

# Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin

J. Sánchez de Toledo Codina, C. Sábado Álvarez  
Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Vall d'Hebron Institut de Recerca



## Resumen

Los linfomas son la tercera neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, por detrás de las leucemias y los tumores del sistema nervioso central. Actualmente, en Europa sobreviven el 81% de los niños diagnosticados de linfoma. Ello es debido al esfuerzo conjunto de equipos multidisciplinares que trabajan en estrecha colaboración internacional. Los retos para el futuro son la mejora de las tasas de curación y la disminución de los efectos secundarios. Probablemente, estos objetivos se alcanzarán a través del mayor uso de combinaciones de quimioterapia y otras sustancias como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o moléculas inhibitoras de las vías de transmisión de señal intracelular y de la individualización de los tratamientos.

## Abstract

*Lymphomas are the third most frequent neoplasia in children after leukaemia and central nervous system tumours. Currently in Europe, 81% of children diagnosed of lymphoma survive. This success is due to the coordinated efforts of multidisciplinary teams that collaborate closely within international protocols. In the future, the challenges will be to raise or maintain survival rates while reducing the incidence of late effects in long-term survivors. These objectives will be achieved through the use of combinations of chemotherapy with other drugs such as monoclonal antibodies or molecules that block signal transduction, and the individualisation of treatments.*

**Palabras clave:** Linfoma de Hodgkin; Linfoma no Hodgkin; Efectos secundarios.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma; Non-Hodgkin's Lymphoma; Late effects.

*Pediatr Integral 2012; XVI(6): 463-474*

## Introducción

Los linfomas en la infancia son un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan al sistema inmune y derivan de los linfocitos en diferentes estados de diferenciación.

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). Se trata de un grupo heterogéneo de

neoplasias, con un amplio abanico de formas de presentación clínica, que van desde formas pseudo-leucémicas, con afectación difusa del organismo, hasta otras puramente locales. Los linfomas suponen el tercer grupo de neoplasias por incidencia en la edad infantil, por detrás de las leucemias y de los tumores del sistema nervioso central<sup>(1)</sup>.

## Linfoma de Hodgkin

### Introducción

Es la neoplasia más frecuente entre los 15 y los 19 años de edad.

Thomas Hodgkin, en 1832, realizó la descripción anatómica de la enfermedad; Sternberg, en 1898 y, de forma más precisa, Reed en 1902, identificaron la célula gigante multinucleada característica de la enfermedad y conocida como célula de Reed-Sternberg. El linfoma de Hodgkin (LH) representa el 7% de las neoplasias en la edad pediátrica y la supervivencia global es superior al 90%. Es excepcional en el lactante y es la neoplasia más frecuente entre los 15 y los 19 años de edad. La incidencia del LH varía según la región geográfica, el nivel socioeconómico y el estado inmunológico<sup>(2)</sup>. El 80%

de los casos de LH en menores de 5 años de edad son niños; a los 12 años de edad, esta proporción se iguala y, entre los 15 y los 19 años de edad, la tendencia se invierte, el 80% de los casos son niñas<sup>(3)</sup>.

### Patología

**Existen dos tipos de LH, el clásico y el LH nodular, de predominio linfocítico; éste se presenta habitualmente en estadios localizados y se comporta clínicamente de forma menos agresiva.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(4)</sup> distingue dos tipos de LH con características clínicas y biológicas distintas<sup>(5)</sup>: el LH clásico y el LH nodular de predominio linfocítico (Tabla I). Este último es poco frecuente, menos del 10% de los casos, y se presenta mayoritariamente en varones y con formas localizadas. 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) (Fig. 1). 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. La escasez de células malignas en el LH ha hecho muy difícil discernir su origen. Mediante técnicas de microdissección celular, se ha conseguido aislarlas y, actualmente, la evidencia señala que se trata de células clonales de estirpe linfocitaria B. En el caso de la variante nodular, las células derivan de linfocitos B del centro germinal o de estadios post centro germinal, expresan marcadores de linaje B y conservan alguna capacidad de reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas. Las células malignas del LH clásico, las células de HRS, también proceden de linfocitos B del centro

**Tabla I.** Clasificación del linfoma de Hodgkin

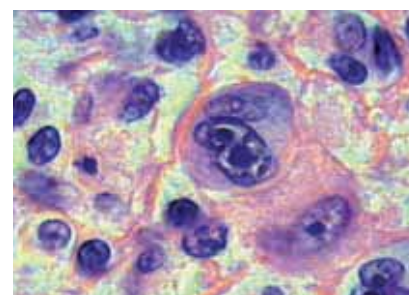
#### Linfoma de Hodgkin clásico (90-95% de los casos)

