

Experiencia sobre enfermedad de Hodgkin en la primera década de la vida

DRES.: WALTER URJEL * HUMBERTO DEL POZO **, VICTORIA BERESI **, JUAN JOSÉ LATORRE*
JOSE RAJEVIC ***.

INTRODUCCIÓN. Esta enfermedad de etiología desconocida, se puede presentar a cualquier edad entre 3 y 75 años, pero es más frecuente en la edad media de la vida, (20 a 40 años). En la infancia es poco frecuente, hecho confirmado por las escasas publicaciones, tanto nacionales como extranjeras en ese período de la vida.

Así dentro de la literatura nacional, hay sólo evaluaciones y experiencia en adultos, como lo hacen ROHMAN y LARRAIN (1), quienes durante los años 1952-1969, estudian una serie de 50 pacientes con Enfermedad de Hodgkin, cuya edad fluctúa entre 12 y 74 años. En la literatura extranjera, BAILEY y COL. (2), en el período comprendido entre los años 1945-1954, reúnen 28 casos de Enfermedad de Hodgkin en pacientes menores de 15 años. STRUM y RAPPAPORT (3), comunican 35 casos en niños dentro de la primera década de la vida, ninguno de una edad inferior a 3 años. J. A. SALGADO LANZA (4), reúne 14 casos de la enfermedad en un lapso de 27 años y medio (1925-1952), ninguno menor de 5 años.

En el Centro de Oncología de nuestro Hospital, hemos reunido en 4 años (Diciembre 1967-Diciembre 1971), 24 casos de Enfermedad de Hodgkin en niños menores de 10 años, sobre un total de 125 tumores malignos (excluidos tumores del sistema nervioso central).

El objetivo de este trabajo, es presentar nuestra experiencia sobre esta enfermedad, especialmente relacionada con su evolución y tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS. De los 24 casos estudiados, 18 son de Santiago y 6 de provincias. En

estos enfermos se llega al diagnóstico, mediante las siguientes técnicas: Anamnesis, Examen Físico completo, exámenes de laboratorio: Hemograma, V. H. S., Dosificación de Inmunoglobulinas y Haptoglobinas (Batería Inmunológica), P. P. D. 2U.,

CUADRO Nº 1

CLASIFICACION CLINICA (Symposium de Rye)

-
- GRADO I.** *Subgrupo I.*— Proceso limitado a ganglios linfáticos de una sola región anatómica, en un mismo lado del diafragma.
Subgrupo II.— Proceso limitado a ganglios linfáticos de dos regiones anatómicas contiguas, en un mismo lado del diafragma.
- GRADO II.** Compromiso de dos o más territorios ganglionares no contiguos del mismo lado del diafragma.
- GRADO III.** Compromiso en ambos lados del diafragma; pero que no se extiende más allá de los ganglios linfáticos, bazo o anillo de Waldeyer.
- GRADO IV.** Compromiso además de órganos no ganglionares: pleura, hígado, huesos, riñones, tracto gastrointestinal o de cualquier otro tejido u órgano.
Todos los grados están subdivididos en dos subgrupos: A y B; según presenten (B) o no (A) síntomas generales (fiebre, prurito, sudoración, anorexia, adinamia, etc.).
-

* Médico Becado Boliviano. Hospital "Luis Calvo Mackenna". Trabajo de incorporación a la Sociedad Chilena de Pediatría.

** Centro de Oncología. Hospital "Luis Calvo Mackenna".

*** Radioterapeuta "Fundación Arturo López Pérez".

Radiografía de Tórax, Biopsia Ganglionar, Linfografía y/o Laparatomía. Con estos exámenes, determinamos el grado clínico e histopatológico, según la clasificación del Symposium de Rye (5-6).

