



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA**
UNAN - MANAGUA

Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua, Managua

UNAN-Managua

Instituto Politécnico de la Salud “Luis Felipe Moncada”

Departamento de Bioanálisis Clínico

**Seminario de graduación para optar al título de Licenciado(a) en Bioanálisis
clínico**

Tema:

Alteraciones Hematológicas

Subtema:

Linfoma de Hodgkin

Autores:

Br. Hazel Margarita Aguilera Guerrero.

Br. Fernando José Dávila Reyes.

Tutora:

MSc. Ligia Lorena Ortega Valdés.

Docente Hematología

MSc. en Epidemiología

Managua, 05 de Marzo del 2021

DEDICATORIAS

Dedico con mucho amor este trabajo a mi madre y mi abuela materna, quienes han sido mi fuerza y motor para continuar adelante a pesar de las muchas dificultades que se me han presentado durante mi formación profesional, a las futuras generaciones de estudiantes de nuestra amada carrera; esperamos que nuestro esfuerzo más adelante les sirva de guía para ampliar los conocimientos acerca de nuestro tema de investigación.

Br. Hazel Aguilera Guerrero

Dedico este trabajo de investigación a Dios padre, que me ha dado toda la fuerza para continuar mis estudios y a mi madre: Rosa Verónica Reyes Hernández, que con cariño y comprensión me han brindado su apoyo y a todas aquellas personas que directa o indirectamente me apoyaron para realizar este estudio.

Br. Fernando Dávila Reyes

AGRADECIMIENTO

Agradecemos principalmente a Dios, fuente de sabiduría, quien nos ha dado el don de la inteligencia y entendimiento para poder culminar satisfactoriamente nuestros estudios, y así mismo nuestro trabajo investigativo, a nuestra tutora: MSc. Ligia Lorena Ortega, quien con su apoyo y disposición nos brindó herramientas necesarias para la elaboración de nuestro trabajo; por la confianza y dedicación que nos depositó para guiarnos en la realización de este proyecto y de igual forma agradecerles a las autoridades del departamento de Bioanálisis Clínico y a todo el cuerpo docente por la formación a lo largo de estos años.

VALORACIÓN DEL TUTOR

RESUMEN

En esta investigación, se pone de manifiesto, información relevante sobre el linfoma de Hodgkin; una enfermedad maligna primaria del tejido linfoide, cuyo diagnóstico se realiza mediante una biopsia por escisión de un ganglio linfático o tejido extraganglionar, (Carnot, 2002) .

Debido a que hay pocos estudios epidemiológicos y sobre su presentación clínica, esta investigación expone dicha patología y ofrece una identificación de sus características.

El linfoma de Hodgkin tiene una incidencia de 3,5 x 100 000 habitantes, con una curva de distribución bimodal con picos a los 20 y 50 años y predominio en el sexo masculino. (Carnot, 2002) Su etiología es desconocida, pero se ha demostrado la integración del Virus Epstein Barr, en las células malignas. (Cabrera, 2003) Diversos estudios han manifestado la detección de ADN como ARN virales por VEB, en las células tumorales de Reed-Sternberg en un 40% a 100% de casos. (Quijano, Saavedra, Fiorentino, & Bravo, 2004) .

El mecanismo fisiopatológico basado en infecciones por VEB, evidencia una infección en los linfocitos B. El virus ingresa a su interior mediante la glicoproteína de membrana CD21, actuando como mitógeno en las células B, favoreciendo la adquisición de translocaciones que facilitan el crecimiento de la célula afectada y la aparición de otras mutaciones que tienen como consecuencia la pérdida del control del ciclo celular normal, promoviendo el proceso neoplásico linfomatoso.(Bellás, 2004).

Los síntomas más frecuentes son: inflamación no dolorosa de los ganglios linfáticos del cuello, las axilas o la ingle; fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, prurito, fatiga, si hay afectación en los ganglios linfáticos del tórax, puede haber dificultad para respirar, tos o molestia en el pecho.(Schapira, 2019).

La tasa de supervivencia a 5 años para todas las personas con linfoma de Hodgkin es del 87 %. Estas pueden ser afectadas por el subtipo, estadio, edad y sexo del paciente. La tasa de supervivencia para el estadio I es del 92 %, para el estadio II es del 93 %. Para el estadio III, es del 83 % y para el estadio IV, es casi del 73 %.(Schapira, 2019)

ÍNDICE

DEDICATORIAS	i
AGRADECIMIENTO	ii
VALORACIÓN DEL TUTOR.....	iii
RESUMEN	iv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
III. DISEÑO METODOLÓGICO.....	3
IV. DESARROLLO.....	4
4.1. Definición.....	4
4.2. Etiología y Factores de Riesgo.....	5
4.3. Síntomas.....	10
4.4. Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad.....	12
4.5. Tipos de Linfoma de Hodgkin.....	15
4.5.1. Linfoma de Hodgkin clásico.....	15
4.5.2. Linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular.....	21
4.6. Epidemiología.....	24
4.7. Fisiopatología.....	27
4.8. Diagnóstico.....	30
4.9. Estadiaje o estadificación.....	37
4.10. Tratamiento para Linfoma de Hodgkin.....	40
V. CONCLUSIONES	44
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	45
Anexos	

I. INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin es una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta principalmente los ganglios linfáticos y la médula ósea. (Cuéllar, 2018) Si se disemina es común que lo haga al bazo o al hígado. También puede diseminarse a otras partes del cuerpo (pulmón, hueso, médula ósea, pero con menos frecuencia). Los linfomas de Hodgkin consisten en una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta principalmente los ganglios linfáticos y la médula ósea. (Rueda, 2020)

Los linfomas son también conocidos como tumores sólidos hematológicos para diferenciarlos de las leucemias. Su causa sigue siendo desconocida, tal como en casi todos los linfomas. Su peculiaridad epidemiológica indica la posibilidad de la existencia de uno o más microorganismos infecciosos que la originan. Se piensa que una infección pasada con el virus de Epstein-Barr (VEB) contribuye a algunos casos, sin embargo, no se ha podido demostrar claramente la implicación de ningún virus humano conocido de cualquier tipo.

No existe una clara asociación de factores familiares y socioeconómicos con la aparición de la enfermedad; sin embargo, parece que en el caso de los adolescentes en países occidentales, la enfermedad afecta más frecuentemente a individuos que pertenecen a familias de mayor nivel socioeconómico. (Rueda, 2020)

Este trabajo va referido a adultos ya que la parte pediátrica es otro apartado más amplio, los investigadores seleccionaron población adulta durante la exploración del tema. El linfoma de Hodgkin afecta más comúnmente a personas de 15 a 40 y de 55 años en adelante.

A nivel epidemiológico, según la *American Cancer Society*, el linfoma de Hodgkin, representa 3 casos por 100 000/ año y el 10% de los Linfomas de Estados Unidos, de los cuales el 85% se presenta en varones con una curva de incidencia bimodal: 15 a 34 años y después de los 50 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que en México en el año 2012, la incidencia de casos de LH fue de aproximadamente 1 500 personas por cada 100 mil habitantes. (Witzig, 2018)

II. OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir la patología del Linfoma de Hodgkin.

Objetivos específicos:

1. Exponer los diferentes tipos de Linfoma de Hodgkin.
2. Describir los síntomas y manifestaciones clínicas del Linfoma de Hodgkin.
3. Analizar los mecanismos fisiopatológicos del Linfoma de Hodgkin.
4. Explicar el diagnóstico del Linfoma de Hodgkin.

III. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio:

El presente estudio es de tipo documental, se realizó a través de la búsqueda de información sobre el tema: Linfoma de Hodgkin.

Área de estudio:

Hematología.

La información se obtuvo a través de motores de búsqueda:

El trabajo de estos permitió el análisis, clasificación y selección de la información a utilizar y plasmar en el documento.

Las fuentes fueron diversas: bibliografías en físico y en digital, tales como: Libros y manuales de hematología clínica, literatura en hematología, artículos de revistas, portales de universidades, páginas web de hospitales, y tesis doctorales.

Para procesar la información se utilizaron los programas Microsoft Word, y Microsoft PowerPoint.

Se crearon archivos que contenían datos acerca de cada objetivo, se diseñaron tablas y flujogramas.

IV. DESARROLLO

4.1. Definición.

Los linfomas son neoplasias del sistema inmune y se caracterizan por aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Hasta mediados del siglo XX eran enfermedades fatales, actualmente es posible curar aproximadamente el 80% de los linfomas de Hodgkin. (Cabrera, 2003).

El linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés), uno de los tipos de cáncer más curables, recibió su nombre de Thomas Hodgkin, un patólogo británico. En 1832, el Dr. Hodgkin describió varios casos de personas con síntomas de un cáncer que afecta los ganglios linfáticos. La enfermedad se llamó “enfermedad de Hodgkin” durante aproximadamente 170 años. Su nombre se cambió oficialmente a “linfoma de Hodgkin” a fines del siglo XX, cuando se hizo evidente que la enfermedad era consecuencia de una lesión en el ADN de un linfocito (un tipo de glóbulo blanco). (DeGennaro, Louis J, 2014).

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia de origen linfoide, definida por la presencia de células de Reed Sternberg o alguna variante morfológica relacionada. (Calderón, Alexandra, 2014).

Se caracteriza morfológicamente por la especial composición del infiltrado, en el que las células neoplásicas son minoritarias, siendo mayoritario el componente no neoplásico acompañante. (Bellas, 2004).

El linfoma de Hodgkin es una proliferación maligna diseminada de células del sistema linforreticular, que compromete fundamentalmente el tejido de los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y la médula ósea.(Witzig, 2018).

Los linfomas son enfermedades malignas, consecuencia de la proliferación neoplásica de las células linfoides. A diferencia de lo que ocurre con las leucemias, el proceso de malignización en los linfomas ocurre cuando la célula hematopoyética ya ha abandonado la médula ósea (MO).(Sánchez J. , 2012).

El linfoma de Hodgkin es un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides malignas de origen mayoritario en linfocitos B, que se caracteriza histológicamente por la presencia de células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS). No obstante, en el ganglio linfático de estos pacientes las células HRS representan sólo una pequeña proporción (5%) de las células que ocupan el ganglio; el resto del ganglio está ocupado por un infiltrado inflamatorio formado básicamente por linfocitos T y otras células como eosinófilos, macrófagos, etc. Teóricamente, todas aquellas zonas del organismo que contienen tejido linfoide pueden verse afectadas (hígado, bazo, médula ósea, amígdalas, etc.), aunque esta afectación extraganglionar es poco común, al menos en el momento del diagnóstico de la enfermedad.(Cuéllar, 2018).

El Linfoma de Hodgkin se considera un proceso linfoproliferativo maligno, caracterizado por la presencia en el tumor de células de Reed-Sternberg.(Lozano, 2002).

4.2. Etiología y Factores de Riesgo.

En la actualidad se desconoce la causa y el mecanismo directo de esta enfermedad, aunque existen datos sobre la presencia del virus de Epstein-Barr sobre fenómenos de inmunodepresión con asociación de virus y VIH, y ciertas anomalías citogenéticas, así como la asociación de enfermedad de Hodgkin con otros virus. (Lozano, 2002).

La etiología del Linfoma de Hodgkin, es desconocida, pero se ha demostrado que el virus Epstein Barr (VEB) está integrado a las células malignas en el 50% de los casos. Sin embargo, al parecer es sólo un cofactor de otro agente aún no identificado. (Cabrera, 2003).

También intervienen la susceptibilidad genética y las asociaciones ambientales (Por ejemplo: Ocupaciones como la carpintería, antecedentes de tratamiento con fenitoína, radioterapia o quimioterapia, infecciones por Mycobacterium tuberculosis, herpes, virus tipo 6, HIV). (Witzig, 2018).

Se ha sugerido una transmisión hereditaria autosómica recesiva, con un 60% de casos debidos a un gen de predisposición ligado al HLA y el 40% debido a otros factores. En gemelos homocigóticos se ha encontrado un riesgo de desarrollo de la enfermedad de 99 veces el valor esperado. (Provencio, 2017).

La predisposición genética a desarrollar EBV + HL está respaldada por la asociación de EBV + HL con los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) altamente polimórficos, que varían según el grupo racial / étnico. (Massini, 2009).

Se está estudiando el concepto de predisposición genética para determinar su papel en la incidencia esporádica de LH en personas sin otros problemas médicos. Durante muchos años se han informado asociaciones de linfoma de Hodgkin con HLA. En el 20-40% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, el virus de Epstein-Barr (VEB) está presente en las células neoplásicas. Debido a que la presentación de péptidos antigénicos del VEB puede provocar respuestas inmunes vigorosas, se están investigando las asociaciones de la región HLA con el linfoma de Hodgkin positivo al VEB y negativo al VEB. Las áreas dentro de las regiones HLA de clase I y clase III están asociadas con la susceptibilidad al linfoma de Hodgkin, siendo la asociación con la clase I específica para la enfermedad con EBV positivo, demostrando que la presentación antigénica de péptidos derivados de VEB está involucrada en la patogénesis del linfoma de Hodgkin involucrado con VEB. (Diepstra, 2005).

Se desconoce la causa exacta del linfoma de Hodgkin, pero ciertas peculiaridades epidemiológicas sugieren la posibilidad de que exista algún microorganismo implicado en la etiopatogenia de la enfermedad. Uno de los más frecuentemente asociados es el virus de Epstein-Barr (VEB), dado que presenta una tendencia natural a infectar a los linfocitos B. De hecho, cerca del 90% de la población general presenta una infección por VEB durante su infancia o los primeros años de su vida adulta. Es más, haber padecido una mononucleosis infecciosa triplica la probabilidad de padecer un linfoma de Hodgkin. Incluso, se ha detectado material genético del VEB en el interior de los linfocitos B malignos del linfoma de Hodgkin; no obstante, esta observación es más común en los países en vías de desarrollo (más del 90% de los casos) que en los países desarrollados (40%). Según los datos actualmente disponibles, el material genético aportado por el VEB podría

colaborar en los mecanismos por los que la célula maligna elude los mecanismos fisiológicos apoptóticos antes de desarrollar el linfoma. Asimismo, hay datos epidemiológicos que sugieren la posibilidad de una cierta predisposición genética para desarrollar un linfoma de Hodgkin. De hecho, los familiares en primer grado de los pacientes presentan un riesgo hasta cinco veces mayor de sufrir el linfoma y los gemelos monocigóticos de pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una probabilidad casi 100 veces mayor de padecer la enfermedad en relación a los gemelos dicigóticos. (Cuéllar, 2018).

El virus de Epstein-Barr se ha considerado como posible factor etiológico en el desarrollo de esta neoplasia debido a que se detecta tanto ADN como ARN virales en las células tumorales de Reed-Sternberg en el 40% al 100% de los casos. Se ha sugerido que este virus podría estar implicado en los mecanismos de transformación celular. El papel del virus de Epstein-Barr en transformación maligna es soportado por el hecho que la proteína latente de membrana tipo 1 (LMP1), codificada en el genoma viral, es expresada en las células de Reed-Sternberg y su expresión resulta en activación del factor de transcripción NFκB, expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl2, de marcadores de activación y moléculas de adhesión y secreción de citocinas, eventos que en conjunto promueven la persistencia del virus de Epstein-Barr mediante la evasión de la apoptosis y de la respuesta de linfocitos T citotóxicos por parte de la célula tumoral infectada. (Quijano, Saavedra, Fiorentino, & Bravo, 2004).

Existe evidencia que indica que la infección por el EBV constituye un marcador pronóstico significativo en pacientes con linfoma que puede tener relevancia terapéutica. Aquellos individuos con alguna inmunodeficiencia primaria o secundaria son susceptibles de desarrollar neoplasias linfoproliferativas de células B. (Figueredo, 2014).