- Esclerosis nodular
  - 70-80% en adolescentes
  - 40-50% en menores de 10 años
- Celularidad mixta
  - 10-15% en adolescentes
  - 30-35% en menores
- Depleción linfocítica (poco frecuente en pediatría)
- Rico en linfocitos (poco frecuente en pediatría)

#### Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (5-10% de los casos)

germinal, pero presentan ciertas mutaciones que impiden la codificación de los reordenamientos de la región variable del gen de las inmunoglobulinas. En condiciones normales, estas mutaciones deberían desencadenar el proceso de apoptosis o muerte celular programada pero, por mecanismos todavía no bien conocidos, las células de HRS escapan a la apoptosis. Recientemente, se está dando la mayor importancia al microambiente que rodea las células tumorales en el LH. Se sospecha que las células neoplásicas que rodean a las células de HRS juegan un papel muy importante en el desarrollo y mantenimiento del tumor mediante la liberación masiva de citocinas, e incluso que pudieran tener importancia pronóstica y ser la diana para nuevos tratamientos<sup>(6)</sup>.

La asociación del virus de Epstein-Barr (VEB) con el LH se conoce desde hace tiempo, pero el papel que juega el virus en el desarrollo del tumor sigue sin comprenderse. El genoma del virus 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<sup>(7)</sup>.



**Figura 1.** Célula de Reed-Sternberg: célula diagnóstica de linfoma de Hodgkin que muestra, característicamente, tamaño grande, citoplasma abundante, membrana nuclear intensamente pigmentada y núcleo bilobulado con dos nucléolos prominentes. H/E 1000X.

### Clínica

**El LH se presenta, clínicamente, como una masa adenopática no dolorosa en la región cervical baja, supraclavicular o mediastínica. En ocasiones acompañadas de síntomas sistémicos, como son fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna.**

La forma de presentación clínica típica del LH es la de una niña de 12 años de edad que desarrolla una adenopatía grande, no dolorosa, en la región cervical, supraclavicular o axilar, acompañada o no de síntomas sistémicos y de masa mediastínica<sup>(8)</sup>. Menos del 3% de las adenopatías en el LH son infradiaphragmáticas. La masa mediastínica está presente en el 75% de los casos, y en el 30% es "bulky" (masiva); es decir, que ocupa más de un tercio del diámetro torácico. En estos casos, puede ir acompañada de: tos, disnea, estridor, disfagia y síndrome de vena cava superior. Los síntomas sistémicos tienen valor pronóstico e implican cambios en las decisiones terapéuticas. Se denominan síntomas B y son: fiebre, sudoración

nocturna y pérdida de peso. El prurito y el dolor desencadenado por la ingesta de alcohol, aunque característicos, no se consideran síntomas B. No son excepcionales los fenómenos autoinmunes: anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia.

### Diagnóstico diferencial

**El diagnóstico diferencial del LH incluye todas las causas de adenopatía, infecciosas, sistémicas o malignas, y la rapidez del proceso diagnóstico debe adaptarse a las características clínicas de la adenopatía y de los signos y síntomas acompañantes.**

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.

### Evaluación diagnóstica

**La PAAF no es suficiente para diagnosticar el LH y puede llevar a error. Se precisa la histología de una adenopatía completa. El PET y la RM de cuerpo entero están revolucionando el estudio de extensión del LH y, lo que es más importante, la valoración de la respuesta precoz al tratamiento.**

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

Tabla II. Clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswolds	
<b>Estadio</b>	
I.	Afectación de una única región ganglionar
II.	Afectación de 2 o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma
III.	Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma
IV.	Afectación extranodal que no sea "E"
<b>Anotaciones a la definición de estadio</b>	
A.	Ausencia de síntomas B
B.	Síntomas B presentes
	– Pérdida de peso inexplicable >10% en 6 meses
	– Fiebre >38°C inexplicable, persistente o recurrente
	– Sudoración nocturna masiva
E.	Afectación extranodal por contigüidad

superior o dificultad respiratoria. La exploración cardiorrespiratoria y del anillo de Waldeyer es muy importante.

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.

Para el diagnóstico, la PAAF 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 cardio-circulatorio, se debe posponer la biopsia. Se recomienda iniciar tratamiento empírico con corticoides hasta poder llevar a cabo una sedación con seguridad.

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 (Tabla II).