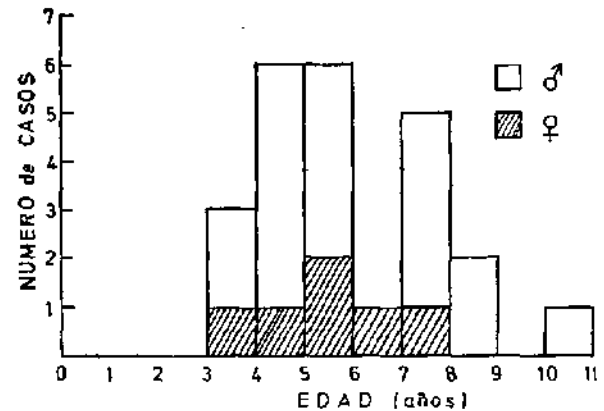
Gráfico N° 1

NUMERO DE CASOS EN FUNCION DE LA EDAD DE COMIENZO

CUADRO N° 2

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

GRADO I.	Predominio Linfocítico (antiguo "paragranuloma").
GRADO II.	Nódulo Esclerosante (bandas fibrosas separan nódulos granulomatosos).
GRADO III.	Celularidad Mixta (con fibrosis y granuloma polimorfo) junto con el anterior constituyen el antiguo "granuloma de Jackson Parker".
GRADO IV.	Depleción Linfocítica (muy rico en células reticulares atípicas y células de Stemberg con o sin fibrosis intensa).



Una vez efectuada la clasificación clínica e histopatológica, se indica el tratamiento de acuerdo a la siguiente pauta:

Grado I. Telecobaltoterapia.

Grado II. A. Telecobaltoterapia.

Grado II. B. Telecobaltoterapia y quimioterapia.

Grado III. A. y B. Telecobaltoterapia y quimioterapia.

Grado IV. Quimioterapia y eventualmente telecobaltoterapia.

La Telecobaltoterapia se realiza en la Fundación "Arturo López Pérez". Posteriormente los enfermos son controlados estrechamente en el Policlínico de Oncología.

La Cirugía se utiliza solamente para efectuar biopsia ganglionar, laparatomía exploradora y esplenectomía.

RESULTADOS: *Edad y Sexo.* La edad de comienzo la consideramos desde el momento en que aparecen los primeros síntomas de la afección. La menor de edad es de 3 años y 2 meses. (gráfico 1).

La más frecuente en nuestra casuística, está comprendida entre los 4 y 6 años, que corresponde a un 50% del total de casos observados. TEILET y COL. (7-8), encontraron dos niños me-

nores de 3 años (2 años y 3 meses y 2 años y 10 meses).

Respecto al sexo, hay un franco predominio del sexo masculino en una proporción de 3 a 1, lo cuál está de acuerdo con lo publicado (2-7).

Periodo de prediagnóstico.

Aunque es difícil pensar en esta enfermedad, sobre todo en los primeros años de vida, sin embargo en nuestra casuística el período de prediagnóstico, (período transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas, hasta la certificación del diagnóstico por la biopsia), ha sido relativamente breve en la mayoría de los casos, siendo menor de 6 meses en el 50% de ellos. (Gráfico N° 2).

Síntomas y Signos Iniciales

Como se ve en el cuadro N° 3, más del 50% de nuestros enfermos, no presentan síntomas hasta el momento del diagnóstico, lo que concuerda son STRUM y COL., (3) que muestran 12 de 35 enfermos asintomáticos.

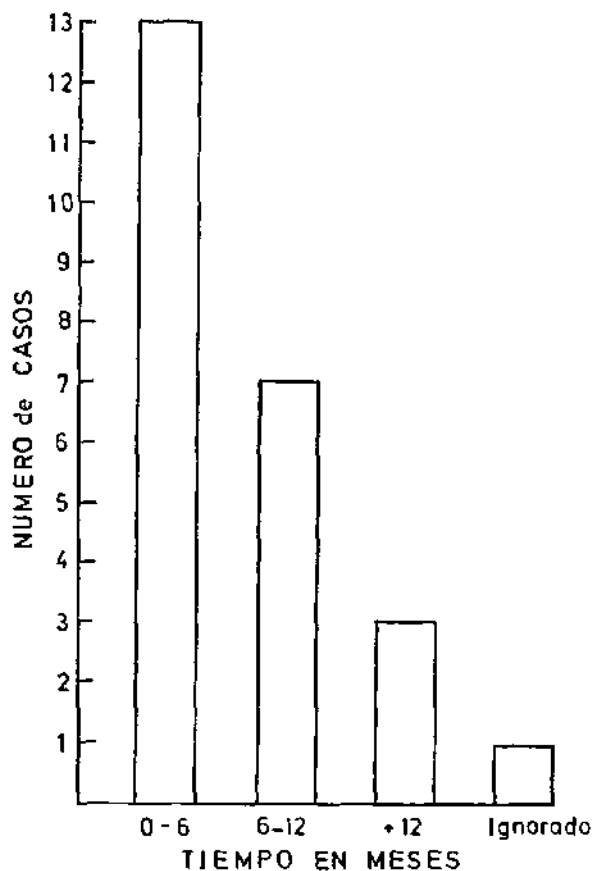
La fiebre es poco frecuente; no tiene en general caracteres especiales y sólo un caso presenta la típica curva de PEL EBSTEIN.