Hasta el 40% de los casos de linfoma de Hodgkin (LH) están asociados con el virus de Epstein-Barr (VEB). Los genomas virales clonales se pueden encontrar en las células tumorales LH, las células de Hodgkin Reed-Sternberg (HRS). La infección latente da como resultado la expresión de los oncogenes virales LMP1 y LMP2A que contribuyen a generar el fenotipo particular de las células HRS. El VEB no solo sufre cambios epigenéticos de su genoma durante la latencia, sino que también induce cambios epigenéticos en el genoma del huésped. La presencia de VEB puede

alterar la composición y la actividad de las células inmunes que rodean a las células HRS. El VEB favorece una reacción Th1 (o linfocitos T helper 1), pero este intento de respuesta inmune mediada por células parece ser ineficaz. La presencia de VEB en LH se asocia a varias características clínico-patológicas: Es más frecuente en casos con histología de celularidad mixta, en varones, en niños y adultos mayores, y en países en desarrollo, mientras que el LH de aparición en adultos jóvenes del tipo de esclerosis nodular en los países industrializados es típicamente VEB negativo. ((Massini, 2009).

Algunos de los factores de riesgo, lo conforman los pacientes con antecedentes de pruebas de sangre que confirman mononucleosis; corren un riesgo 3 veces mayor de presentar LH en comparación con la población general, las personas infectadas con el virus linfotrópico T humano (HTLV, por sus siglas en inglés) o con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también tienen una mayor probabilidad de presentar LH, al igual que con muchos tipos de cáncer, en ocasiones hay casos de agregación familiar, y hay un aumento de la incidencia de LH en los hermanos de los pacientes con la enfermedad. (DeGennaro, Louis J, 2014).

Aunque la EH no representa una condición que defina el SIDA, la evidencia reciente indica consistentemente que las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar EH. La EH relacionada con el VIH se caracteriza por la preponderancia de subtipos histológicos agresivos, estadio avanzado de presentación y curso clínico muy maligno. Además, a diferencia de la EH en la población general, la gran mayoría de los casos de EH relacionados con el VIH están relacionados patogénicamente con el virus de Epstein-Barr (VEB), con tasas de positividad al VEB que oscilan entre el 80 y el 100%. Las células de Hodgkin y Reed-Sternberg de estos casos muestran invariablemente una fuerte expresión de la proteína 1 de membrana latente codificada por VEB (LMP-1), que funciona como una molécula similar al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) activada constitutivamente. La usurpación de vías fisiológicamente relevantes por LMP-1 puede conducir a la activación simultánea o secuencial de vías de señalización implicadas en la promoción de la activación, crecimiento y supervivencia celular, contribuyendo así a la mayoría de las características de la EH relacionada con el VIH. (Dolcetti, 2001).

A pesar de que el LHc no está incluido como enfermedad definitoria de sida, su incidencia en la población VIH es de unas 10 veces superior respecto a la población general. Además, su incidencia no parece que haya disminuido desde la introducción de la terapia antiretroviral (TAR). La presentación clínica del LHc en pacientes VIH sigue siendo más agresiva que en la población general, con mayor frecuencia de variantes histológicas de celularidad mixta y depleción linfocítica, estadios avanzados, síntomas B, afectación extraganglionar y positividad para VEB. Sin embargo, desde la introducción de la TAR el pronóstico de estos pacientes es equiparable a los pacientes sin infección por VIH. (Hernández, 2019).

El riesgo es ligeramente mayor en individuos con ciertos tipos de inmunosupresión (pacientes trasplantados que reciben inmunosupresores), en individuos con trastornos de inmunodeficiencia congénita (ataxia-telangiectasia, síndrome de Klinefelter, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Wiskott-Aldrich) y en individuos con determinados trastornos autoinmunitarios (artritis reumatoide, enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico). La mayoría de los pacientes también presentan un defecto lentamente progresivo de la inmunidad celular (función de los linfocitos T) que, en la enfermedad avanzada, contribuye con las infecciones bacterianas frecuentes y las más infrecuentes micóticas, virales y protozoarias. En la enfermedad avanzada se observa una depresión de la inmunidad humoral (producción de anticuerpos). A menudo, la muerte se debe a una infección. (Witzig, 2018).

4.3. Síntomas.

En la mayor parte de los casos (60-70%), los pacientes no presentan ningún síntoma clínico al momento del diagnóstico. La causa más frecuente de consulta al médico es la aparición de un ganglio linfático aumentado de tamaño. Estos ganglios se encuentran localizados preferentemente en la región cervical (en muchas ocasiones se confunden con ganglios inflamados secundarios a infecciones bucales, dentarias o de oídos). En ocasiones, estos ganglios aumentados de tamaño se localizan en región axilar o inguinal. Muchas veces, los pacientes acuden al médico por tos seca persistente y en la radiografía de tórax se observa una masa a nivel de mediastino; más infrecuentemente, el paciente tiene dolor abdominal debido a crecimiento del bazo (Cuéllar, 2018)

Por lo general, el linfoma de Hodgkin comienza a afectar a los ganglios linfáticos del cuello o del mediastino (entre los pulmones y la zona posterior del esternón). También pueden aparecer en los grupos de ganglios linfáticos que están en las axilas, en las ingles, en el abdomen o en la pelvis. En el caso de que se produzca la diseminación de los linfocitos mutados, lo más frecuente es que lo hagan al bazo o al hígado, aunque también pueden diseminarse al pulmón, hueso y médula ósea, pero esto es poco frecuente. (Cuéllar, 2018).

El signo más común de LH en las primeras etapas de la enfermedad es la inflamación (aumento de tamaño) indolora de uno o más ganglios linfáticos. La amplia mayoría de los pacientes con LH tienen ganglios linfáticos afectados en la parte superior del cuerpo, generalmente en el cuello o en la parte superior del pecho. Algunas veces el ganglio linfático afectado está en una axila, el abdomen o la ingle. (DeGennaro, Louis J, 2014)

Los síntomas y signos se relacionan principalmente con la localización, el número y la extensión de las masas ganglionares implicadas. La mayoría de los pacientes se presentan con adenopatías cervicales y mediastínicas, pero sin síntomas sistémicos. A medida que la enfermedad se disemina por el sistema mononuclear fagocítico, generalmente a localizaciones contiguas, se desarrollan otras manifestaciones. La velocidad de progresión varía según el subtipo histopatológico. Puede aparecer precozmente un prurito intenso; a menudo hay fiebre, sudación nocturna y pérdida de

peso cuando están afectados ganglios internos (retroperitoneal o mediastínicos voluminosos), vísceras (hígado) o médula ósea (Lozano, 2002).

Otra bibliografía caracteriza el cuadro clínico por la aparición de adenopatías indoloras, de crecimiento progresivo en cualquier sitio, especialmente cervical, supraclavicular o axilar. Estos ganglios en general son mayores a 2 cm, más de 1 mes de evolución y no regresan con antiinflamatorios. Puede haber tos, si hay ganglios mediastínicos. Puede haber síntomas generales (síntomas B): fiebre, sudoración o bajo peso (>10% peso corporal) (Cabrera, 2003).

Los síntomas más comunes del LH incluyen fiebre, fatiga persistente, tos persistente y dificultad para respirar (si el LH se localiza en el pecho), sudoración, especialmente durante la noche (sudoración excesiva en todo el cuerpo, no sólo en la zona del cuello o del pecho), pérdida de peso, aumento del tamaño del bazo, picazón. Las personas con LH pueden sentir dolor en los ganglios linfáticos después de beber alcohol, lo cual es un síntoma poco común pero específico (DeGennaro, Louis J, 2014).

Se puede presentar un cuadro de fiebre de poca intensidad o tener picos de 40 grados. A veces presenta patrones cíclicos con periodos febriles de 1 a 2 semanas separados de periodos afebriles de duración similar. La sudoración nocturna muy abundante que requiere cambiar la ropa de cama y una pérdida de peso mayor del 10% durante 6 meses anteriores son signos importantes para el diagnóstico de la enfermedad. Los enfermos con síntomas representan entre un 25-33 % con una mayor frecuencia en los varones de edad avanzada y con afección más diseminada. (Quintero & Ramirez, 2007).

A veces, los pacientes presentan una anemia sintomática como consecuencia de la producción de sustancias (en los ganglios linfáticos inflamados) que bloquean la actividad de la médula ósea, o bien, porque las células malignas invaden la médula ósea. En algunos casos se han observado síndromes neurológicos o endocrinos de carácter paraneoplásico (antecedentes o aparecen a la vez que el linfoma, sin que se conozca bien su causa), aunque son muy infrecuentes. (Rueda, 2020).

4.4. Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad.

Un estudio realizado en Nicaragua por Quintero y Ramirez, en el 2007, refleja que la presentación inicial y la evolución clínica subsecuente de pacientes con enfermedad de Hodgkin puede ser muy variable según el momento cuando el paciente busca atención médica por primera vez.

Las adenopatías centrales también son frecuentes en la enfermedad de Hodgkin, sobre todo las mediastínicas o de los ganglios hiliares del pulmón; pueden asociarse a tos, dolor torácico, o más rara vez a un síndrome de obstrucción de la vena cava superior.(Universidad Nacional de Córdoba, 2011)

Ataque ganglionar superficial: Por lo general, el linfoma de Hodgkin comienza a afectar a los ganglios linfáticos del cuello o del mediastino (área anatómica que está entre los pulmones y la zona posterior del esternón). También pueden aparecer en los grupos de ganglios linfáticos que están en las axilas, en la ingle, en el abdomen o en la pelvis. (Rueda, 2020)

La afectación pulmonar es rara y constituye el 10% de casos, es más frecuente en el curso de la afectación torácica, por contigüidad o a lo largo de los ejes vasculares y linfáticos. (Escoto, 2005).

La afectación abdominal puede cursar con dolor, masa tumoral o edema de extremidades inferiores; puede haber esplenomegalia e hiperesplenismo.(Universidad Nacional de Córdoba, 2011).

La afección ósea suele ser asintomática, pero puede producir dolor con lesiones osteoblásticas vertebrales (vértebras de «marfil») y, raras veces, lesiones osteolíticas con fracturas por compresión. La pancitopenia se debe en ocasiones a la invasión de la médula ósea, en general en la variedad de depleción linfocítica. La invasión epidural que comprime la médula espinal puede ocasionar paraplejía. El síndrome de Horner y la parálisis laríngea pueden ser el resultado de la presión ejercida por los ganglios linfáticos aumentados de tamaño sobre los nervios simpáticos cervicales y recurrentes laríngeo, respectivamente. Los dolores neurálgicos son consecuencia de la compresión de las raíces nerviosas. Raras veces aparecen lesiones intracraneales, gástricas y

cutáneas y, en caso de estar presentes, sugieren enfermedad de Hodgkin asociada al VIH.(Lozano, 2002).

El linfoma extranodal hepatoesplénico es una variante recientemente descrita de un linfoma agresivo.

Es una entidad en la cual las células del linfoma que llevan el receptor de la T- infiltran las sinusoides del hígado y las sinusoides del bazo sin la implicación de ganglios linfáticos.(Valero & Arvel, 2007).

La infiltración de la cadena mamaria interna es rara, aunque suele ser asintomática, puede dar lugar a dolor torácico. (Universidad Nacional de Córdoba, 2011).

El prurito está presente en 30 % de los casos del linfoma Hodgkin, especialmente en aquellos con el subtipo nodular esclerosante, y puede preceder a algún signo identificable de tumor hasta en cinco años. Se ha reportado que puede resolver después del inicio de la quimioterapia, lo cual indicaría una asociación etiológica. Frecuentemente inicia en las piernas y es más severo en las noches, pero posteriormente se puede generalizar. Varios factores, como la secreción de leucopetidasa y bradiquinina, la liberación de histamina y los niveles altos de inmunoglobulina E con sus depósitos cutáneos, pueden contribuir al prurito en el linfoma. (Solórzano & Ronderos, 2012)

La mayoría de los pacientes presenta un trastorno lentamente progresivo de la inmunidad retardada o celular (función de la célula T), que contribuye en la enfermedad avanzada a la aparición de infecciones bacterianas frecuentes y, más raramente, de infecciones por hongos, virus y protozoos. La inmunidad humoral (producción de anticuerpos) o función de las células B también está deprimida en la enfermedad avanzada. La caquexia es habitual y los pacientes fallecen frecuentemente por sepsis. (Lozano, 2002)

La forma de comienzo con afectación visceral es poco frecuente. Menos del 1 % de los pacientes debutan con lesión exclusivamente extraganglionar; aproximadamente el 10 % muestran desde el principio una invasión visceral generalmente el pulmón. Aproximadamente el 10 % muestran desde el principio una invasión visceral generalmente el pulmón. 10 % tienen al descubrir la enfermedad una amplia diseminación sistémica, siendo los órganos más comúnmente afectados, el pulmón la pleura, el hueso y el hígado. En general la enfermedad comienza en órganos o ganglios supradiaphragmáticos, pero en los pacientes de edad avanzada, existe cierta predilección por la localización infradiaphragmática. (Universidad Nacional de Córdoba, 2011)

En el linfoma de Hodgkin, al momento del diagnóstico existe afectación pulmonar del 10 al 20% de los pacientes. La invasión del parénquima pulmonar ocurre casi siempre por contigüidad, a partir de adenopatías hiliares; las adenopatías mediastinales se encuentran en un 40 a 60%. (de la Campa, 2001)

La obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos por masas tumorales produce ictericia. El edema en las piernas puede ser consecuencia de la obstrucción linfática en la pelvis o la ingle. La compresión traqueo bronquial puede causar disnea intensa y sibilancias. La infiltración del parénquima pulmonar puede simular una consolidación lobular o una bronconeumonía y originar cavitación o abscesos pulmonares. (Lozano, 2002)

La afectación torácica en la enfermedad de Hodgkin puede presentarse en forma de infiltrados neumónicos, nódulos parenquimatosos, afectación ganglionar hilar o mediastínica y afectación pleural. La presencia de derrames pleurales en esta entidad suele asociarse habitualmente a la presencia de grandes conglomerados ganglionares, hiliares o mediastínicos, que obstruyen el drenaje linfático o a antecedentes de radioterapia sobre el hilio pulmonar. La presencia de derrame no necesariamente implicará la afectación pleural directa por el linfoma. Casi un tercio de los pacientes con enfermedad de Hodgkin con afectación torácica tienen derrame pleural y de éstos sólo un tercio presentan hallazgos citológicos en líquido pleural que confirman o hacen sospechar un linfoma tipo Hodgkin. La variante esclerosis nodular es la más asociada a la presencia de derrame. (Sánchez I. , 2003)

4.5. Tipos de Linfoma de Hodgkin.

En base a la morfología de las células neoplásicas, al inmunofenotipo y a la composición del infiltrado inflamatorio acompañante, se reconocen dos entidades biológicamente distintas, el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular.(Bellas, 2004)

El linfoma Hodgkin clásico se subdivide en cuatro subgrupos histológicos básicos según la proporción de linfocitos y células de Reed Sternberg, grado de fibrosis y morfología: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica. (Calderón, Alexandra, 2014).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) distingue dos tipos de LH con características clínicas y biológicas distintas: el LH clásico y el LH nodular de predominio linfocítico.(Sánchez J. , 2012)

El linfoma de Hodgkin se presenta bajo dos formas principales: el linfoma de Hodgkin clásico (LHc), que representa el 95% de todos los casos, y el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN).(Cuéllar, 2018)

4.5.1. Linfoma de Hodgkin clásico.

El linfoma de Hodgkin clásico incluye las variedades histológicas esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocitaria.(Pérez-Zúñiga & colaboradores, 2019)