Los estudios de imagen de los linfomas están sufriendo una pequeña revolución en la actualidad<sup>(9)</sup>. Los estudios clásicos, como son la radiología simple, la TAC o la RM, están siendo

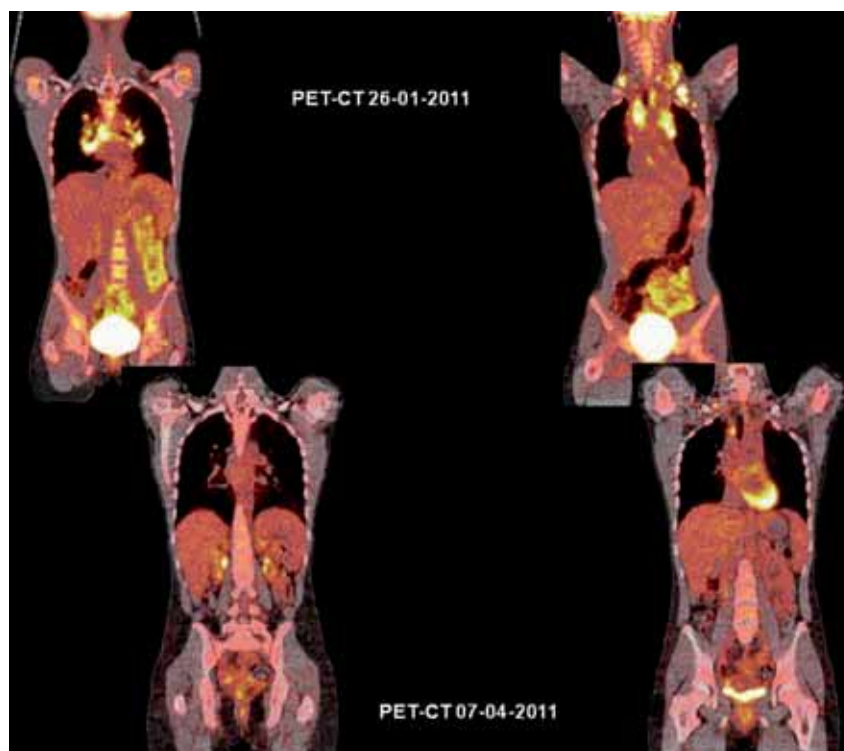
complementados o incluso sustituidos por estudios funcionales, como son la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o las técnicas especiales de RM (Fig. 2).

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 afectas, 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).

La RM de cuerpo entero es una técnica reciente que podría sustituir al PET evitando la radiación.

El anillo de Waldeyer debe ser evaluado clínicamente, a ser posible por un especialista en ORL. La región cervical se valorará, preferiblemente, mediante RM para evitar la radiación de la TAC. La ecografía también puede ser útil. Para valorar correctamente el parénquima pulmonar, 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. El abdomen y la pelvis deben ser estudiados, preferiblemente, por RM para evitar, de nuevo, la radiación de la TAC.

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.



**Figura 2.** Linfoma de Hodgkin estadio II. Afectación supraclavicular bilateral, infraclavicular izquierda y mediastínica. PET-CT antes y después de 2 ciclos de quimioterapia. Persiste actividad paratraqueal y supraclavicular derechas. No se pudo obviar la radioterapia. Obsérvese la captación fisiológica en médula ósea, tubo digestivo, pelvis renales y vejiga. La captación miocárdica es variable, depende de la dieta y del tono adrenérgico, entre otros factores.

### Tratamiento

Las novedades terapéuticas en el LH van tanto dirigidas a disminuir la tasa y gravedad de los efectos secundarios, como a mejorar las tasas de curación, en la actualidad superiores al 90%. La radioterapia podría evitarse en casos seleccionados.

Actualmente 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. Para ello, en Europa se ha desarrollado el primer estudio colaborativo internacional para el tratamiento del LH clásico en niños y adolescentes (EuroNet-PHL-C1) y en breve se iniciará un estudio para pacientes afectados de LH nodular de predominio linfocítico (EuroNet-PHL-LP).

El protocolo EuroNet-PHL-C1, actualmente en estudio, se basa en los protocolos del grupo alemán. Clasifica a los pacientes en tres grupos terapéuticos (GT) de menor a mayor riesgo: GT 1, estadios I A/B y II A; GT2, estadios IE A/B, IIE A, II B y III A; y, por último el GT3, que incluye los estadios IIE B, III E A/B, III B y IV.

Todos los pacientes reciben dos ciclos de QT tipo OEPA (vincristina, etopósido, prednisona y doxorubicina); los pacientes de los GT 2 y 3 reciben 2 y 4 ciclos más, respectivamente.

