientos como las inmunotoxinas antirreceptor de la interleucina 2 o del Ki-1, o la inmunoterapia con clones de linfocitos T antiviral de Epstein-Barr.



Bibliografía recomendada

Braithwaite KA, Cairo MS. Non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. Pediatric hematology/oncology secrets. Hanley and Belfus, 2002; p. 125-30.

Muy práctico para el residente de pediatría general. Escrito en forma de preguntas y respuestas, está muy actualizado y destaca lo que debe saber un pediatra sobre temas concretos. Muy recomendable.

Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's disease. En: Pizzo A, Poplack D, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, p. 637-60.

La "biblia" de la oncología pediátrica. En la nueva edición, repasa toda la actualidad de la enfermedad de Hodgkin, desde la epidemiología hasta el tratamiento. Una lectura que debe realizar todo aquel que quiera profundizar en el tema.

Mauch PM, Weinstein H, Botnick L. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. Cancer 1988;51:925-32.

Los autores hacen un estudio descriptivo de la supervivencia y efectos adversos del tratamiento a largo plazo de 83 pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin.

Schwartz CL. The management of Hodgkin's disease in the young child. Curr Opin Pediatr 2003;15:10-6.

Revisión exhaustiva del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en niños de corta edad. Escrita de forma clara y comprensible por cualquier persona no experta en el tema.

estadificación quirúrgica y se inició el tratamiento adaptado al riesgo del paciente.

El tratamiento de un niño con LH debe ir encaminado a conseguir los mejores resultados terapéuticos con las menores secuelas posibles¹⁸. Actualmente la radioterapia exclusiva no se utiliza en niños. El tratamiento combinado¹⁹ (radioterapia más quimioterapia) es el más utilizado en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin. Estos tratamientos se adaptan al riesgo del paciente; así, en la enfermedad localizada, sin síntomas B y sin masa tumoral grande, la tendencia es la de disminuir las dosis y frecuencia de la quimio y radioterapia²⁰. En las presentaciones clínicas más desfavorables se administra quimio y radioterapia a dosis más altas^{15,16,21}.

La mayoría de las recaídas en la enfermedad de Hodgkin se presentan en los primeros 3 años posteriores al diagnóstico. La recaída en el primer año responde peor al tratamiento convencional. Para estos pacientes de alto riesgo, existe la opción de la quimioterapia a altas dosis seguida de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos^{22,23}.

Nuevas terapias actualmente en desarrollo son: a) las inmunotoxinas, que actúan en los antígenos que expresan las células Sternberg-Reed como el CD25 (receptor de la interleucina 2) y el CD30 (antígeno Ki-1), y b) la inmunoterapia con clones de linfocitos T citotóxicos específicos anti-VEB¹⁴.

Entre los efectos secundarios a medio-largo plazo del tratamiento cabe destacar las alteraciones en el crecimiento, las secuelas pulmonares (fibrosis pulmonar por bleomicina), las secuelas cardiovasculares secundarias al uso de antraciclinas y las secuelas endocrinas (hipotiroidismo posradiación, esterilidad, etc.). El efecto adverso a largo plazo más temido por todos los especialistas sigue siendo la aparición de segundos tumores. Los más frecuentes son los síndromes mielodisplásicos y las leucemias mieloblásticas agudas. Para finalizar, conviene subrayar que la mayor complicación del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin es la propia recaída de la enfermedad¹⁴.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. ● Link MP, Donaldson SS. The lymphomas and lymphadenopathy. En: Nathan DG, Orkin SH, editors. Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: Saunders WB, 1998; p. 1324-39.

2. ● Magrath AT. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. En: Pizzo A, Poplack D, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; p. 661-705.
3. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Medical progress: non-Hodgkin's lymphomas in childhood. N Engl J Med 1996;334:1238-48.
4. Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. Cancer 2003;98:1283-91.
5. Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR, et al. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first line chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:307-15.
6. ● Cairo MS, Krailo MD, Morse M, Hutchinson RJ, Harris RE, Kjeldsberg CR, et al. Long-term follow-up of short intensive multiagent chemotherapy without high-dose methotrexate ("Orange") in children with advanced non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a children's cancer group report. Leukemia 2002;16:594-600.
7. Patte C, Laplanche A, Bertozzi AI, Baruchel A, Frappaz D, Schmitt C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 2002;20:441-8.
8. Tang JY, Pan C, Chen J, Chen H, Wu Y, Xue H, et al. Outcome of B-cell non-Hodgkin lymphoma protocol CCCG-B NHL97: a report from Chinese multi-center cooperative group. Med Pediatr Oncol 2002;39:212-4.
9. Sposto R, Meadows AT, Chilcote RR, Steinherz PG, Kjeldsberg C, Kadin MD, et al. Comparison of long-term outcome of children and adolescents with disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma treated with COMP or daunomycin-COMP: a report from the Children's Cancer Group. Med Pediatr Oncol 2001;37:432-41.
10. Siedemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 2001;97:3699-706.
11. Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR, Taghipour G, Lazarus HM, Rizzo JD, et al. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation - the Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2003;21:3744-53.
12. Stuart MJ, Chao NS, Homing SJ, Wong RM, Negrin RS, Johnston LJ, et al. Efficacy and toxicity of a CCNU-containing high-dose chemotherapy regimen followed by autologous hematopoietic cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. Bone Marrow Transplant 2001;7:552-60.
13. Reiman A, Powell JE, Flavell KJ, Grundy RG, Mann JR, Parkes S, et al. Seasonal differences in the onset of the EBV-positive and negative forms of pediatric Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer 2003;89:1200-1.
14. ● Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's disease. En: Pizzo A, Poplack D, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, p. 637-60.
15. Murphy SB, Morgan ER, Katzenstein HM, Kletzen M. Results of little or no treatment for lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children and adolescents. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:684-7.
16. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, Leblanc T, Perrel Y, Bertrand Y, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection—a Study of the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 2003;21:2948-52.
17. Harris NL. Hodgkin's disease: classification and differential diagnosis. Mod Pathol 1999;12:159-75.
18. Ganz PA, Moynour CM, Pauler DK, Komblith AB, Gaynor ER, Balcerzak SP, et al. Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133. J Clin Oncol 2003;21:3512-9.
19. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. J Clin Oncol 2003;21:2026-33.
20. Ekert H, Ashley D. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy, by Nachman et al. J Clin Oncol 2003;21:1192 [author reply 1192].
21. Schwartz CL. The management of Hodgkin's disease in the young child. Curr Opin Pediatr 2003;15:10-6.
22. Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Gherlinzoni F, De Vivo A, Ricci P, et al. High-dose therapy with autologous transplantation for Hodgkin's disease: the Bologna experience. Haematologica 2003;88:522-8.
23. Mauch PM, Weinstein H, Botnick L. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. Cancer 1988;51:925-32.