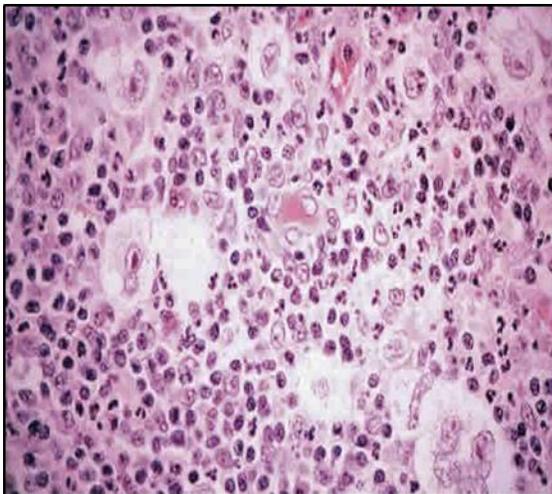
Las células cancerosas en el cHL se denominan células *Reed-Sternberg*. Por lo general, estas células son un tipo anormal de linfocitos B. Los ganglios linfáticos agrandados en las personas con cHL, usualmente tienen un pequeño número de células *Reed-Sternberg* con muchas células inmunitarias normales circundantes. Estas otras células inmunitarias causan la mayor parte de la hinchazón en los ganglios linfáticos.(Alteri & Kalidas, 2018)

El LHc se divide en 4 subtipos: de tipo esclerosis nodular, la variedad más frecuente (40-70% de los casos) que incide especialmente en adolescentes y adultos jóvenes; de celularidad mixta (30-50%), posiblemente la forma con peor pronóstico); el rico en linfocitos (rara, asociada habitualmente al SIDA) y el deplecionado de linfocitos, infrecuente, pero algo más común en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). (Cuéllar, 2018)

Los subtipos histológicos incluidos dentro del LHc, según la clasificación OMS-2016 son: esclerosis nodular (EN), rico en linfocitos (RL), celularidad mixta (CM) y depleción linfocítica (DL) y representan el 95% de los LH. Los marcadores fenotípicos del LHc por inmunohistoquímica, son positividad a CD30 y CD15 y otros marcadores de línea B como PAX5, Mum-1, CD138 y BCL-6 y negatividad a CD45. Adicionalmente un 20-30% de pacientes con LHc expresan el genoma del VEB integrado en CRS (LHc EBER positivo). Algunos casos pueden expresar un patrón heterogéneo CD20 positivo. (Hernández, 2019)

4.5.1.1. Linfoma de Hodgkin con Esclerosis Nodular

Es el tipo de enfermedad de Hodgkin más común en países desarrollados. Es más común en adolescentes y adultos jóvenes, aunque puede presentarse en personas de cualquier edad. (Alteri & Kalidas, 2018)



Se caracteriza por la presencia de tejido fibroso, visible al microscopio, entre las células de Hodgkin. Este tejido cicatriza y a veces puede haber anomalías persistentes después del tratamiento, tales como pequeños bultos. Estas anomalías pueden ser benignas, formadas por tejido cicatricial (también llamado “fibrosis residual”) que permanece después de que se han eliminado las células de la enfermedad. Esta forma de HL clásico tiene altas tasas de curación. (DeGennaro, Louis J, 2014)

Figura 1. Linfoma de Hodgkin clásico tipo Esclerosis Nodular. Células lacunares.

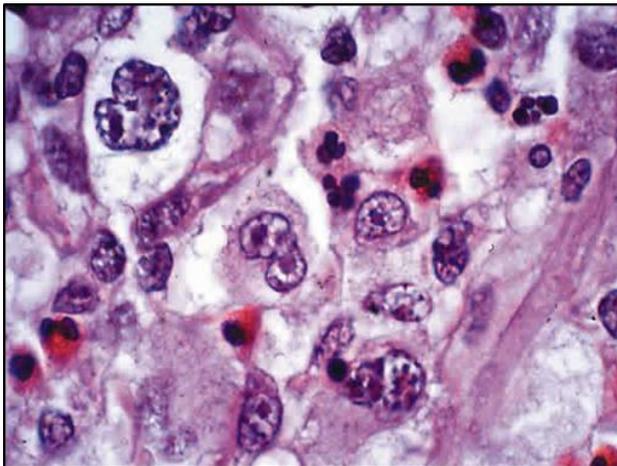
La esclerosis nodular es el subtipo más frecuente de LH (60-80% de los casos). La afectación mediastínica y supradiafragmática son las localizaciones más frecuentes.

En la esclerosis nodular se observa un patrón parcialmente nodular debido a la presencia de bandas fibrosas junto a áreas difusas. La célula característica es la variante lacunar de la célula RS. (Bellas, 2004)

Estas células tienen un núcleo multilobulado, con nucléolos pequeños y abundante citoplasma pálido que se retrae en el tejido fijado en formol y produce un espacio vacío «una laguna». Las células lacunares suelen ser abundantes, se observan también células RS, pero éstas suelen ser escasas. El componente no neoplásico contiene linfocitos, histiocitos, plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos. Es frecuente la presencia de necrosis siendo más numerosas las células neoplásicas alrededor de los focos necróticos.(Provencio, 2017)

El linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular es más frecuente en adultos jóvenes, en especial las mujeres. Además de las células de Reed-Sternberg, hay franjas de tejido conectivo (llamadas fibrosis) que se encuentran en el ganglio linfático. La presencia de estas franjas puede ayudar a diagnosticar este tipo de linfoma de Hodgkin. Este tipo de linfoma a menudo afecta los ganglios linfáticos en la parte central del pecho, denominada mediastino.(Schapira, Lidia, 2019)

4.5.1.2. Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta.



Se observa principalmente en personas con infección por el VIH. Puede originarse en cualquier ganglio linfático, aunque ocurre con más frecuencia en la mitad superior del cuerpo.(Alteri & Kalidas, 2018)

Es un subtipo un poco más agresivo, aunque es igual de curable que el subtipo de esclerosis nodular de HL.(DeGennaro, Louis J, 2014)

Figura 2. Linfoma de Hodgkin clásico (LHc). Célula de Reed-Sternberg

La celularidad mixta constituye el 15-30% de los casos de LH, aparece a cualquier edad. La afectación del mediastino es poco frecuente y sin embargo la afectación del bazo y de los ganglios abdominales es más común.(Bellas, 2004)

En el LH celularidad mixta el infiltrado es difuso, las células neoplásicas son del tipo RS clásico. Estas células son bi o multinucleadas con nucléolos grandes, eosinófilos que semejan inclusiones virales. (Provencio, 2017)

El infiltrado contiene linfocitos T, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos y plasmáticas. Tanto la EN como la CM pueden afectar focalmente a las áreas interfoliculares de los ganglios linfáticos y se pueden acompañar de hiperplasia folicular con cambios involutivos que simulan enfermedad de Castleman.(Bellas, 2004).

4.5.1.3. Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos.

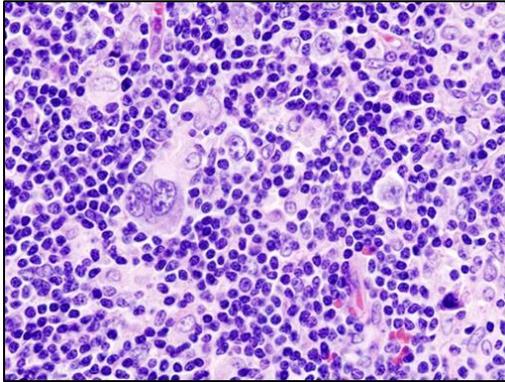


Figura 3. Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos.
Células de tipo clásico o lacunar, con abundantes linfocitos.

Este subtipo no es común. Por lo general, se presenta en la mitad superior del cuerpo, y rara vez se encuentra en más de unos cuantos ganglios linfáticos. (Alteri & Kalidas, 2018)

Este subtipo es similar al subtipo de predominio linfocítico nodular cuando se examina al microscopio, pero tiene más características clínicas en común con el HL clásico. (DeGennaro, Louis J, 2014)

En el LH rico en linfocitos las células neoplásicas son de tipo clásico o lacunar y el componente no neoplásico está constituido mayoritariamente por linfocitos. Un porcentaje pequeño de estos casos puede tener un patrón de crecimiento vagamente nodular, con centros germinales en los nódulos y células neoplásicas en el manto de los folículos y en las áreas ínter foliculares. (Bellas, 2004)

Estos casos, deben diferenciarse del LHPLN para lo cual es necesario el estudio inmunofenotípico. Este tipo constituye aproximadamente el 6% de los casos de LH con una mayor incidencia en varones de edad media. (Bellas, 2004)

4.5.1.4. Linfoma de Hodgkin con depleción linfocitaria.

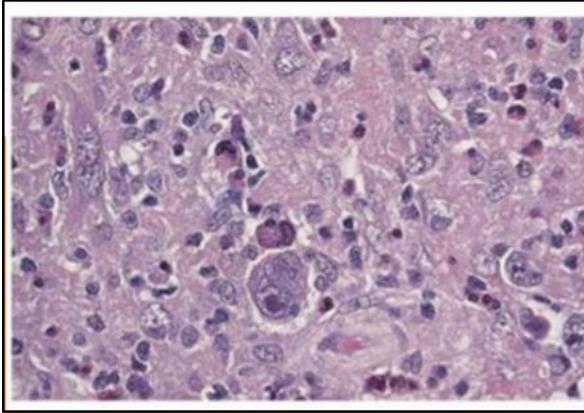


Figura 4. Linfoma de Hodgkin con depleción linfocitaria que muestra células de Hodgkin en un fondo paucicelular de material eosinofílico amorfo.

Este subtipo se presenta en alrededor del 4% de los pacientes, casi siempre en pacientes mayores, así como en aquellos con infección por el VIH. Generalmente indica una enfermedad extendida con un pronóstico relativamente desfavorable, y tal vez se diagnostique de forma errónea como linfoma no Hodgkin.(DeGennaro, Louis J, 2014)

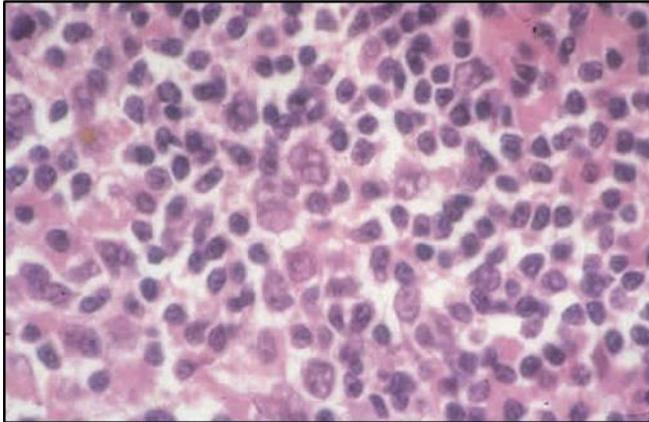
Es más agresivo que otros tipos de linfoma de Hodgkin y es probable que se encuentre en etapa avanzada al

momento de detectarlo. Es muy probable que afecte a los ganglios linfáticos del abdomen, el bazo, el hígado y la médula ósea.(Alteri & Kalidas, 2018)

Se presenta con linfadenopatía abdominal, hepatoesplenomegalia y afectación de la médula ósea. Tiene patrón difuso y las células neoplásicas son numerosas y de aspecto sarcomatoso siendo el infiltrado no neoplásico muy escaso.(Bellás, 2004).

En el LH tipo depleción linfocitaria, las células neoplásicas son numerosas y de aspecto sarcomatoso siendo el infiltrado no neoplásico muy escaso. Las células neoplásicas del LH clásico en la mayoría de los casos expresan CD 30 y CD15 siendo negativas para CD45. La frecuencia con la que se detecta la expresión de CD15 es diferente en las distintas series probablemente debido a variaciones técnicas. Las HRS de todos los tipos de LH clásico expresan fuertemente el antígeno CD30, pero no es un antígeno específico de LH.(Provencio, 2017)

4.5.2. Linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular.



La variante de LH predominio linfocítico nodular (LHPLN) pertenece a otra categoría y representa aproximadamente un 5% de los LH. El linfoma de Hodgkin clásico (cHL) representa más de 9 de 10 casos de linfoma de Hodgkin en los países desarrollados. (Hernández, 2019)

Figura 5. Linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN). Célula acompañada de infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos.

El linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPNL) es muy infrecuente, ya que representa sólo el 5% de los casos de LH; tiene un curso clínico y evolución muy diferente de este último y sus células características son las llamadas células en palomitas de maíz (pop corn cells), debido a su núcleo polilobulado, y no expresan CD30 (CD30-negativo) pero sí CD20 y CD45, mientras que las células de la forma clásica (LHc) son negativas para estas últimas en el 60-80% de los casos.(Cuéllar, 2018)

El linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular (NLPHL) representa alrededor del 5% de los casos. Las células cancerosas en el NLPHL son grandes, llamadas células popcorn (ya que lucen como palomitas de maíz), las cuales son variantes de las células *Reed-Sternberg*. También es posible que a estas células le llamen células linfocíticas e histiocíticas (L & H). Por lo general, el NLPHL se origina en los ganglios linfáticos en el cuello y debajo del brazo. Puede presentarse en personas de cualquier edad, y es más común en los hombres que en las mujeres. Este tipo de linfoma de Hodgkin suele crecer más rápidamente y el tratamiento es diferente al que se emplea para los tipos clásicos.(Alteri & Kalidas, 2018)

El LHPLN se parece a los otros tipos de LH en la especial composición celular, con una minoría de células neoplásicas sobre un fondo constituido por células inflamatorias benignas, difiere del

LH clásico por su morfología, sus características inmunofenotípicas y por sus manifestaciones clínicas. El LHPLN en la actualidad se define por tener un patrón de crecimiento nodular que ocupa al menos el 30% del ganglio afecto con o sin áreas difusas. La variante de célula RS que lo define, se caracteriza por poseer un núcleo vesicular polilobulado con nucléolos pequeños generalmente periféricos sin halo perinucleolar. Estas células se denominan células L-H o células en «palomita de maíz». El fondo inflamatorio está constituido predominantemente por linfocitos acompañados de acúmulos de histiocitos mientras que las plasmáticas, los eosinófilos y neutrófilos generalmente no están presentes en el infiltrado, así como tampoco las células HRS de tipo clásico.(Provencio, 2017)

El linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico se considera una entidad clínico-patológica diferente de la enfermedad clásica, originada de linfocitos B. El inmunofenotipo típico de esta variedad es CD15-, CD20 +, CD30 -, CD45 +, mientras que para la forma clásica es CD15 +, CD20 -, CD30 +, CD45 -. Los pacientes con la variedad predominio linfocítico nodular tienen en sentido general un estadio más localizado, supervivencia más prolongada y menos fallos terapéuticos. (Carnot, 2002)

Ocasionalmente se observa esclerosis similar a la de la EN. El LHPLN constituye el 5% de los casos de LH. Típicamente afecta a pacientes generalmente varones, entre los 25-45 años de edad y suele afectar a ganglios periféricos respetando el mediastino. El 80% de los pacientes están en estadios iniciales en el momento del diagnóstico y el 90% de los pacientes hacen remisiones completas después del tratamiento. Las recaídas aparecen con igual frecuencia que en el LH clásico, pero las recaídas tardías y múltiples son más frecuentes que en los otros tipos de LH aunque suelen ser recaídas ganglionares aisladas que no se asocian con menor supervivencia. Los pacientes con LHPLN tienen un riesgo mayor de desarrollar LNH que los pacientes con otros tipos de LH. En las diferentes series se describe que entre un 2% y un 2,5% de pacientes con LHPLN desarrollan un LNH de células B.(Bellas, 2004).