El estudio pretende responder a dos preguntas. La primera, si los pacientes que presentan una remisión completa después de los dos primeros ciclos de QT pueden estar completamente curados sin necesidad de recibir RT. La segunda pregunta es si la dacarbazina es tan efectiva como la procarbazona y además, es menos gonadotóxica, sobre todo en los niños. Para responder a la primera pregunta, se realiza un PET a todos los pacientes antes de empezar el tratamiento y se repite tras dos ciclos

de QT. Aquellos pacientes que cumplen unos estrictos criterios de buena respuesta, no reciben RT al finalizar la QT. Los que no los cumplen reciben RT sobre los campos ganglionares inicialmente afectados más un refuerzo en las zonas aún activas metabólicamente tras dos ciclos de QT.

La segunda pregunta se intenta responder mediante la randomización de los ciclos siguientes a los dos OEPA iniciales. Los pacientes son distribuidos aleatoriamente a recibir COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) o bien COPDAC (dacarbazina en vez de procarbazona).

El estudio EuroNet-PHL-LP se basa en la observación de que los pacientes con LH nodular de predominio linfocítico tienen mejor pronóstico que los pacientes afectados de la forma clásica de la enfermedad. Los pacientes con estadios IA completamente resecaos pueden curarse sin precisar de más tratamiento. Los pacientes con estadios IA no completamente resecaos o IIA reciben tres ciclos de QT sin RT y los pacientes con estadios más avanzados se tratan con el mismo protocolo que el LH clásico.

La recaída del LH puede ser curada en un porcentaje importante de los casos. El factor más importante que marca el pronóstico del paciente en recaída es el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento. Dependiendo de este factor de riesgo y del tratamiento previo recibido, se puede intentar un rescate con posibilidades razonables de éxito con QT de segunda línea más RT o bien con trasplante de médula ósea (TMO) autólogo<sup>(10)</sup> con acondicionamientos con intensidad reducida o estándar<sup>(11)</sup>.

### Efectos tardíos

La alta incidencia de segundas neoplasias, especialmente cáncer de mama, son la mayor causa de morbi-mortalidad en los supervivientes de LH pediátrico. El control de los supervivientes también debe basarse en la esfera hormonal, la función cardíaca y la esterilidad.

Los supervivientes de LH infantil presentan un exceso de morbi-mortalidad superior a la población general que persiste más allá de los 20 años de supervivencia<sup>(12)</sup>. La incidencia acumulada a los 30 años de desarrollar una

segunda neoplasia es del 11% para los varones y del 26% para las mujeres, principalmente a expensas del carcinoma de mama seguido de la neoplasia de tiroides, ambos relacionados con la RT. Estudios recientes de asociación en el genoma completo han identificado genes que aumentan la susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama después de haber recibido tratamiento por LH<sup>(13)</sup>.

Ante una enfermedad con un índice de curación tan alto y que se presenta en individuos tan jóvenes, los efectos secundarios tardíos y su repercusión en la calidad de vida de los supervivientes son motivo de gran preocupación. El síndrome de fatiga crónica, de etiología difícil de discernir, junto con alteraciones endocrinológicas, inmunológicas y cardiopulmonares, son los responsables principales de la pérdida de calidad de vida de estos pacientes.

Los niños sometidos a esplenectomía o a irradiación terapéutica del bazo se hallan en riesgo de desarrollar sepsis o meningitis por gérmenes encapsulados, entre los que se incluye el neumococo. Son necesarias la vacunación antineumocócica, antihaemophilus y antimehingococo y el tratamiento profiláctico con penicilina. Los niños con antecedente de linfoma de Hodgkin presentan mayor incidencia de herpes zoster.

Tanto los niños como las niñas deben ser valorados cuidadosamente para ser incluidos en programas de preservación de la fertilidad.