Los otros síntomas generales, anorexia, enflaquecimiento, adinamia, sudoración, se presentan especialmente en los grados clínicos avanzados. Ninguno tiene prurito, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, en que dicho síntoma es muy frecuente.

En su forma habitual, la Enfermedad de Hodgkin se manifiesta por una serie de signos cardinales que deben ser investigados cuidadosamente. Dentro

Gráfico N° 2

PERIODO DE PREDIAGNOSTICO



CUADRO N° 3

SINTOMAS Y SIGNOS INICIALES

Sin síntomas	13/24	54,08
Fiebre	8/24	33,28
Palidez	7/24	29,12
Prurito	0/24	0,00
Anorexia	9/24	37,44
Enflaquecimiento	8/24	33,28
Adinamia	8/24	33,28
Sudoración	1/24	4,16
Adenopatías cervicales	20/24	83,20
" Supraclaviculares	8/24	33,28
" Axilares	2/24	8,32
" Mediastínicas	5/24	20,80
" Abdominales	6/24	24,90
" Inguinales	2/24	8,32
Esplenomegalia	1/24	4,16

de éstos, se destacan las adenopatías, en su mayoría superficiales (cuadro N° 3), que comprometen uno o varios grupos ganglionares, de tamaño variable, que a veces involucionan y reaparecen espontáneamente (movilidad tumoral), de consistencia firme, elástica, habitualmente indoloras, libres y sin signos inflamatorios.

En nuestra casuística, las adenopatías más frecuentes, son las cervicales, especialmente altas, predominando las del lado derecho sobre el izquierdo y las menos son las inguinales (2 casos). Las adenopatías mediastínicas las encontramos en 5 enfermos, lo que demuestra la importancia de la radiografía de tórax al ingreso. La esplenomegalia sólo se encuentra en un caso en el momento del ingreso. Estos hechos concuerdan con lo descrito en la literatura (2-3-7-8).

Clasificación Clínica

La determinación del grado clínico al ingreso de nuestros pacientes no es completamente exacta, pues son pocos los que tienen laparotomía y/o linfografía, hecho que comentaremos más adelante.

cuadro N° 4

ESTADO CLÍNICO AL INGRESO

	Estado clínico	N° de casos	Total
GRADO I	A / B	9 / 3	12
GRADO II	A / B	5 / 4	9
GRADO III	A / B	0 / 2	2
GRADO IV		1	1

El cuadro N° 4 es demostrativo, de que la mayoría de nuestros pacientes ingresa en grado clínico I y II, ya que las adenopatías son generalmente superficiales y por lo tanto visibles.

Clasificación Histológica

En nuestra serie desde el punto de vista histopatológico, hay un franco predominio de la forma de Celuridad Mixta (53,3%), lo que concuerda con la estadística de TEILLET y COL. (7-8) no así con la observación de STRUM y RAPPAPORT, (3) quienes encuentran un predominio de la forma Nódulo Esclerosante. (Cuadro N° 5).

CUADRO COMPARATIVO

Tipo histológico	Nuestra casuística	Teillet y Col.	Strum y Col.
I. Predominio linfocítico	1 caso 4,1%	12 casos 21,5%	6 casos 17,2%
II. Nódulo esclerosante	5 casos 20,5%	7 casos 12,5%	22 casos 62,8%
III. Celularidad mixta	13 casos 53,3%	30 casos 53,5%	1 caso 2,8%
IV. Depleción linfocítica	3 casos 12,3%	7 casos 12,5%	0 caso 0,0%
No clasificados	2 casos 8,2%	16 casos 23,5%	4 casos 11,3%

Exámenes de laboratorio

Los exámenes de laboratorio rutinarios, tienen relativa importancia para efectuar el diagnóstico precoz de la enfermedad.