Tipos de Linfoma de Hodgkin				
	Esclerosis nodular (EN)	Celularidad mixta (CM)	Rico en linfocitos (RL)	Depleción linfocítica (DL)
Linfoma de Hodgkin clásico	Es el subtipo más frecuente de LH (60-80% de los casos). Más común en adolescentes y adultos jóvenes. Presenta tejido fibroso, visible al microscopio, entre las células de Hodgkin.	Constituye el 15-30% de los casos de LH, Se observa principalmente en personas con infección por el VIH y aparece a cualquier edad. Presenta infiltrado difuso, células neoplásicas del tipo RS clásico bi o multinucleadas con nucléolos grandes, eosinófilos que semejan inclusiones virales.	Constituye aproximadamente el 6% de los casos de LH con mayor incidencia en varones de edad media. Presenta células neoplásicas tipo clásico o lacunar y componente no neoplásico, mayoritariamente por linfocitos,	Se presenta en el 4% de los pacientes, casi siempre en pacientes mayores, así como en aquellos con infección por el VIH. Las células neoplásicas son numerosas y de aspecto sarcomatoso con infiltrado no neoplásico muy escaso.
Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico.	Representa alrededor del 5% de los casos de LH. Típicamente afecta a pacientes generalmente varones, entre los 25-45 años de edad y presenta células cancerosas grandes, llamadas células popcorn o células palomitas de maíz.			

Tabla 1. Tipos de Linfoma de Hodgkin

NOTA: Información tomada de Bellas, 2004.

4.6. Epidemiología.

Quintero y Ramírez, 2007 en su estudio encontraron que la enfermedad de Hodgkin se presentó más en personas jóvenes, en su mayoría proveniente del área urbana con manifestaciones clínicas tales como fiebre, fatiga, pérdida de peso y sudoración nocturna. Las variedades histológicas más frecuentes en la población estudiada fueron la celularidad mixta y predominio linfocítico, las cuales se presentan más en personas jóvenes, del sexo masculino y con adenopatía cervical. (Quintero & Ramirez, 2007)

Manzanares y Baltodano, en su estudio sobre el comportamiento de linfomas en pacientes ingresados en el hospital Roberto Calderón Gutiérrez demostraron que según su población estudiada el sexo más afectado fue el femenino, las edades más afectadas estuvieron en el rango de 25 a 45 años para el sexo femenino y 28 a 62 años para el sexo masculino, el grado intermedio de malignidad fue el más frecuente y dentro de ellos el difuso Mixto, la localización más frecuente fue la linfática, principalmente la cadena cervical, seguido de la retroperitoneal y solamente se presentaron 4 casos y la sintomatología B se presentó en el 97%. En el 88.8% presentó plaquetopenia en el 29%, elevación de LDH en el 33% y médula ósea en el 8.2%. (Manzanares & Baltodano, 2000)

Estudios realizados en Costa Rica, han demostrado que, por lo general, se diagnostica cuando la persona tiene entre 20 y 40 años de edad. Según, datos de la Sociedad Americana contra el Cáncer, por cada 100,000 mujeres con cáncer, 94 son diagnosticadas con linfoma de Hodgkin y por cada 100,000 hombres, 124 lo padecen. (Aguilar, 2018)

Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer y el noveno en cuanto a mortalidad, representando un 3% del total de las muertes por cáncer.

En México, el 17 por ciento de quienes padecen linfoma, tienen la variante de Hodgkin. Del total, el 42 % son mujeres y 58%, hombres. (Revista: El popular, 2019)

En los Estados Unidos, en el 2019 se estimó un diagnóstico de linfoma de Hodgkin a 8,110 personas (4,570 hombres y 3,540 mujeres), con una tasa de supervivencia que ha aumentado desde

1975 gracias a las mejoras en los tratamientos; Desde 2007 a 2016, la tasa de muerte disminuyó un 4 % por año. La tasa de supervivencia a 5 años para todas las personas con linfoma de Hodgkin es del 87 %. Para el estadio I es del 92 %, para el estadio II es del 93 %, para el estadio III, la tasa es del 83 % y para el estadio IV, es casi del 73 %. (Cáncer.net, 2019)

El linfoma de Hodgkin representa aproximadamente el 20-25% de todos los linfomas. En los países occidentales sólo el 10% de los casos tiene lugar en personas menores de 15 años o en mayores de 70 años. Tiene dos picos de incidencia; el primero de ellos en pacientes entre 15 y 35 años de edad y el segundo en pacientes a partir de los 55 años de edad. El primer pico es más frecuente en mujeres y el segundo, en varones. Es una enfermedad poco frecuente en niños, representa aproximadamente el 5% de los cánceres infantiles. Globalmente, la enfermedad es algo más frecuente en hombres que en mujeres y no parece existir una clara asociación de factores familiares y socioeconómicos con la aparición de la enfermedad, aunque en el caso de los adolescentes en países occidentales, la enfermedad afecta más frecuentemente a individuos que pertenecen a familias de mayor nivel socioeconómico. (Cuéllar, 2018)

En Argentina, los datos más recientes respecto de la incidencia y prevalencia del Linfoma datan de 2012. Para el linfoma de Hodgkin, se estiman alrededor de 600 casos nuevos por año, no existiendo diferencias entre varones y mujeres. La mortalidad para ambos sexos por estas patologías es de alrededor de 1700 personas/año. (Revista: El patagónico, 2012)

En Chile, para el año 2019, la incidencia es de 0,52 x 100.000 habitantes. El tratamiento actual logra tasas de sobrevida entre 90-96% en etapas localizadas y 80-95% en etapas avanzadas. (SciELO, 2019)

Un estudio de los datos y estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos en el periodo 2012-2014 detalla que, entre niños y adolescentes, el mayor riesgo de desarrollar linfoma es durante las edades de 10 a 19 años. Las tasas de incidencia de linfoma entre niños (de 0 a 14 años) son las mismas para los hispanos que para los blancos no hispanos, mientras que entre los adolescentes (edades de 15 a 19 años), las tasas de incidencia en los hispanos son 35% menores para el linfoma de Hodgkin. (Sociedad Americana contra el cáncer, 2012)

El linfoma de Hodgkin tiene una incidencia en el mundo aproximadamente de 3/100,000 y en Cuba se diagnostican unos 180 casos anuales. Se presenta fundamentalmente en individuos jóvenes (mayor pico de incidencia entre los 20 y 30 años de edad) y tiene posibilidades de cura (con un tratamiento adecuado) en el 75-80 % de los casos. (Carnot, 2002)

Hasta fechas muy recientes, el linfoma de Hodgkin estadio inicial sin factores de mal pronóstico se trataba con radioterapia externa, sin quimioterapia. Sin embargo, debido a la alta incidencia de recaídas, cerca del 30% y de efectos secundarios tardíos por la radioterapia, junto con la exitosa experiencia de curso breve de quimioterapia y radioterapia en campo afecto y con menor dosis, todo ello ha hecho que actualmente ese sea el tratamiento estándar en esta situación. Se suelen aplicar una estrategia entre dos a cuatro ciclos de ABVD (clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin), sulfato de bleomicina, sulfato de vinblastina y dacarbazina) y radioterapia de campo afecto no más de 20-30 Gray (Gy). Con ello se obtienen supervivencias extraordinarias de cerca del 95% a 10 años, sin significativos efectos secundarios. (Provencio, 2017)

La tasa de supervivencia a 5 años para todas las personas con linfoma de Hodgkin es del 87 %. La tasa de supervivencia a 5 años para el estadio I es del 92 %. La tasa de supervivencia a 5 años para las personas con linfoma de Hodgkin en estadio II es del 93 %. Aproximadamente el 40 % de las personas recibe el diagnóstico en este estadio. Para el estadio III, la tasa de supervivencia a 5 años es del 83 % y para el estadio IV, es casi del 73 %.

Resulta importante recordar que las estadísticas de las tasas de supervivencia en el caso de las personas con linfoma de Hodgkin son una estimación. La estimación se basa en los datos anuales de una gran cantidad de personas que tienen este tipo de cáncer en los Estados Unidos. Además, los expertos calculan las estadísticas de supervivencia cada 5 años. En consecuencia, la estimación quizás no muestre los resultados de un mejor diagnóstico o tratamiento disponible durante menos de 5 años. Ciertos factores, tales como la etapa (estadio) del linfoma de Hodgkin y la edad de la persona afectan a estas tasas. (Schapira, Lidia, 2019)

Los investigadores consideran importante para el país que los estudiantes realicen estudios anuales para aumentar el conocimiento de la enfermedad, que permitan conocer la incidencia del Linfoma de Hodgkin en la población nicaragüense, que el personal médico fortalezca los conocimientos sobre la enfermedad, para dar una respuesta óptima al cuidado y tratamiento de los pacientes a como se ha venido dando, así como por parte del Ministerio de salud en las unidades donde se atienden estos casos, impulsar campañas informativas, acerca de la enfermedad, que despierten interés en la población y en los profesionales de la salud para realizar estudios más detallados acerca de la misma.

4.7. Fisiopatología.

El linfoma se forma a partir de un linfocito que se encuentra en proceso de maduración/activación en el ganglio linfático; dicho linfocito sufre una mutación en los genes que regulan su capacidad para producir anticuerpos, transformándose en una célula incapaz de llevar a cabo su función fisiológica por lo que habitualmente experimenta un proceso de apoptosis (muerte celular programada). Sin embargo, algunas mutaciones determinan la aparición de resistencia frente a los mecanismos apoptóticos naturales que eliminan las células que acumulan múltiples deficiencias, mientras otras mutaciones permiten escapar al control de las células encargadas de la vigilancia inmunológica y proliferar de forma incontrolada. (Cuéllar, 2018)

Desde el punto de vista histopatológico está caracterizada por la presencia de un pequeño número de células tumorales (generalmente < 1 %), nombradas células de Reed-Sternberg (CRS) y células de Hodgkin (CH), acompañadas de un importante infiltrado celular inflamatorio polimorfo compuesto de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos; con un grado variable de fibrosis y borramiento de la arquitectura ganglionar normal. (Carnot, 2002)

Las células de Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin clásico presentan reordenamiento para inmunoglobulinas en la región variable características de los linfocitos B. Se piensa que las células de Reed-Sternberg derivan del centro germinal de los linfocitos B, puesto que el proceso de reordenamiento de inmunoglobulinas se restringe al centro germinal. Mediante estudios de biología molecular, se ha conocido igualmente que las células LH derivan del centro germinal

transformado, y en este caso, las células conservan un inmunofenotipo de célula B madura, y por ello, por ejemplo, expresa CD 20. A pesar de originarse en células B, las células de H/RS son incapaces de sintetizar inmunoglobulinas. (Provencio, 2017)

El linfoma de Hodgkin Clásico (LHc) es una neoplasia clonal de células B del centro germinal o post-centrogerminal, caracterizada por una baja proporción de células neoplásicas, célula de Hodgkin y Reed-Sternberg (CRS), que representan un 1-2% de la celularidad total, mientras que el resto de la celularidad está constituido por un infiltrado inflamatorio del microambiente tumoral de tipo reactivo y policlonal (histiocitos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y linfocitos T).(Hernández, 2019)

Una mutación provoca una gran cantidad de linfocitos anormales de tamaño significativo que se acumulan en el sistema linfático, donde desplazan a las células sanas y causan los signos y síntomas del linfoma de Hodgkin.(Mayo Clinic, 2019)

El genoma del virus del Epstein Barr se encuentra en las células de HRS en un 25-50% de los casos en los países desarrollados. Todas las células de un paciente se infectan por la misma cepa del virus y, en caso de recaída, se aísla la misma cepa de VEB. Las células infectadas expresan los antígenos del VEB según el patrón de infección latente tipo II, es decir, expresan la proteína latente de membrana (LMP) tipo 1 y 2A y el antígeno nuclear 1; pero no expresan el antígeno nuclear 2, el antígeno del cápside ni el antígeno precoz. La expresión de la LMP tipo 1 varía según los subtipos histológicos, desde prácticamente un 100% en el LH clásico con depleción linfocítica asociado a infección por VIH, hasta casi nula en los casos de LH nodular con predominio linfocítico. (Sánchez, 2012)

Se han realizado estudios en pacientes con linfoma de Hodgkin, como el de Figueredo, Susy (en el año 2014 en la ciudad de Asunción, Paraguay) demostrando concentraciones elevadas de anticuerpos frente al virus de Epstein-Barr.

El VEB infecta a los linfocitos B, ingresando a su interior mediante la glicoproteína de membrana CD21. Una vez internalizado, el genoma lineal del virus se circulariza para formar un episoma en

el núcleo celular de los linfocitos B, de manera que quedan inmortalizados tras su infección latente y pueden proliferar indefinidamente en cultivos celulares. Este virus no es en sí oncogénico, pero actúa como un mitógeno en las células B, lo cual favorece la adquisición de translocaciones que favorecen el crecimiento de la célula afectada y la aparición de otras mutaciones que tienen como consecuencia la pérdida del control del ciclo celular normal, promoviendo el proceso neoplásico linfomatoso. (Figueredo, 2014)

Las LMPs son proteínas virales con capacidad transformante. Este hecho soporta que el VEB en el LH no deba ser un mero pasajero, pudiendo ser un factor patogénico al menos en el 50% de casos. La LMP-1 simula un receptor CD40 activado constitutivamente que aumenta la actividad de la familia de los factores de transcripción NF- κ B. La LMP-2 tiene capacidad de bloquear la expresión del receptor de la célula B y por lo tanto actúa como un gen antiapoptótico (permite que la célula no sea reconocida). Además LMP-2 también activa la familia NF- κ B. Mediante la expresión de estas proteínas, el VEB permite que las HRS sobrevivan en el centro germinal y favorece la expresión de NF κ B que consecutivamente provoca la expresión de genes proliferativos y antiapoptóticos. (Bellas, 2004)

Otro estudio, realizado por Quijano, Saavedra, Fiorentino, y Bravo, en Colombia durante el 2004 demostró la detección de LMP-1 en la célula tumoral de Reed-Sternberg con un patrón difuso y granular en el citoplasma y paranuclear y un alto porcentaje de detección de virus de Epstein-Barr en pacientes con Linfoma, encontrando que el virus en estos casos puede establecer un mayor número de ciclos líticos y se pueden generar altos títulos virales que aumentarían el riesgo de inmortalización de linfocitos en ganglios linfáticos y, así mismo, el riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin. (Quijano, Saavedra, Fiorentino, & Bravo, 2004)

Las células de Reed-Sternberg expresan las proteínas codificadas por los genes LMP-1, LMP2a y EBNA-1, patrón de expresión característico de la infección viral latente.

La importancia del gen LMP-1 se debe a que simula un receptor CD40 activado constitutivamente que aumenta a su vez la actividad de la familia de los factores de transcripción por la vía NF- κ B. La LMP-2 bloquea la expresión del receptor de la célula B y por tanto, actúa como un gen

antiapoptótico, además de activar a la familia NF-kB. Con esto, el virus Epstein-Barr permite que las células de Reed-Sternberg sobrevivan en el centro germinal y favorece la expresión de NFkB, que consecutivamente provoca la expresión de genes proproliferativos y antiapoptóticos. (Pérez-Zúñiga & colaboradores, 2019)

4.8. Diagnóstico

El diagnóstico de la EH es histopatológico; se basa en el reconocimiento, en las muestras de tejidos, de las células de Reed-Sternberg (CRS) y/o células de Hodgkin (CH) en un fondo (background) celular apropiado y siempre requiere una biopsia quirúrgica adecuada, generalmente de los ganglios de mayor tamaño, y si es posible un ganglio completo. Los ganglios inguinales, debido a la frecuente inflamación de esa zona, no deben ser biopsiados si hay otras adenopatías sospechosas en otras áreas ganglionares periféricas. (Carnot, 2002)

El diagnóstico de enfermedad de Hodgkin sólo debería hacerse con rotundidad cuando se hallan células de Reed-Sternberg típicas. Incluso en la variedad esclerosis nodular, en la que el hallazgo de células lacunares dentro de un contexto típico puede ser ya suficiente criterio diagnóstico, continúa siendo idónea tal exigencia. En cambio, y una vez establecido el diagnóstico, cuando se trata de precisar la extensión de la enfermedad a otros órganos, ya no se requiere la presencia obligada de células de Reed-Sternberg y puede bastar el hallazgo de otros criterios cito o histológicos suficientemente expresivos para admitir la nueva localización. (Lozano, 2002)

El diagnóstico diferencial del LH comprende cualquier clase de adenopatía, sean malignas o de otra etiología. Las causas de infiltración maligna adenopática son los linfomas no Hodgkin (LNH), las leucemias y las metástasis de cualquier tumor. Las causas de aumento de tamaño de las adenopatías no malignas incluyen enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico) o infecciosas (VEB, toxoplasma, micobacterias, Bartonella). La presencia de signos o síntomas acompañantes permitirá diferenciar algunas de estas entidades. Una adenopatía supraclavicular o latero-cervical baja siempre es sospechosa de neoplasia y el proceso diagnóstico debe acelerarse.