## Linfomas no Hodgkin

**Históricamente ha sido difícil clasificar los LNH. Las técnicas de inmuno-histoquímica, inmunofenotipo, citogenética y de biología molecular, permiten una mejor clasificación. Actualmente, la clasificación de la OMS es universalmente aceptada.**

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye a todos los linfomas excepto el LH. La clasificación de los LNH se ha ido concretando gracias a los avances en la histopatología, inmunohistoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular. Las clasificaciones más modernas, utilizando criterios inmuno-histoquímicos, han mejorado la correlación entre las entidades definidas por los patólogos, los estadios de desarrollo de los linfo-

**Tabla III.** Clasificación de la OMS de los LNH (2008)

<i>Subtipo de linfoma</i>	<i>Frecuencia</i>
<b>Neoplasias de precursores linfoides</b>	
Linfoma linfoblástico T	15-20%
Linfoma linfoblástico B	3%
<b>Neoplasias de células B maduras</b>	
Linfoma de Burkitt	35-40%
Linfoma difuso de células grandes B	15-20%
Linfoma de células B mediastínico primario	1-2%
<b>Neoplasias de células T maduras</b>	
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo	15-20%

citos normales y las enfermedades que presentan los pacientes han uniformado la terminología y han facilitado el desarrollo de protocolos terapéuticos colaborativos. Los avances en biología molecular han permitido unificar las clasificaciones de los linfomas en una única clasificación universalmente aceptada, la de la OMS<sup>(4)</sup> (Tabla III).

### Biología molecular

**Las alteraciones moleculares de los LNH pediátricos tienen, por el momento, menos trascendencia clínica que en el caso de las leucemias o de los linfomas en la población adulta.**

La mayoría de los LNH pediátricos presentan translocaciones cromosómicas que producen proteínas de fusión que alteran los mecanismos de control del crecimiento y la maduración celular, favoreciendo la oncogénesis.

El 50-70% de los LL presentan un cariotipo anormal que afecta a los genes de los receptores de células T. No se ha demostrado que dichas alteraciones sirvan para diferenciar subgrupos con distintas características clínicas.

Todos los casos de LB presentan reordenamientos que afectan a los genes de las inmunoglobulinas, y más del 90% tienen una translocación del gen *MYC*. Las translocaciones del gen *MYC* no son específicas, se observan también en algunos casos de linfoma de células grandes B (LDCGB).

Todos los casos de LDCGB presentan reordenamientos de genes de inmunoglobulinas. Recientemente, estudios de *arrays* de ADN han subdividido los LDCGB en dos subtipos, el de células del centro germinal y el de células B

activadas. Dicha distinción no parece poseer implicaciones clínicas, por lo menos en pediatría.

Los linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) pediátricos suelen ser positivos para ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) y presentar mejor pronóstico que el adulto. Los LACG ALK negativos tienen peor pronóstico; mientras que, la afectación exclusiva cutánea del LACG, que presenta un pronóstico excelente, es ALK negativa. La determinación de ALK mediante técnicas inmunohistoquímicas es más fiable, desde el punto de vista clínico, que la determinación de la translocación del gen *ALK* mediante técnicas de biología molecular o genéticas.

### Incidencia y epidemiología

**El único factor etiológico favorecedor del desarrollo de un LNH conocido actualmente es la inmunodeficiencia, primaria o adquirida. Los niños afectados de síndromes de inmunodeficiencia congénita, adquirida o en tratamiento inmunosupresor, tienen mayor riesgo de desarrollar LNH.**

Existe población pediátrica de riesgo en cuanto a desarrollar LNH, la cual incluye a pacientes con: síndromes de inmunodeficiencia congénitos (ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X), síndromes de inmunodeficiencia adquirida y aquellos que se hallan bajo tratamiento inmunosupresor en razón de ser receptores de órganos.

Los LNH son más frecuentes que los LH por debajo de los 10 años de edad. Entre los 15 y los 19 años de edad, la incidencia de LH es del doble de la de LNH.

Existe un gran predominio de los niños respecto a las niñas, sobre todo por

**Tabla IV.** Clínica de los LNH pediátricos

<b>Histología</b>	<b>Inmunología</b>	<b>Clínica</b>
Linfoma de Burkitt	Linfocito B maduro	Masas abdominales, invaginación intestinal, masas en el anillo de Waldeyer (amígdalas)
Linfoma difuso de células grandes B	Linfocito B del centro germinal (CG) o post-CG	Adenopatías periféricas, masas abdominales, afectación ósea "metastásica", múltiple
Linfoma de células grandes mediastínico	Linfocito B de la médula del timo	Mediastino (predominio en mujeres jóvenes)
Linfoma anaplásico de células grandes	Linfocito T, menos frecuentemente célula N233K o <i>null</i> (nunca linfocitos B)	Piel, ganglios periféricos (puede simular celulitis o adenitis infecciosa) y huesos
Linfoma linfoblástico preT	Linfocitos T precursores	Masa mediastínica
Linfoma linfoblástico preB	Linfocitos B precursores	Piel, hueso, ganglios

debajo de los 10 años de edad, cuando la incidencia es el triple en niños que en niñas. La frecuencia de LNH aumenta con la edad a lo largo de toda la vida. Durante la infancia, la incidencia de los distintos tipos de LNH varía. El linfoma de Burkitt (LB) es más frecuente entre los 5 y los 15 años de edad; la incidencia de linfoma linfoblástico (LL) es constante a lo largo de toda la infancia, y la incidencia de los linfomas de células grandes, linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y linfoma anaplásico de células grandes (LACG), aumenta con la edad.