El P. P. D. 2U, tiene resultados negativos en la totalidad de nuestros pacientes al ingreso, que se explica por una disminución de la inmunidad celular (4). Un caso presenta una Tuberculosis Pulmonar demostrada un año antes de la aparición de la enfermedad de Hodgkin, con reacciones intensamente positivas al P. P. D., que luego se negativizan al presentar la enfermedad. Un segundo caso con Tuberculosis Abdominal, al remitir su enfermedad de Hodgkin, presenta P. P. D. positivo, lo cual demuestra una mejoría de la inmunidad.

El Hemograma demuestra 9 casos con Linfopenia al ingreso, 10 con Eosinofilia y 7 con Anemia; los datos obtenidos en la literatura son también variables, lo que demuestra que este examen de laboratorio no es un elemento diagnóstico de gran valor.

La velocidad de sedimentación se encuentra elevada en 11 casos, especialmente en el grado clínico II; en cambio en el grado clínico IV es habitualmente normal. Sin embargo, este examen realizado en forma seriada, generalmente da cifras altas en los períodos de actividad de la enfermedad.

La determinación de Haptoglobina, se efectúa en forma seriada en 13 de los 24 pacientes estudiados, encontrándose en 10 de ellos cifras elevadas. Pocas conclusiones podemos sacar relacionándola con otros parámetros por su variabilidad; pero podemos afirmar que es el medio de laboratorio de mayor valor por ser más sensible para demostrar actividad y precozmente una recaída o progresión del grado clínico.

Laparotomía, Linfografía y Esplenectomía

Con el objeto de efectuar una clasificación clínica e histológica más precisa, se utilizan dos técnicas de examen: la linfografía y/o laparotomía (10).

La primera tiene los siguientes inconvenientes: técnica engorrosa, dificultad de interpretación radiológica, cantidad de Lipiodol inyectada que llega más o menos a contrastar los ganglios lumbo-aórticos. La laparotomía es de más fácil ejecución, hasta este momento sin riesgos quirúrgicos; se puede efectuar biopsia de ganglios para estudio histológico, se tiene la posibilidad de esplenectomía (aun cuando no exista esplenomegalia clínica) y exploración hepática.

De acuerdo a lo expresado, se efectuaron 11 laparotomías y 12 linfografías en nuestros pacientes, lamentablemente no en forma simultánea. En 9 de los 11 laparotomizados, se encuentran adenopatías lumbo-aórticas, que histológicamente revelaron enfermedad de Hodgkin. En 8 se practica esplenectomía por discreta esplenomegalia macroscópica, clínicamente manifiesta sólo en un caso. El estudio histológico es positivo en 6 casos.

En los 12 casos en que se efectúa linfografía, 6 son aparentemente normales y 6 patológicas.

Es de hacer notar que estos procedimientos de examen permiten la clasificación de la enfermedad en un momento determinado, pero no aseguran que en un futuro exista una progresión de ella.

Respecto a la Esplenectomía, WILLIAM R. MECKER y col. (11), consideran que son tres las indicaciones precisas para su realización: hiperesplenismo, esplenomegalia e indicaciones indeterminadas; ésta última en un afán de ayudar en alguna forma al paciente. En la experiencia de este autor, sobre un total de 28 esplenectomías, el riesgo operatorio asciende a un 25% del total, siendo la causa más frecuente de mortalidad: hemorragia, absceso subfrénico y atelectasia pulmonar. Por otra parte, está de acuerdo con las conclusiones de GRACE y MITTEIMAN (10), quienes expresan que el hiperesplenismo se presenta en etapas avanzadas de malignidad de la enfermedad y que la esplenectomía tiene poco que ofrecer a estos pacientes.

En nuestra experiencia, a todo enfermo al que se le practique laparotomía debe efectuársele esplenectomía, aunque no tenga esplenomegalia ni signos de hiperesplenía, pues como se ve, la mayoría de ellos tiene compromiso tumoral del bazo y

sirve para la clasificación clínica. Además, en nuestros casos no hay mortalidad ni complicaciones.

Tratamiento

El tratamiento se efectúa de acuerdo al grado clínico (12-13-14). El cuadro Nº 6 demostrativo de la forma cómo se lleva a cabo.

CUADRO Nº 6

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia		Quimioterapia	
Localizada	13 casos	Exclusiva	2 casos
En manto	6 casos	Sucesiva a	
Y invertida	1 caso	Telecobalto	
Total	2 casos	Terapia	13 casos
Exclusiva	9 casos		

Telecobaltoterapia localizada se practica en los primeros 13 casos de nuestra experiencia. Posteriormente se usa la técnica en manto, λ invertida y ambas. La quimioterapia exclusiva se usa en 2 casos que ingresaron en grado clínico III B. y IV.