El diagnóstico diferencial de la masa mediastínica dependerá de la forma y localización; por ejemplo, en el mediastino anterior, la hiperplasia tímica persiste hasta los 10 años de edad.(Sánchez, 2012)

Historia clínica completa con énfasis en el tiempo de evolución, la presencia de síntomas y la definición del estado funcional. En el historial de los pacientes se debe de determinar si hay síntomas como fatiga, prurito, intolerancia al alcohol y adenomegalia u organomegalia (hepática o esplénica). (Pérez-Zúñiga & colaboradores, 2019)

Examen físico con énfasis en la descripción y medición de las adenopatías o masas palpables y la medición del bazo e hígado y la exploración del anillo de Waldeyer.(Manzanares & Baltodano, 2000)

Se deben recoger datos sobre síntomas previos, infecciones pasadas, vacunaciones y antecedentes familiares de cáncer o inmunodeficiencias. El examen físico debe incluir la valoración del estado general, peso y talla, cambios en la piel, presencia de adenopatías, anotando su localización y tamaño. Visceromegalias, signos de compresión de vena cava superior o dificultad respiratoria. La exploración cardiorrespiratoria y del anillo de Waldeyer es muy importante.(Sánchez, 2012)

En los estudios de laboratorio se pueden encontrar con frecuencia diversas alteraciones como son eritrosedimentación elevada e incremento de otros reactantes de la fase aguda, anemia, leucocitosis, linfopenia, eosinofilia, trombocitosis, incremento de la fosfatasa alcalina leucocitaria, etc.; pero ninguno es característico de la entidad.(Carnot, 2002)

Los exámenes complementarios incluirán una analítica básica y una radiografía de tórax. Aunque la velocidad de sedimentación globular, la cupremia, los receptores solubles de IL y otros marcadores sanguíneos se relacionan con la agresividad de la enfermedad, tienen relativamente poco valor comparados con la presencia de síntomas B y el estadio de la enfermedad.(Sánchez, 2012)

Los **exámenes de laboratorio de rutina** deben incluir:

Estudios hematológicos: hemograma, eritrosedimentación, biopsia de médula ósea, coagulograma y fibrinógeno. En los casos de linfoma hay una moderada elevación de la VSG, moderada leucocitosis con neutrofilia y/o eosinofilia, anemia de enfermedad crónica, 5% presenta anemia hemolítica autoinmune.

Química sanguínea: Glicemia, creatinina, uratos, albúmina, bilirrubina, calcio, fósforo, TGP, TGO, FAS, LDH, GGT, cobre y electroforesis de proteínas.

LDH y B-2 microglobulina están aumentadas, invasión al hígado alteran las enzimas, aumento de la fosfatasa alcalina puede indicar invasión ósea.

Serología: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Hepatitis A, B, C, citomegalovirus, virus Epstein Barr. (Manzanares & Baltodano, 2000)

Biopsias

Biopsia de la médula ósea: No es necesario tomarla en pacientes jóvenes con enfermedad en estadio clínico I o II sin síntomas B.

La MO se valorará mediante biopsia mejor que aspirado, pero solamente en aquellos casos con síntomas B o estadios III y IV. En los estadios I y IIA, la posibilidad de afectación es tan baja que no es necesario el examen. (Sánchez, 2012)

Biopsia por aguja fina: hace el diagnóstico cuando presenta células de Reed Sternberg, sino que requiere la confirmación histológica extrayendo un ganglio.

Para el diagnóstico, la PAAF (Punción por aguja fina) no es suficiente dado que la escasez de células malignas aumenta las probabilidades de que el material obtenido resulte falsamente negativo. La biopsia de una adenopatía completa facilitará el trabajo del patólogo, que debe diferenciar con certeza el LH clásico del LH nodular de predominio linfocítico, puesto que el tratamiento es distinto. Para la biopsia, se debe escoger la adenopatía más accesible. En caso de masa mediastínica voluminosa acompañada de síntomas de compromiso respiratorio o cardiovascular, se debe posponer la biopsia. Se recomienda iniciar tratamiento empírico con corticoides hasta poder llevar a cabo una sedación con seguridad. (Sánchez, 2012)

Estudios radiológicos básicos:

Radiografía de tórax postero anterior y lateral.

TAC de tórax cuando se detectan alteraciones en la radiografía de tórax.

Se continúa necesitando una TAC torácica con contraste, porque los tiempos de exposición de la RM son todavía demasiado prolongados para obviar los movimientos respiratorios.(Sánchez, 2012)

TAC o ultrasonido de abdomen: Midiendo el tamaño tumoral.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (*TC*) es un procedimiento radiológico que produce imágenes transversales detalladas del cuerpo. Contrario a una radiografía regular, las TC pueden mostrar el detalle en tejidos blandos (tal como órganos internos). Este estudio puede ayudar a indicar si cualquiera de sus ganglios linfáticos u órganos están agrandados. La tomografía es útil para detectar la enfermedad de Hodgkin en el tórax, el abdomen, la pelvis y el cuello.(InfoCáncer México, 2019)

Gammagrafía con galio: Es especialmente útil cuando hay controversia en los estudios radiológicos. También es útil en el seguimiento de la enfermedad, en cuyo caso un estudio inicial permitirá la comparación al evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución. (Calderón, Alexandra, 2014)

La gammagrafía con Galio ha quedado relegada por el PET, que permite un examen global del organismo del paciente, proporcionando datos sobre la actividad metabólica de cada región afecta. Estos datos permiten, desde dirigir la biopsia a las adenopatías más afectadas, hasta clasificar mejor el estadio del paciente y, recientemente, valorar la respuesta precoz al tratamiento y obviar, en los casos con buena respuesta, la radioterapia (RT).(Sánchez, 2012)

Tomografía por emisión de positrones (TEP): Los estudios de imagen de los linfomas están sufriendo una pequeña revolución en la actualidad. Los estudios clásicos, como son la radiología simple, la TAC o la RM, están siendo complementados o incluso sustituidos por estudios funcionales, como son la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o las técnicas especiales de RM.(Sánchez, 2012)

Se usa para encontrar el linfoma de Hodgkin que se ha diseminado. Se inyecta una pequeña cantidad de azúcar radiactivo. Una máquina hace imágenes computarizadas de células del cuerpo que hayan absorbido el azúcar radiactivo. Puesto que las células de linfoma absorben azúcar con más rapidez que las células normales, las zonas con células de linfoma se ven más brillantes en las imágenes.(Instituto Nacional del Cáncer, 2014)

Los estudios PET/CT se usan comúnmente para ayudar a los médicos a determinar la etapa del linfoma de Hodgkin y a decidir cuánto tratamiento se necesita administrar. Los médicos también están estudiando si los estudios PET/CT realizados durante el tratamiento pueden ayudar a decidir si se necesita más o menos tratamiento. (Rueda, 2020)

Imágenes por resonancia magnética:

Las imágenes por resonancia magnética (*RM*) se usan pocas veces en los casos de enfermedad de Hodgkin, pero, se orienta si hay sospecha de propagación a la medula espinal o el cerebro, la RM es muy útil para estudiar estas áreas.

Al igual que la tomografía computarizada (TC), las RM proveen imágenes detalladas de los tejidos blandos del cuerpo. Sin embargo, la RM utiliza ondas de radio e imanes potentes en lugar de rayos X. La energía de las ondas de radio es absorbida por el cuerpo y luego liberada en un patrón formado por el tipo de tejido del cuerpo y por ciertas enfermedades.(InfoCáncer México, 2019)

Se recomienda realizar **estudios de inmunohistoquímica** con CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, CD79a, BCL6, PAX-5 y mutación en 9p24.1(Revista hematológica de México, 2019)

La mayor parte de las veces, las células del linfoma de Hodgkin clásico expresan CD15+, CD30+, con negatividad para CD45. En 90% de los casos se expresa PAX-5. En algunos casos se detecta expresión débil de diferentes antígenos de linaje B, como CD20 y CD79a. Además, es característica en linfoma de Hodgkin clásico la ausencia de expresión de los factores de transcripción OCT-2 y BOB-1. La ausencia de expresión de CD30 y CD15 o la expresión de CD20 intensa en las células neoplásicas obliga a reconsiderar el diagnóstico, debe descartarse un LHPLN o un linfoma B de células grandes tipo rico en células T. La expresión de antígenos de estirpe T en la HRS es inusual, por lo que su existencia hace necesario un estudio molecular del gen TCR para descartar un linfoma T, aunque existe linfoma de Hodgkin clásico con expresión aberrante de células T. Cerca de la mitad de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico expresa la proteína latente de membrana (LMP-1) codificada por el virus de Epstein-Barr. (Pérez-Zúñiga & colaboradores, 2019)

Por inmunohistoquímica la definición diagnóstica del linfoma de Hodgkin clásico es que las células de R-S sean positivas al CD30, al CD15 y negativas para el CD45 y el EMA, y en ocasiones positivas a marcadores B (vide-infra). Los linfocitos que rodean a estas células son linfocitos T (la mayoría son CD4+). La variedad predominio linfocítico nodular se considera hoy una entidad diferente al linfoma de Hodgkin clásico, que expresa fenotipo CD30-/+ , CD15-, antígenos B +, antígenos T -, EMA+ y Oct-2+. Lo más característico en el diagnóstico inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin clásico, es la expresión del CD30 y CD15. La expresión de CD30 es característica pero no exclusiva de las células de R-S y consiste en la positividad en la membrana y en la zona del aparato de Golgi.

Es característico que las células de R-S sean negativas al factor de transcripción Oct-2, lo que las distingue de las células de predominio linfocítico nodular (células LP), que son positivas (vide infra). Puede haber expresión de EMA en 5% de los casos de LHC, pero es débil y focal. La fascina (proteína asociada a la actina) es intensamente positiva en las células de RS y negativa en las células del linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular. (Lara & Ortiz, 2009)

Con la aplicación de los anticuerpos monoclonales se ha configurado un fenotipo inmunológico relativamente característico de las células de Reed-Sternberg. Las células de Reed-Sternberg típicas de la variedad CM y las equivalentes de las variedades EN y DL poseen un fenotipo propio de las células linfoides activadas con presencia de los antígenos CD30 (Ki-1), CD25 (IL-2), CDw70 (Ki-24), CD71 (receptor de transferrina) y HLA-DR. Es también muy positivo el marcador granulocítico CD15 (Leu M₁), mientras que es típicamente negativo el CD45 (antígeno leucocitario común). Con todo, y aunque raras veces, el CD45 puede ser positivo y el CD15 negativo. La presencia de células tumorales CD15 positivas es altamente sugestiva de enfermedad de Hodgkin. En un 20% de los casos el CD15 es negativo. En la célula de Reed-Sternberg pueden encontrarse marcadores B (CD19, CD20 o CD22), ocasionalmente marcadores T (CD2, CD3 o CD4) o ninguno de ellos. En la variedad PL y en concreto en su subtipo más frecuente, que es el nodular, las células de Reed-Sternberg llamadas «L» y «H» muestran un comportamiento atípico, al ser CD15 y CD30 negativas y CD20, CD45 y EMA (antígenos de la membrana epitelial, que suele ser negativo en las células de Reed-Sternberg típicas) positivos, en un fondo de predominio linfocítico B, distante del T que predomina en los otros tipos.(Lozano, 2002)

El marcador celular característico del LH nodular es el antígeno de superficie CD20. Ambos tipos de LH se caracterizan histológicamente por presentar acúmulos celulares formados en el 99% por células reactivas no malignas: linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas. El 1-2% restante son las células malignas que definen la enfermedad. En el caso del LH clásico, se denominan células de Hodgkin cuando son mononucleares, células de Reed-Sternberg cuando son multinucleares o, conjuntamente, células de Hodgkin Reed-Sternberg (HRS). Anticuerpos anti CD30 y anti CD15 marcan las células de Reed-Sternberg. En el caso del LH nodular de predominio linfocítico, las células malignas se denominan células histiocíticas y linfocíticas (HL), y presentan morfología que recuerda a las palomitas de maíz.(Sánchez J. , 2012)

4.9. Estadiaje o estadificación.

El diagnóstico se completa con el estudio de extensión de la enfermedad, que nos permitirá clasificarla según los estadios de Ann-Arbor modificados por Cotswolds. (Sánchez, 2012)

El diagnóstico favorece la decisión para la quimioterapia o la terapia, que se realiza basándose en el sistema de Ann Arbor, con una subdivisión para la existencia o ausencia de síntomas sistémicos (A, sin síntomas; B con síntomas), que se manifiestan como fiebre inexplicable ($> 38^{\circ}\text{C}$), diaforesis nocturna o pérdida de peso corporal ($> 10\%$) en los últimos seis meses de diagnóstico. Se clasifican, además, en tres grupos: etapa temprana favorable (estadio I-II sin factores desfavorables), etapa temprana desfavorable (estadio I-II con cualquier factor desfavorable) y etapa avanzada de la enfermedad (estadio III-IV). (Pérez-Zúñiga & colaboradores, 2019)

Después del diagnóstico, se determina el estadio para orientar el tratamiento. El sistema de estadificación de Ann Arbor empleado habitualmente incorpora síntomas, hallazgos del examen físico, resultados de los estudios de diagnóstico por imágenes, como TC de tórax, abdomen y pelvis, y pruebas funcionales con FDG-PET, y biopsia de médula ósea en casos selectos. No se requiere laparotomía para la estadificación. Las modificaciones de Cotswolds del sistema de estadificación de Ann Arbor incorporan las implicaciones pronósticas del volumen tumoral y las localizaciones de la enfermedad. El agregado de la letra A a cualquier estadio significa que no hay síntomas sistémicos. El agregado de la letra B significa que hay por lo menos un síntoma sistémico. La presencia de síntomas se correlaciona con la respuesta al tratamiento. La enfermedad voluminosa actualmente se define como > 7 cm según la medición con TC. (Witzig, 2018)

A continuación diferentes estadios:

Estadio I: Afección de una región ganglionar aislada (I) o afección localizada de un órgano o sitio extralinfático. (Carnot, 2002)

Estadio II Compromiso de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II); o compromiso localizado por contigüidad de una sola estructura nodal y región linfática del mismo lado del diafragma (II E).(Calderón, Alexandra, 2014)

Estadio III: Afección del abdomen limitada al abdomen superior, por encima de la vena renal con afección de ganglios pélvicos o paraaórticos.(Carnot, 2002)

Estadio IV Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extranodales con o sin afección linfática asociada.(Calderón, Alexandra, 2014)

Carnot, 2002, en su libro, cita las siguientes designaciones aplicables a cualquier estadio:

A: Ausencia de síntomas generales.

B: Presencia de síntomas generales (uno o más de los siguientes: pérdida de peso inexplicada de 10 % o más, en 6 meses previos al diagnóstico, sudación nocturna, fiebre inexplicada con temperatura mayor que 38 o C).

X: Enfermedad Bulky: ensanchamiento del mediastino mayor a un tercio del diámetro interno transversal del tórax a nivel de T5-T6 en una radiografía o una tumoración nodal de diámetro máximo > 10cm.

E: sitio extranodal único por contigüidad.

EC: estadio clínico.

EP: estadio patológico.