La frecuencia de los LNH también varía con la localización geográfica. Existe en África, en la región de las grandes lluvias donde la malaria es endémica, una elevada incidencia de un subtipo de LB llamado endémico, con características clínicas y biológicas específicas y distintas del LB esporádico que se da en el resto del mundo.

La etiología de los LNH es prácticamente desconocida. La inmunodeficiencia, primaria o adquirida, es claramente un factor de riesgo para el desarrollo de LNH. La asociación entre el VEB y los LNH fue observada por Denis-Burkitt cuando describió el linfoma que lleva su nombre mientras estudiaba la malaria en África. Se ha demostrado que el VEB es capaz de transformar *in vitro* los linfocitos B en líneas celulares inmortales. El papel del VEB es incluso más claro y definitivo en el desarrollo de los síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia, por ejemplo, tras trasplante de órganos. El papel que juega el VEB en los LNH de los individuos inmunocompetentes es más difícil de entender. Se encuentra el genoma del

virus en el 10-20% de los casos de LB norteamericanos o europeos.

### Clínica

**Los LNH en la infancia pueden debutar clínicamente como una emergencia médica. Síndrome de la vena cava superior, compresión de la vía aérea, síndrome de lisis tumoral, insuficiencia respiratoria o cardíaca por derrames masivos, insuficiencia renal por afectación renal directa o de la vía urinaria, síndromes de compresión medular, etc.**

Los LNH en niños son enfermedades muy agresivas. Pueden debutar con cuadros clínicos extremadamente graves, como son: síndrome de la vena cava superior, compresión de la vía aérea, síndrome de lisis tumoral, insuficiencia respiratoria o cardíaca por derrames masivos, insuficiencia renal por afectación renal directa o de la vía urinaria, síndromes de compresión medular, etc. En los casos menos graves, la forma de presentación clínica dependerá de la localización (Tabla IV).

### Linfoma linfoblástico

**La mayoría de los linfomas linfoblásticos son causados por células de estirpe T y se presentan como masa mediastínica acompañada de derrame pleural o pericárdico.**

La mayoría de los niños afectados de LL de precursores T (Fig. 3) se presentan con una masa adenopática de crecimiento rápido en la región cervical o mediastínica. No es extraño que se acompañe de síntomas de compresión de la vía respiratoria o de la vena cava.

Los derrames, pleurales o pericárdicos, son frecuentes y pueden contribuir a la clínica de descompensación respiratoria o cardiovascular. En contraste, los pacientes con LL de precursores B desarrollan formas localizadas de la enfermedad, con afectación de los ganglios periféricos, de los huesos y de la piel. La forma de afectación cutánea suele ser en forma de placas poco pigmentadas en la región del cuero cabelludo, en contraste con los linfomas de células grandes, en los cuales la afectación cutánea va acompañada con mayor frecuencia de signos inflamatorios locales y tiende a aparecer en la región torácica y axilar.

### Linfoma de Burkitt

**El LB esporádico se presenta como una masa abdominal, causante de un cuadro de invaginación intestinal y crisis suboclusivas, ocupación abdominal masiva o abdomen agudo. También, como masa adenopática en la región parafaríngea.**

El LB esporádico (Fig. 4) se presenta, en la mayoría de los casos, como una masa abdominal en un niño de entre 5 y 10 años de edad, localizada en la pared del intestino en la región ileocecal simulando la forma de presentación de la apendicitis aguda o la invaginación intestinal. En estos casos, si la resección quirúrgica puede ser completa, supone la curación de la práctica totalidad de estos pacientes con muy poca quimioterapia (QT) adyuvante. En ocasiones, la afectación abdominal es difusa y masiva, afectando al mesenterio, el peritoneo, a los riñones y ovarios y, a menudo, acompañada de ascitis. Es poco frecuente la afectación testicular. Una quinta parte

de los pacientes debutan con pancitopenia debida a infiltración medular masiva. Por convenio, cuando la infiltración blástica de la médula ósea (MO) supera el 25%, el paciente pasa a ser diagnosticado de leucemia aguda linfoblástica.