En 13 pacientes se asocia telecobaltoterapia y quimioterapia de acuerdo al esquema, terapéutico indicado. Sólo telecobaltoterapia se usa en 9 casos correspondientes a los grados I y II A.

La respuesta a este tratamiento, demuestra una remisión completa sin recaídas en 9 de los 24 casos estudiados; 6 presentan remisión completa con recaídas; 6 tienen una remisión parcial y sólo en 3 casos no se observa ninguna respuesta. Estos tres fallecieron y en relación al grado clínico, corresponden a los grados II B. II B. y IV B., respectivamente.

De los 13 pacientes que reciben telecobaltoterapia localizada, en 4 de ellos se observa recidivas locales, en zonas limítrofes al campo de aplicación. Estos mismos casos presentan progresión del grado clínico.

Evolución y Resultados

La evolución de nuestros enfermos, se efectúa, como es característico, en forma de períodos de actividad que alternan con períodos de remisión. En los períodos evolutivos, aparecen nuevas adenopatías, compromiso visceral y aparición de nuevos síntomas generales, (cuadro Nº 7).

CUADRO Nº 7

PROGRESION DE LAS ADENOPATIAS

1	Esplenomegalia	12 casos
2	Ganglios Retroperitoneales	12 "
3	" Mediastinales	11 "
4	" Cervicales Izquierdos	10 "
5	" Cervicales Derechos	9 "
6	" Axilares	7 "
7	" Inguinales	2 "
8	Anillo de Waldeyer	1 "

Los ganglios retroperitoneales y el bazo, se ven comprometidos con más frecuencia en el curso de la enfermedad. El Anillo de Waldeyer es el menos comprometido en nuestra observación.

Los síntomas generales que con más frecuencia se observan son fiebre, anorexia, enflaquecimiento y adinamia; con menos frecuencia se presenta anemia, sudoración y prurito, síntomas que se ven más a menudo en los adultos.

La progresión visceral muestra un mayor compromiso hepático, observándose hepatomegalia en 10 casos; infiltración pulmonar en 5 casos y solamente en un caso hay compromiso óseo.

Los resultados obtenidos en esta experiencia, se resumen en los cuadros 8 y 9 que a continuación se detallan.

CUADRO Nº 8

RESULTADOS

Grado clínico inicial	Vivos	Fallecidos	Total
I	8	4	12
II	5	4	9
III	0	2	2
IV	0	1	1

De los 13 pacientes vivos, 5 mantienen su grado clínico, 2 correspondientes al grado I y 3 al grado II. En 7 pacientes se observa progresión a grados más avanzados; 2 casos de grado I. a II., 4 casos de grado I. a III, y un caso de grado II a IV. En un paciente se desconoce su evolución, por no haber vuelto a control.

De los 11 fallecidos, 9 lo hacen por enfermedad de Hodgkin y 2 de grado II y III por varicela, enfermedad de extrema gravedad en nuestros pacientes y explicable por una disminución de la inmunidad celular, que se ve aumentada por el tratamiento. Debe destacarse, que los enfermos que ingresan en grado clínico III y IV, tienen una mortalidad de 100%.

Grado histológico inicial	Vivos	Fallecidos	Total
Predominio Linfocítico	1	0	1
Nódulo Esclerosante	3	2	5
Celularidad Mixta	9	4	13
Depleción Linfocítica	0	3	3
Ignorados			2

Histológicamente, se observa en el cuadro Nº 9, que hay una mayor incidencia del tipo histológico celularidad mixta; pero ninguna conclusión se puede obtener de esta observación desde el punto de vista pronóstico. En sólo dos casos hay un cambio de grado histológico en el curso de la evolución de la enfermedad; ambos con celularidad mixta progresan a Depleción Linfocítica.

En esta experiencia con Enfermedad de Hodgkin, en los 24 pacientes estudiados, el promedio de sobrevida es variable, siendo para los fallecidos 2 años y 1 mes y para los vivos de 3 años y 7 meses. Esta última cifra es relativa, ya que hay pacientes que se encuentran en control reciente; en cambio individualmente, tenemos un caso con un tiempo de sobrevida de 10 años y 2 meses y que se halla incluido en el grupo de los vivos.