X: masa mediastinal mayor que un tercio del diámetro máximo del tórax o cualquier área ganglionar mayor que 10 cm.

Enfermedad temprana: incluye los estadios IA, IB, IIA Riesgo

Bajo: sin factores de riesgo

Alto: incluye la presencia de uno de los siguientes factores: Compromiso de tres o más sitios
Velocidad de eritrosedimentación elevada: >50 mm/hr sin síntomas B o > 30 mm/hr con síntomas B.

Compromiso extranodal: Enfermedad Bulky mediastinal

Enfermedad avanzada: Estadios IIB, III y IV

Se evalúan los siguientes factores:

- I. Edad mayor de 45 años
- II. Género masculino
- III. Estadio IV
- IV. Hemoglobina < 10.5 gr/dl
- V. Leucocitos > 15 000/m l
- VI. Linfocitos < 600 ó < 8%
- VII. Albúmina < 4.0 gr/dl

Riesgo Estándar: Dos o menos factores presentes

Alto Riesgo: Más de tres factores presentes.(Calderón, Alexandra, 2014)

4.10. Tratamiento para Linfoma de Hodgkin.

Actualmente, en Europa sobreviven más del 90% de los pacientes diagnosticados de LH mediante tratamientos combinados de quimioterapia (QT) y RT. Pero un porcentaje considerable de supervivientes presentan efectos secundarios a largo plazo, que pueden interferir con su calidad de vida. El objetivo de los protocolos actuales de tratamiento de LH es conseguir la curación por lo menos del mismo porcentaje de pacientes con menos efectos secundarios. (Sánchez J. , 2012)

Para iniciar el tratamiento del Linfoma de Hodgkin se debe tomar en cuenta el estadio clínico de la enfermedad y la definición de los grupos de riesgos, determinado de acuerdo a los diferentes grupos cooperativos.

La elección de la modalidad terapéutica es compleja y depende del estadio preciso de la enfermedad. Antes del tratamiento y cuando corresponda, debe proponerse a los hombres conservar espermatozoides en un banco de esperma, y las mujeres deben analizar opciones para preservar la fertilidad con sus oncólogos un especialista en fertilidad. Las opciones incluyen terapia hormonal para detener el ciclo en los ovarios y la crioconservación de ovocitos o embriones antes de la quimioterapia.(Witzig, 2018)

4.10.1. Tratamiento del Linfoma de Hodgkin en estadios precoces con buen pronóstico.

Hasta fechas muy recientes, el linfoma de Hodgkin estadio inicial sin factores de mal pronóstico se trataba con radioterapia externa, sin quimioterapia. Sin embargo, debido a la alta incidencia de recaídas, cerca del 30% y de efectos secundarios tardíos por la radioterapia, junto con la exitosa experiencia de curso breve de quimioterapia y radioterapia en campo afecto y con menor dosis, todo ello ha hecho que actualmente ese sea el tratamiento estándar en esta situación. Se suelen aplicar una estrategia entre dos a cuatro ciclos de ABVD y radioterapia de campo afecto no más de 20-30 Gy. Con ello se obtienen supervivencias extraordinarias de cerca del 95% a 10 años, sin significativos efectos secundarios.(Provencio, 2017)

Pacientes en estadios I y II.

Etapa I-II favorable. En la actualidad el tratamiento de primera línea es ABVD por tres ciclos con PET al final de tratamiento negativo; si en el PET se encuentra una escala de Deauville de 3 o 4 se recomienda un ciclo más de ABVD + radioterapia (RT) a 30 Gy. Existe también la opción de modalidad de terapia combinada ABVD 2 ciclos + radioterapia (20 Gy en el campo afectado). Otra opción es el régimen de Stanford V para evitar la toxicidad de la bleomicina en los pulmones.(Pérez-Zúñiga & colaboradores, 2019)

Los estadios I y II de la enfermedad de Hodgkin se tratan de forma efectiva únicamente con radioterapia; el pronóstico es algo peor cuando se acompañan de síntomas B, masas mediastínicas grandes y quizás extensión extraganglionar (IE o IIE]. (Universidad Nacional de Córdoba, 2011).

Tratamiento del linfoma de hodgkin con factores pronósticos desfavorables.

En general, se acepta que estos pacientes se encuentran en una situación de pronóstico intermedio. Se encuentra en debate qué estrategia es la mejor en estos pacientes. El tratamiento estándar es el ABVD al menos 4 ciclos y radioterapia de campo afecto con dosis de 20-30Gy. La duda de llegar o no a 6 ciclos de quimioterapia no está aclarada. Sí sabemos que hay un 5% de pacientes que progresan durante el tratamiento y un 15% que tendrán una recidiva precoz pero todavía no sabemos identificar a esos pacientes adecuadamente.(Provencio, 2017)

Etapa I-II desfavorable. En estos pacientes sin enfermedad voluminosa se recomienda ABVD por dos ciclos seguidos de PET; si resulta negativo se tratará con dos ciclos más seguidos de radioterapia (30 Gy) o cuatro ciclos más, con o sin radioterapia. En pacientes con escala de Deauville 3 o 4 se recomiendan cuatro ciclos más de ABVD seguidos de radioterapia, o cambiar con dos ciclos de BEACOPP escalado. También se cuenta con la opción del régimen de StandfordV por tres ciclos seguidos de radioterapia (30-36 Gy).(Pérez-Zúñiga & colaboradores, 2019)

Pacientes en estadios III y IV.

En estos pacientes, el ABVD es el tratamiento patrón de referencia en pacientes con IPS < 3, así como el BEACOPP en pacientes con IPS > 4 con edad menor a 60 años. (Pérez-Zúñiga & colaboradores, 2019)

Los pacientes en los estadios IIIB o IV deben ser tratados con quimioterapia.

Cuando se trata la enfermedad de Hodgkin con intención de curar, la radioterapia debe administrarse en un campo extenso, incluyendo todas las zonas afectadas y los ganglios linfáticos vecinos. Cuando la enfermedad es supradiaphragmática, el campo habitual será el «manto», que incluye los ganglios hiliares del pulmón, mediastínicos, infraclaviculares, supraclaviculares, cervicales y axilares. Se irradia también, en casos apropiados, el anillo de Waldeyer, el parénquima pulmonar vecino a las masas hiliares o mediastínicas y las estructuras infradiaphragmáticas. (Universidad Nacional de Córdoba, 2011)

En la enfermedad estadio IVA y IVB, la quimioterapia combinada ABVD es el esquema convencional e induce remisión completa en el 70-80% de los pacientes; > 50% permanece sin enfermedad a los 5 años. Otros fármacos eficaces son las nitrosoureas, la ifosfamida, la procarbazona, el cisplatino o el carboplatino y el etopósido. Otras combinaciones de fármacos son bleomicina, etopósido, doxorubicina (Adriamycin), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), procarbazona y prednisona (conocido como BEACOPP); y mecloretamina, doxorubicina, vinblastina, vincristina, etopósido, bleomicina y prednisona (conocido como Standford V).

Enfermedad avanzada.

El ABVD con o sin consolidación con radioterapia continúa siendo el tratamiento estándar para el linfoma Hodgkin en situación avanzada. Se está investigando activamente para mejorar los resultados. Aún no contamos con suficiente evidencia clínica de que otra combinación de quimioterapia sea superior al citado ABVD por seis ciclos. El papel de la radioterapia en enfermedad avanzada ha ido modificándose con el transcurso del tiempo y el reconocimiento de los efectos deletéreos de la misma sobre la supervivencia por efectos secundarios tardíos como segundos tumores o enfermedad cardíaca. Sí parece claro que no tiene ningún papel si existe remisión completa después del tratamiento con quimioterapia. (Provencio, 2017)

V. CONCLUSIONES

1. Los tipos de Linfoma de Hodgkin se clasifican en Clásico; que incluye las variantes de celularidad mixta, esclerosis nodular, depleción linfocitaria, y rico en linfocitos y el tipo Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular.
2. Los síntomas y manifestaciones clínicas del Linfoma de Hodgkin son: Adenopatías indoloras, de crecimiento progresivo en cualquier sitio, especialmente cervical, supraclavicular o axilar; fiebre, fatiga persistente, tos persistente y dificultad para respirar (cuando el LH se localiza en el pecho), sudoración, especialmente durante la noche, pérdida de peso, aumento del tamaño del bazo, picazón. En algunos casos hay daños en los órganos a nivel del bazo, el hígado, pulmones y abdomen, en dependencia del estadio en el que se encuentre la enfermedad.
3. El mecanismo fisiopatológico principal es: la proliferación de células malignas, que crecen de manera descontrolada, Las células de Reed-Sternberg expresan las proteínas codificadas por los genes LMP-1, LMP2a y EBNA-1, patrón de expresión característico de la infección viral latente. La LMP-2 bloquea la expresión del receptor de la célula B y actúa como un gen antiapoptótico, además de activar a la familia NF-kB.
4. El diagnóstico es histopatológico; se realiza mediante el reconocimiento de las células de Reed-Sternberg a través de una biopsia por escisión de un ganglio linfático, observada al microscopio en un fondo de Background, luego se realizan estudios inmunohistoquímicos para determinar el subtipo de Linfoma de Hodgkin, y para finalizar, se complementa con el Estadiaje basado en el sistema de Ann Arbor modificada por Cotswold para darle seguimiento al paciente y orientar el tratamiento.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar, A. Y. (20 de Septiembre de 2018). Diagnóstico de Linfoma. Obtenido de <https://amprensa.com/2018/09/368-costarricenses-son-diagnosticados-con-cancer-de-linfoma-por-ano/>
2. Alteri, R., & Kalidas, M. (1 de Mayo de 2018). American Cancer Society. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin/acerca/que-es-enfermedad-de-hodgkin.html>
3. Bellas, C. (2004). Sociedad Española de patología. Obtenido de <http://www.patologia.es/volumen37/vol37-num2/pdf%20patologia%2037-2/37-02-03.pdf>
4. Beteta, E. (16 de Abril de 2018). Repositorio UNAN-Managua. Obtenido de <https://repositorio.unan.edu.ni/10239/>
5. Cabrera, María. (20039). Facultad de medicina de la Universidad de Chile. Obtenido de: http://www.basesmedicina.cl/hematologia/15_6_linfoproliferativos/15_6_linfoproliferativos.pdf
6. Calderón, Alexandra. (21 de Enero de 2014). Imprenta Nacional de Costa Rica. Obtenido de https://www.imprentanacional.go.cr/editorialdigital/libros/textos%20juridicos/manual_contra_el_cancer_edincr.pdf
7. Cáncer.net. (Enero de 2019). Obtenido de <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-de-hodgkin/estad%C3%ADsticas>
8. Carnot, José. (2002). Manual de Prácticas Médicas - Hospital Hermanos Ameijeiras. Obtenido de: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/hodgkinarreglado.pdf>
9. Cuéllar, Santiago. (2018). Revista Portal farma. Obtenido de: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2018/6/25/124818.pdf>
10. DeGennaro, Louis J. (2014). Leukemia y Lymphoma Society. Obtenido de https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_hodgkinlymphoma.pdf

11. De la Campa, Jesús. (Diciembre 2001). Hospital Clínicoquirurgico Hermanos Ameijeiras. Obtenido de:<http://scielo.sld.cu/pdf/med/v41n2/med03202.pdf>
12. Diepstra, A., Niens, M., Vellenga, E., van Imhoff, G. W., Nolte, I. M., Schaapveld, M., van der Steege, G., van den Berg, A., Kibbelaar, R. E., te Meerman, G. J., & Poppema, S. (2005). Association with HLA class I in Epstein-Barr-virus-positive and with HLA class III in Epstein-Barr-virus-negative Hodgkin's lymphoma. *Lancet (London, England)*, 365(9478), 2216–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66780-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66780-3)
13. Dolcetti, R., Boiocchi, M., Gloghini, A., & Carbone, A. (2001). Pathogenetic and histogenetic features of HIV-associated Hodgkin's disease. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 37(10), 1276–1287. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00105-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00105-8)
14. El patagónico. (2012). Obtenido de <https://www.google.com/amp/s/los-linfomas-representan-argentina-el-4-la-incidencia-todos-los-tipos-cancer-n1568609>
15. El popular. (15 de Septiembre de 2019). Obtenido de <https://movil.elpopular.mx/secciones/nacional/2019/09/15/linfoma-el-cancer-que-crece-entre-los-mexicanos>
16. Hernández, Francisca. (2019). Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia. Obtenido de: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/03/11/Guia_de_Practica_Clinica_Linfoma_de_Hodgkin_Clasico.pdf
17. InfoCáncer México. (5 Febrero 2019). Obtenido de: <https://www.infocancer.org.mx/?t=deteccion-diagnostico-linfoma-hodgkin#:~:text=Las%20im%C3%A1genes%20por%20resonancia%20magn%C3%A9tica,%C3%BAtil%20para%20estudiar%20estas%20%C3%A1reas.>
18. Instituto Nacional del Cáncer. (Mayo de 2014). Nacional cancer institute. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/educacion-para-pacientes/wyntk-hodgkin-sp-web.pdf>
19. Lara, César, y Ortiz Carlos. (2009) Revista Latinoamericana de Patología. El diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico

- diferencial. Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2009/rlp091g.pdf>
20. Lozano, José. (Mayo, 2002). Revista Elsevier. Obtenido de: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-enfermedad-hodgkin-13031744>
 21. Manzanares, M., & Baltodano, C. (Abril de 2000). Repositorio institucional UNAN-Managua. Obtenido de <https://repositorio.unan.edu.ni/8127/>
 22. Massini, G., Siemer, D., & Hohaus, S. (2009). EBV in Hodgkin Lymphoma. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 1(2), e2009013. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2009.013>
 23. Navarro Trevisán, NP, Figueredo Thiel, SJ, Sánchez Martínez, DF, Espínola Cano, AF, & Campos, S. (2013). Detección inmunohistoquímica del virus de Epstein-Barr en pacientes con linfoma. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*, 46(2), 25-34. Recuperado en 08 de febrero de 2021, de http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492013000200003&lng=es&tlng=es.
 24. Provencio, Mariano. (20 de febrero 2017). Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. Linfoma de Hodgkin. Obtenido de: <http://www.aeal.es/linfoma-de-hodgkin-espana/>
 25. Quijano, Sandra, & Saavedra, Carlos, & Fiorentino, Susana, & Bravo, María Mercedes (2004). Presencia del virus de Epstein-Barr en casos colombianos de linfoma de Hodgkin y su relación con la respuesta al tratamiento. *Biomédica*, 24(2), 163-173. [fecha de Consulta 8 de febrero de 2021]. ISSN: 0120-4157. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=843/84324207>
 26. Quintero, F., & Ramirez, X. (13 de Marzo de 2007). Repositorio institucional UNAN-León. Obtenido de <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/3698/1/201083.pdf>
 27. Revista hematológica de México. (Junio de 2019). Revista de hematología. Obtenido de <https://revistadehematologia.org.mx/article/linfoma-de-hodgkin/>
 28. Rueda, Antonio. (Enero de 2020). Sociedad Española de Oncología. Obtenido de <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin?showall=1>

29. Scielo. (Abril de 2019). Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=SOO34-98872019000400437>
30. Solórzano-Amador A, Ronderos-Acevedo MC. Prurito. Parte I. Fisiopatología y enfermedades asociadas. Rev CES Med 2012. Obtenido de: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v26n2/v26n2a13.pdf>
31. Standford Health Care/Stanford Cancer Institute, Stanford, CA
32. Pérez-Zúñiga y colaboradores (Abril 2019) Revista de hematología. Obtenido de <https://revistadehematologia.org.mx/article/linfoma-de-hodgkin/>
33. Sánchez, Ignacio. (2003). Neumomadrid. Obtenido de: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogv_6._derrames_pleurales_malignos.pdf
34. Sociedad Americana contra el cáncer. (2012). Cancer.org. Obtenido de <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/datos-y-estad%C3%ADsticas-sobre-el-c%C3%A1ncer-entre-los-hispanos-latinos-2012-2014.pdf>
35. Universidad Nacional de Córdoba. (21 de Septiembre 2011) Obtenido de: <https://blogs.unc.edu.ar/cirugia/2011/09/21/clasificacion-de-linfomas-actualizacion/>
36. Witzig, T. (Abril de 2018). Manual MSD. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/hematología-y-oncología/linfomas/linfoma-de-hodgkin>

Anexos

Tipos de Linfoma de Hodgkin.