El LB también afecta con frecuencia a la región parafaríngea y paranasal. A diferencia con la forma endémica, la afectación mandibular no es frecuente. Otros lugares menos habituales de presentación del LB son: la piel, el SNC y el hueso. Las masas mediastínicas son muy poco frecuentes en el LB.

### Linfoma difuso de células grandes B

**El LDCGB tiene tendencia a afectar a la piel y al hueso. La variante mediastínica primaria es característica de mujeres jóvenes.**

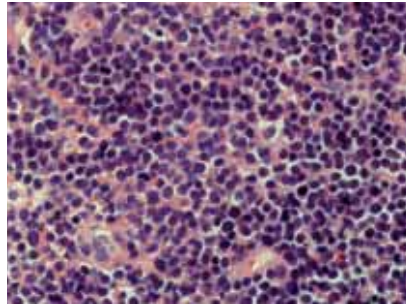
La forma de presentación clínica del LDCGB es más heterogénea comparada con el LB. Predominan los pacientes con afectación extranodal, cutánea y ósea. La afectación del SNC y de la MO es menos frecuente. El linfoma de células grandes mediastínico primario se presenta como una masa mediastínica con tendencia a invadir localmente las estructuras vecinas, como pulmón y pericardio. Es frecuente la afectación renal.

### Linfoma anaplásico de células grandes

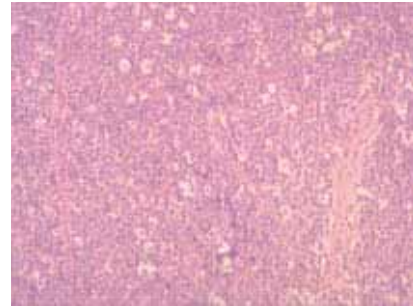
**El LACG se presenta en dos formas clínicas, una cutánea exclusiva, ALK negativa y de evolución benigna; y otra forma invasiva o sistémica, ALK positiva, que requiere tratamiento QT agresivo.**

El LACG suele afectar a la piel con mayor frecuencia que cualquier otro linfoma de la infancia; también puede extenderse al hueso, partes blandas y ganglios periféricos (Fig. 5). A menudo se acompaña de síntomas y signos sistémicos, como: fiebre, cansancio y anorexia. El 70% de los pacientes debutan con enfermedad diseminada. No es excepcional la afectación del SNC y de la MO.

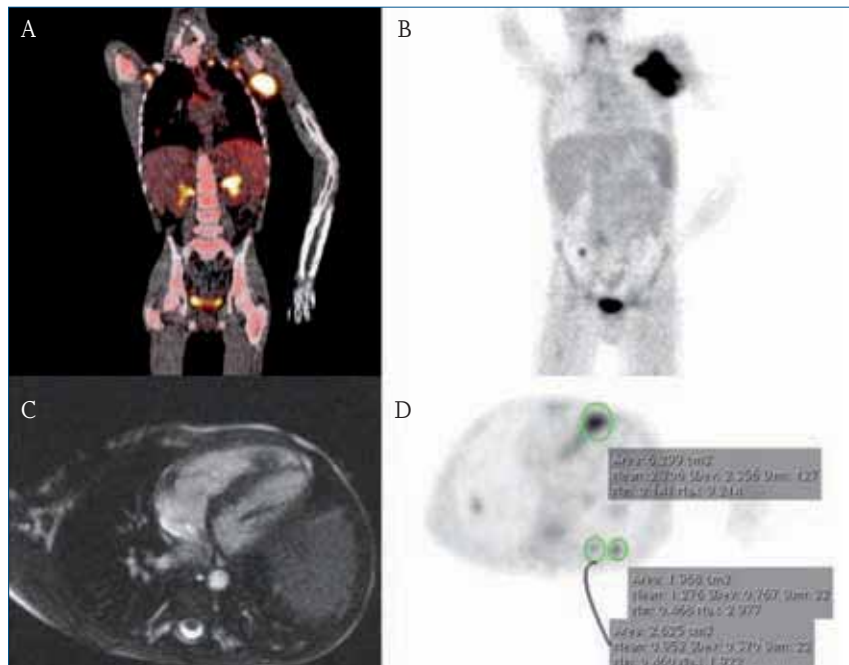
La forma cutánea exclusiva del LACG es, prácticamente, una entidad distinta, sus células son ALK negativas y la enfermedad tiene tendencia a la curación espontánea. Si no se demuestra afectación extracutánea, una actitud conservadora es aconsejable. La papulomatosis linfomatoide (PL) es una entidad benigna,



**Figura 3.** Linfoma linfoblástico células T: población celular de estirpe linfocítica de pequeño tamaño con núcleos picnóticos o algo más claros e irregulares de aspecto blástico con presencia de algún nucléolo prominente. H/E 250X.