RESUMEN

- 1.— Se estudian 24 niños con Enfermedad de Hodgkin, reunidos en el Centro de Oncología del Hospital "Luis Calvo Mackenna", en un tiempo de 4 años, cuyas edades están dentro de la primera década de la vida.
- 2.— Se llega al diagnóstico de la enfermedad, mediante las técnicas habituales de Anamnesis, Examen Físico completo, exámenes de laboratorio, dando mayor importancia a algunos: radiografía de tórax, biopsia gangliar, linfografía y/o laparotomía.
- 3.— Con los exámenes mencionados, se determina el grado clínico e histológico inicial, de acuerdo a la clasificación del Symposium de Rye, que permite planear un tratamiento y efectuar un pronóstico.
- 4.— Se destaca la mayor incidencia de la enfermedad en el sexo masculino, en una proporción de 3 a 1 y un aparente mejor pronóstico de la afección en el sexo femenino.

5.— Se efectúa un comentario sobre cada uno de los parámetros pertinentes a esta enfermedad, haciendo mayor hincapié en la evolución de nuestros pacientes y en los resultados obtenidos de esta experiencia; de los 24 casos estudiados, 12 están vivos, 11 han fallecido y en un caso se desconoce su curso clínico.

SUMMARY

- 1.— 24 Children under 10 years with Hodgkin disease, received during the last 4 years at the Oncology Department of the Calvo Mackenna Children's Hospital, are reported.
- 2.— Diagnosis procedure include the clinical and laboratory data plus lymph nodes biopsy, lymphography and/or laparotomy.
- 3.— The patients were classified according to Rye Symposium categories, settling the proper treatment and the future outioock.
- 4.— Dominating incidence was noted upon males in a 3 to 1 rate over females, which showed a better prognosis in this serie.
- 5.— The various parameters are discusse with special remark on the progress and results; 12 of the 24 patients are alive, 11 died and one patient has not been available for control.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.— Rohman I; Lorrain C. "Evaluación del pronóstico de la Enfermedad de Hodgkin mediante un criterio histopatológico (Lukes) y clínico". Rev. Med. Chile, 98: 287, 1970.
- 2.— Bailey R. J.; Burgert E. O. and Dahlin D. C. "Malignant Lymphoma in Children". Pediatrics, 28: 985, 1961.
- 3.— Strum S. B. and Rappaport H. "Hodgkin's disease in the first decade of life". Pediatrics, 46: 748, 1970.
- 4.— Salgado Lanza J. A. "La Enfermedad de Hodgkin en el Instituto de Clínica Pediátrica e Higiene Infantil Dr. Luis Morquio". Datos estadísticos. Clínica. Tratamiento. Arch. Ped. Uruguay, 24: 229, 1953.
- 5.— Lukes R. J. and Butler J. J. "The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease". Cancer Res. 26: 1063, 1966.

- 6.— *Lukes R. J.; Craver L. F.; Hall T. C.; Rappaport H. and Rubin P.* "Report of the nomenclature committee in Symposium: Obstacles to the control of Hodgkin's disease". *Cancer Res.* 26 (Part I.): 134, 1966.
- 7.— *Teillet F. et Schweisguth O.* "La maladie de Hodgkin Chez L'enfant Etude de 72 Observations Personnelles". *Arch. Franc. Ped.*, 25: 313, 1968.
- 8.— *Teillet F.* "La Maladie de Hodgkin Chez L'enfant". *Arch. Franc. Ped.*, 25: 331, 1968.
- 9.— *Aisenberg A. C.* "Immunologic Status of Hodgkin's disease". *Cancer Res.* 19: 385, 1966.
- 10.— *Grace J. T. and Mitteman A.* "Surgery in the management of Hodgkin's disease". *Cancer Res.*, 19: 351, 1966.
- 11.— *Mecker W. R.; Deperio J. M.; Grace J. T.; Stutzman L. and Mitteman A.* "The Role of Splenectomy in Malignant Lymphoma and Leukemia". *Surg. Clin. N. Amer.*, 47: 1163, 1967.
- 12.— *Kaplan H. S.* "Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease". *Cancer Res.*, 19: 356, 1966.
- 13.— *Karnofsky D.* "Chemotherapy of Hodgkin's disease". *Cancer Res.*, 19: 371, 1966.
- 14.— *Devita V. T.; Serpick A. A. and Carbone P. P.* "Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease". *Ann. Intern. Med.*, 73: 881, 1970.