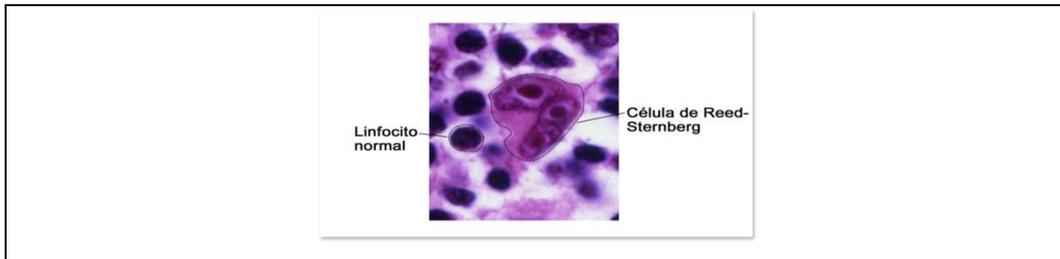
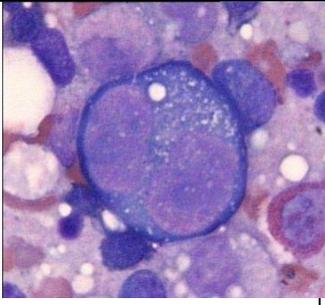
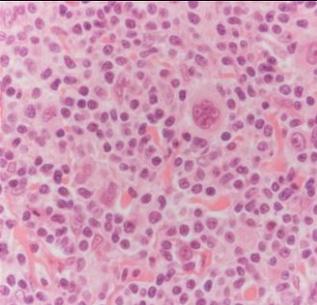
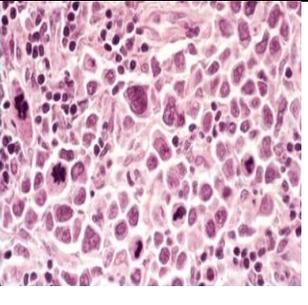
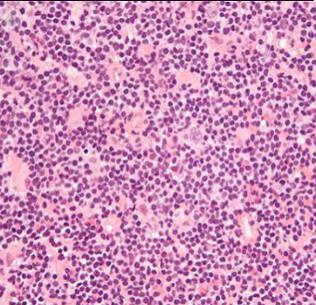


Fig. 1. Célula de Reed- Sternberg, característica para efectuar el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin clásico.

Imagen obtenida de:

<http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/imagenes/thumb/b/b3/LHcelulaRS.jpg/300px-LHcelulaRS.jpg>

			
<p>Figura 2. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular presentando infiltración medular por células de Reed-Sternberg.</p> <p>Imagen obtenida de: http://atlas.gechem.org/es/component/k2/item/674-linfoma-de-hodgkin-esclerosis-nodular</p>	<p>Figura 3. Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. En el centro se ve una célula de Reed-Sternberg multinucleada típica.</p> <p>Imagen obtenida de: http://atlasgeneticsonco.org/Anomalies/Images/MixedCellularClassHodgkinFig1.jpg</p>	<p>Figura 4. LH de Depleción Linfocítica. Obsérvese la presencia de células neoplásicas.</p> <p>Imagen obtenida de: https://es.slideshare.net/cfuk22/4-linfoma-hodgkin</p>	<p>Figura 5. Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos. Se observa la abundante presencia de linfocitos.</p> <p>Imagen obtenida de: https://www.topdoctors.es/diccionario-medico/enfermedad-de-hodgkin</p>

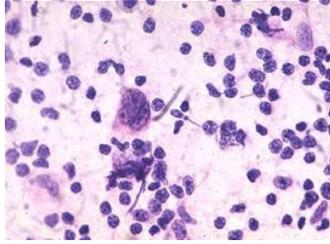


Figura 6. Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular.

Observación de linfocitos de aspecto maduro.

Imagen obtenida de:

<http://www.conganat.org/iicongreso/comunic/003/iconogr1.htm>

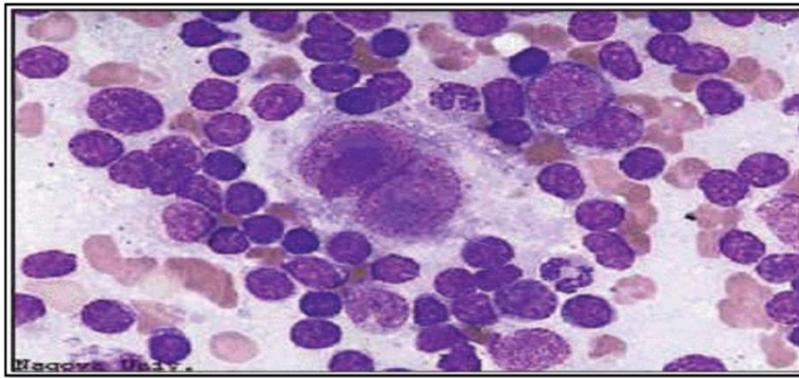
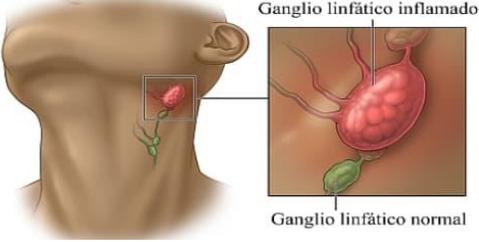


Figura 7. Linfoma Hodgkin con predominio linfocítico nodular, antes llamadas células en forma de palomitas de maíz.

Fuente: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-enfermedad-hodgkin-1303174>

Síntomas y manifestaciones clínicas del Linfoma de Hodgkin.

 <p>Ganglio linfático inflamado</p> <p>Ganglio linfático normal</p>	
<p>Figura 8. Adenopatías indoloras de origen cervical.</p> <p>Imagen obtenida de: https://www.pinterest.com.mx/pin/464293042832805053/</p>	<p>Figura 9. Visualización de ganglios, ganglio inflamado y ganglio normal.</p> <p>Fuente: https://mejorconsalud.as.com/inflamacion-de-los-ganglios-linfaticos-a-que-se-debe/</p>

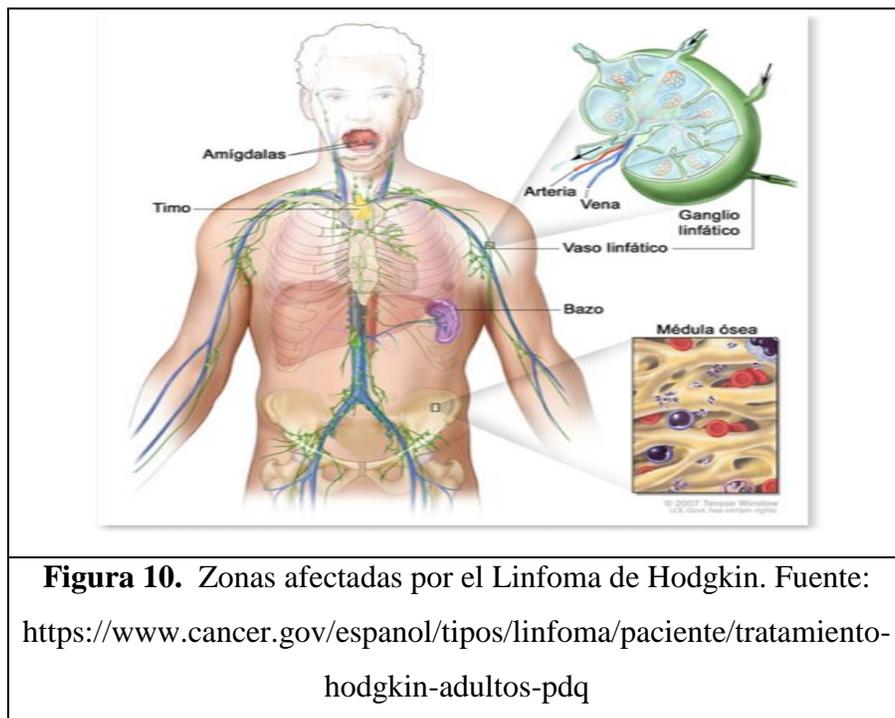


Figura 10. Zonas afectadas por el Linfoma de Hodgkin. Fuente:
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/paciente/tratamiento-hodgkin-adultos-pdq>



Figura 11. Inflamación en la zona derecha del cuello.

Fuente:

<https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/>



Figura 12. Inflamación en la zona izquierda del cuello.

Fuente:

<https://mejorconsalud.as.com/bulto-en-el-cuello-todo-lo-que-debes-saber/>



Figura 13. Inflamación de ganglio axilar.

Fuente: <http://sph-peru.org/wp-content/uploads/2016/01/Abordaje-paciente-adenomegalias-SPH.pdf>



Figura 14. Protuberancia o inflamación en ganglio linfático axilar.

Fuente:

https://adenopatia.com/adenopata_axilar



Figura 15. Síntoma de fiebre. Imagen obtenida de:
<https://www.cdc.gov/spanish/cancer/preventinfections/patients.htm>



Figura 16. Fatiga persistente. Imagen obtenida de:
<http://www.elperiodicodelafarmacia.com/articulo/mente-sana/cansancio-causa-aparente/20140512115459003087.html>



Figura 17. Tos persistente. Fuente:
<https://m.infosalus.com/estetica/noticia-manual-aliviar-tos-persistente-20171209075942.html>



Figura 18. Dificultad para respirar.

Fuente:

<https://www.saludsavia.com/contenidos-salud/sintomas/dificultad-para-respirar>



Figura 19. Sudoración nocturna.

Fuente:

<https://www.onsalus.com/causas-de-la-sudoracion-nocturna-17369.html>



Figura 20. Pérdida de peso.

Fuente:

https://www.correryfitness.com/fitness/perder-peso-buscarlo-puede-ser-senal-tener-cancer-buena-salud-segun-estudio_201804115ace43c20cf2e6c5e734e4bc.html

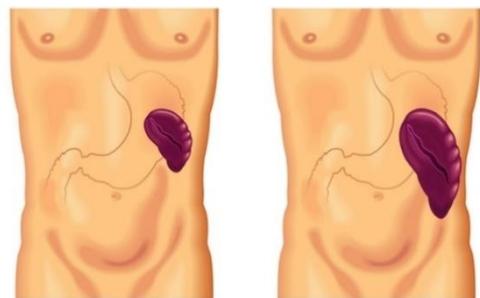


Figura 21. Aumento del tamaño del bazo.

Fuente: <https://www.tuasaude.com/es/bazo-agrandado/>

Mecanismos fisiopatológicos del Linfoma de Hodgkin.

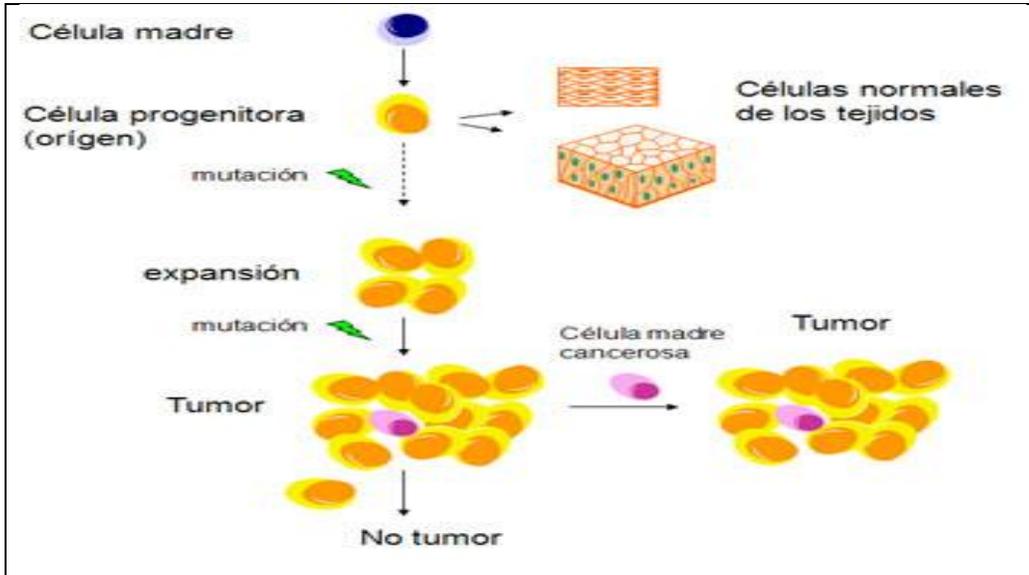


Figura 22. La imagen muestra una célula madre normal, tras sucesivas mutaciones, que se transforma en una célula que puede regenerarse a sí misma y a otra subpoblación de células tumorales más numerosas.

Fuente: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?showall=1>

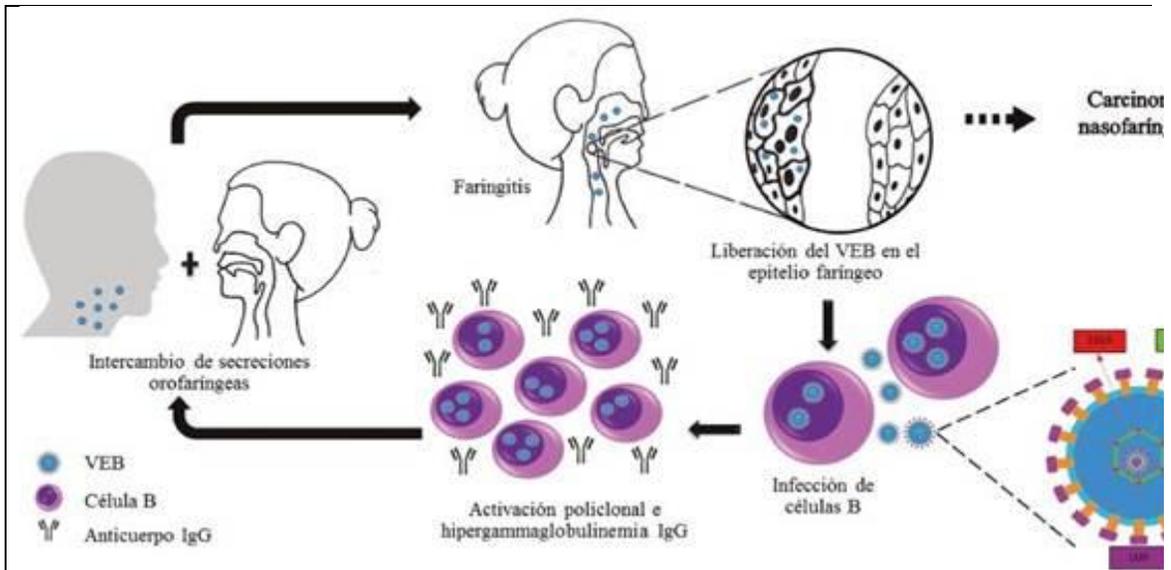
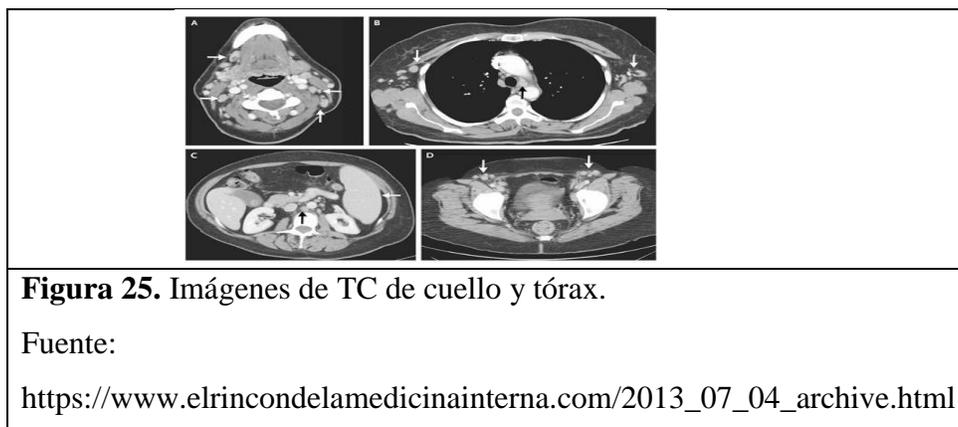
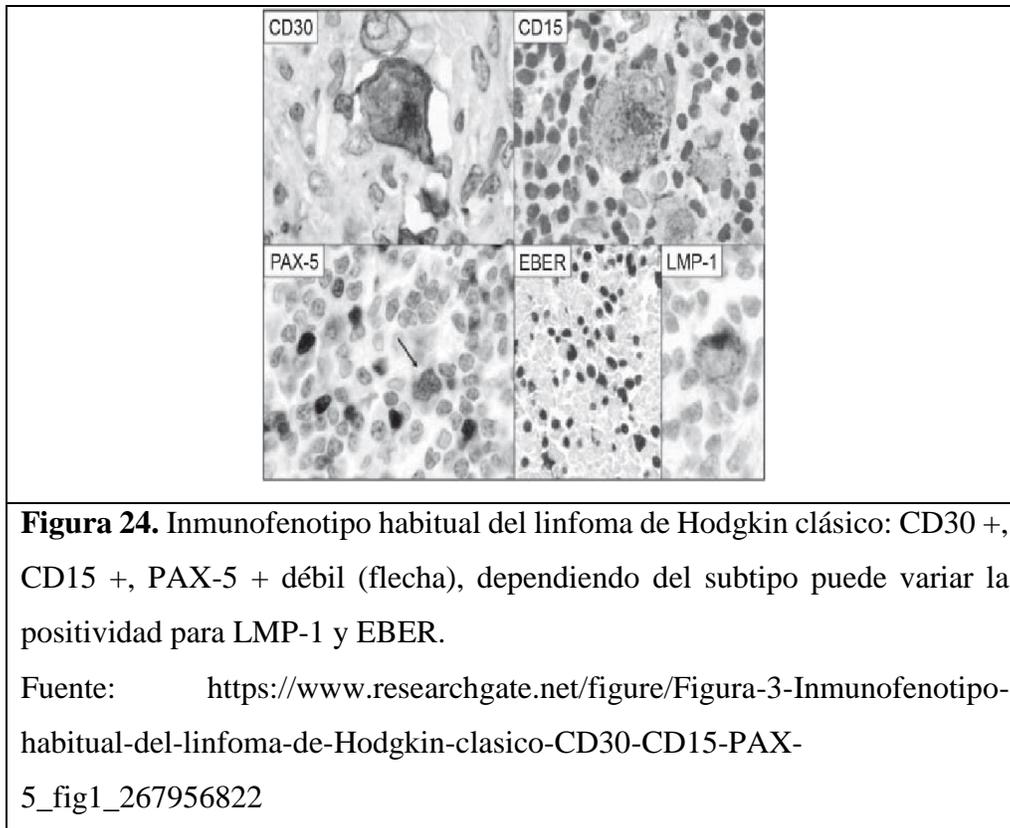


Figura 23. Una vez el VEB invade las glándulas salivales o el epitelio faríngeo, se multiplica en ellos para luego liberarse en la saliva y secreciones respiratorias. El VEB infecta linfocitos B, que posteriormente sufren activación policlonal y semanas después producen anticuerpos IgG. Estas células estimulan la producción de linfocitos atípicos, que eliminan e inhiben las células B infectadas por el virus y suprimen la producción de inmunoglobulinas.

Fuente: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/1805/180550477003/html/index.html>

Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin.



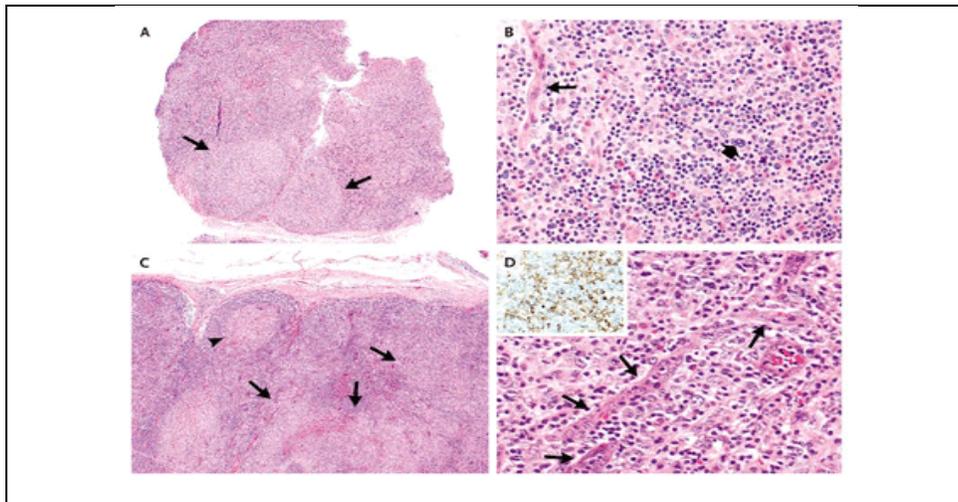


Figura 26. Biopsia del ganglio Cervical.

Fuente:

https://www.elrincondelamedicinainterna.com/2013_07_04_archive.html

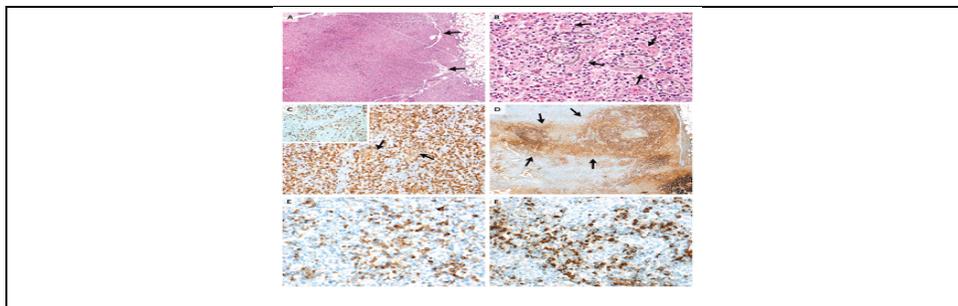


Figura 27. Biopsia de ganglio axilar izquierdo.

Fuente:

https://www.elrincondelamedicinainterna.com/2013_07_04_archive.html



Figura 28. Linfoma de Hodgkin estadio IIIA. Foco captante en cara interna del brazo derecho atribuida a adenopatía de localización atípica.

Fuente: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-07/linfomas-de-hodgkin-y-no-hodgkin/>



Figura 29. Radiografía posteroanterior de tórax donde se observan nódulos múltiples bilaterales entre 1 y 2 cm de diámetro, presentando bordes mal definidos.

Fuente de la imagen: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-radiografia-torax-13020965>

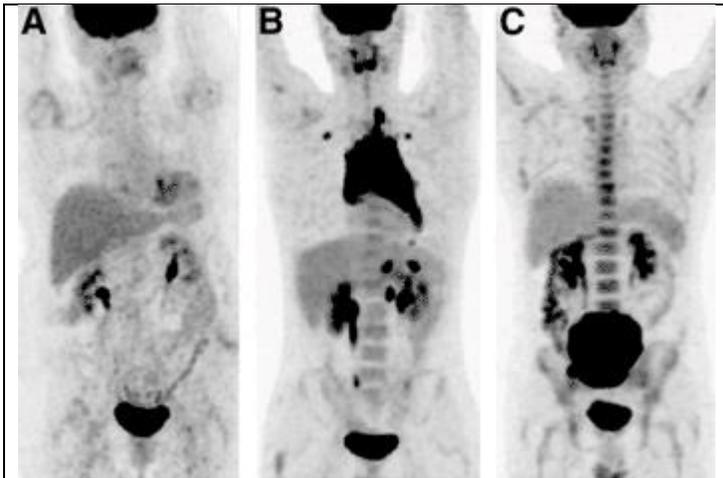


Figura 30. Patrón de captación difuso de la médula ósea en 18F-FDG PET/CT. (A y B) Captación menor que (A) o similar a (B) que en el hígado fue considerada negativa para BMI. (C) Captación más alta que en el hígado fue asociada con anemia o procesos inflamatorios y también considerada negativa para BMI.

Fuente: <https://www.medimaging.es/medicina-nuclear/articulos/294748116/pet-tc-supera-a-la-biopsia-de-medula-osea-para-diagnostico-de-linfoma.html>

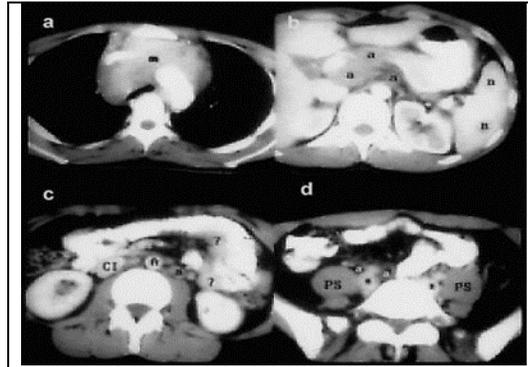


Figura 31. T.A.C. toraco-abdomino-pélvica con contraste intravenoso y oral para estadiaje inicial: a) masa mediastínica (m) con síndrome de vena cava superior; b) adenopatías (a) peripancreáticas y nódulos esplénicos (n); c) adenopatías paraaórticas (a) e interaortocavas, dudosa afectación mesentéricas.

Fuente:

http://www.conganat.org/linfo.tortosa/5cursos/revisiones/cd_rx1.htm

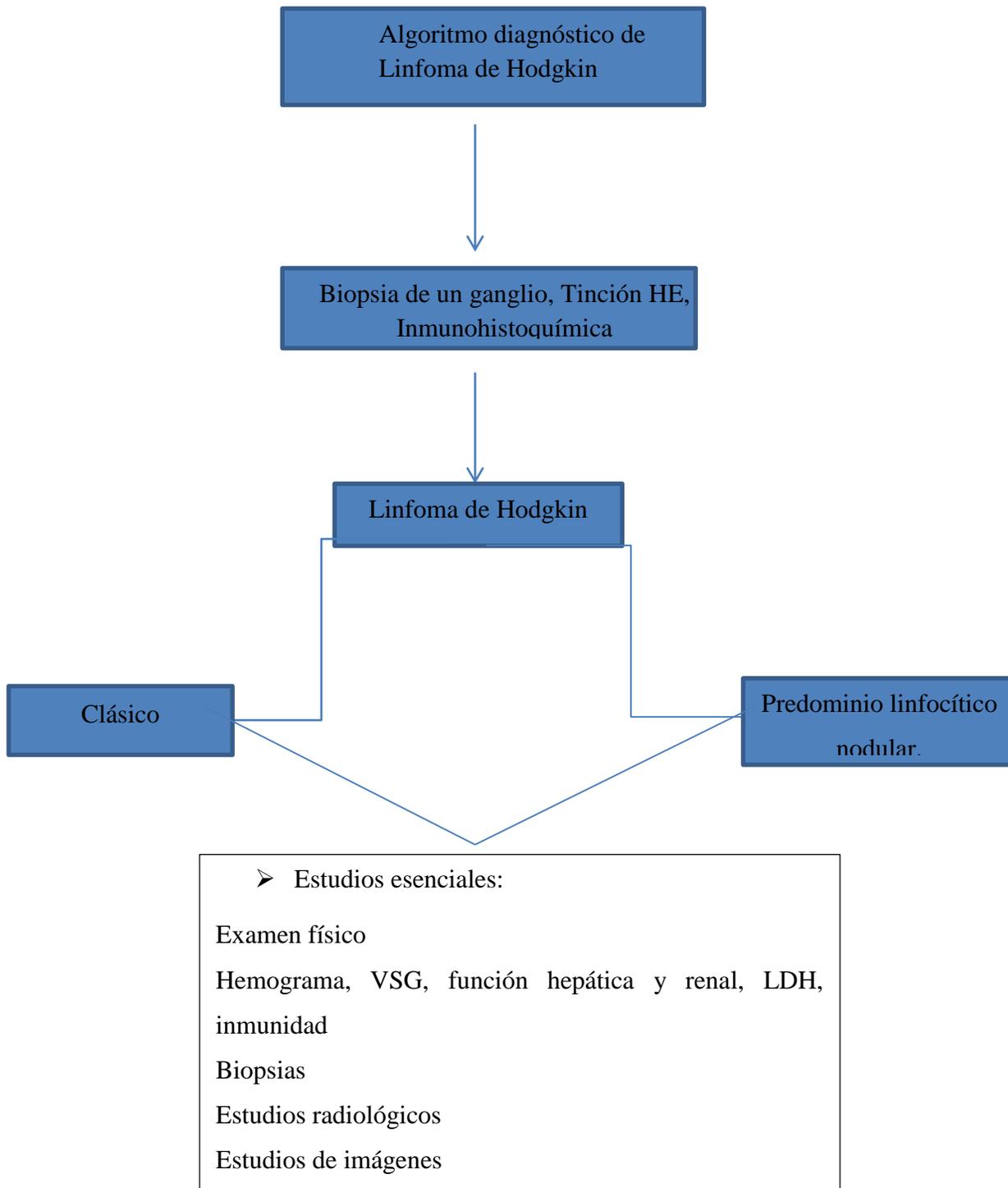


Figura 32. Flujograma diagnóstico del linfoma de Hodgkin.

NOTA: Información tomada de Sánchez J, 2012.

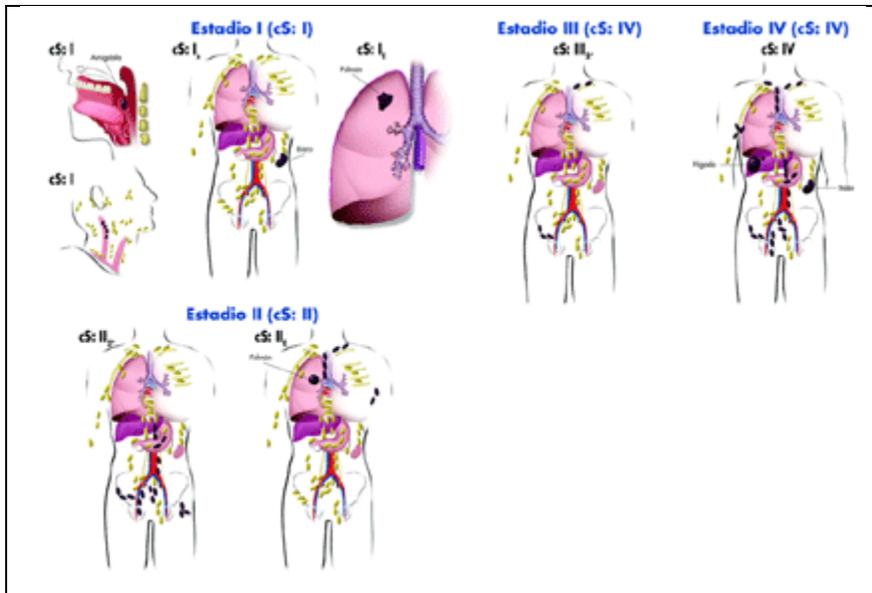


Fig. 33: Estadios a causa de Linfoma de Hodgkin.

Fuente: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin?start=7>