**Figura 4.** Linfoma de Burkitt: proliferación de células linfocíticas de tamaño intermedio que dejan entre ellas espacios claros ocupados por macrófagos fagocitando detritus celulares (patrón morfológico en cielo estrellado). H/E 100X.



**Figura 5.** Linfoma anaplásico de células grandes. A y B) PET/CT inicial. Varón, 8 años de edad. Gran masa ganglionar y cutánea en axila izquierda. Pequeñas captaciones patológicas en axila derecha, lóbulo inferior del pulmón derecho, región apical del pulmón y subclavicular izquierdas. Captación fisiológica en laringe, pelvis renales, uréter derecho, médula ósea en múltiples huesos y vejiga. C y D) RNM y PET, recaída 1 mes después de finalizado el tratamiento: Nódulo linfomatoso en tabique interventricular cardíaco y múltiples nódulos en ambos pulmones.

autoinvolutiva, que a menudo es difícil de distinguir de la forma cutánea exclusiva del LACG. No requiere tratamiento y las lesiones papulares características, rojizo-marronosas y de menos de 2 cm de diámetro, aparecen y desaparecen en el plazo de entre 3 y 8 semanas (Fig. 6).

### Estadio y factores pronósticos

**El mayor factor pronóstico en los LNH es el estadio clínico.**

El tratamiento actual de los linfomas pediátricos se basa en protocolos colaborativos liderados en Estados Unidos por el *Children Oncology Group* (COG) y en Europa por el grupo alemán BFM y el francés. Todos los grupos han aceptado la clasificación que la Dra. Murphy desarrolló en los años 80 cuando diseñaba un protocolo de tratamiento estratificado para los LNH pediátricos en el *Saint Jude Children's Research Hospital*, en Memphis, Tennessee (Tabla V).



**Figura 6.** Papulomatosis linfomatoide: paciente de 13 años de edad. Quinto año de seguimiento. Las lesiones aparecen y desaparecen espontáneamente sin dejar cicatriz. Únicamente las lesiones iniciales, grandes y úlcero-necróticas, dejaron secuelas cicatriciales en las piernas. La papulomatosis linfomatoide, entidad exclusivamente cutánea y de curso clínico benigno, no debe confundirse con el LACG ALK negativo que es, histológicamente, muy parecida.

Actualmente, mediante citometría de flujo o análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se detecta enfermedad diseminada en MO, SNC o sangre periférica en pacientes en los que, por técnicas convencionales, no se detecta. La mayoría de los grupos consideran actualmente que la enfermedad detectada mediante métodos modernos supone, en efecto, un factor pronóstico que se debe tener en cuenta al tomar decisiones en el tratamiento<sup>(14)</sup>.

### Tratamiento

**El tratamiento de los LNH pediátricos se basa en la poliquimioterapia administrada en un centro de oncología pediátrica multidisciplinar y con experiencia y en el contexto de un protocolo internacional.**

El tratamiento de los LNH es uno de los grandes éxitos de la oncología. A principios de los años 70, los LNH eran prácticamente incurables y se empezó a tratarlos con QT similar a la utilizada en las leucemias. Desde entonces hasta la actualidad, los resultados han ido mejorando hasta conseguirse supervivencias libres de eventos en el 80-95% de los casos diagnosticados en estadios localizados y en el 70-85% de los casos más avanzados (Tabla VI). La profilaxis de las recidivas en el SNC y el mejor manejo de las complicaciones, como el síndrome de lisis tumoral y las infecciones durante los periodos de neutropenia, han contribuido a este éxito.

**Tabla V.** Clasificación de Murphy o de Saint Jude

#### Estadio I

- Único tumor ganglionar o extraganglionar. Excepto masas torácicas o abdominales

#### Estadio II

- Múltiples tumores ganglionares o extraganglionares en un mismo lado del diafragma
- Tumor abdominal completamente resecaado (incluso con ganglios afectos)

#### Estadio III

- Tumores a ambos lados del diafragma
- Tumor torácico (mediastínico, pleural o tímico)
- Tumor abdominal masivo
- Tumor paraespinal o paramenínico

#### Estadio IV

- Afectación del SNC o de la MO (>25% blastos)

**Tabla VI.** Supervivencia de los LNH pediátricos

Linfomas localizados	SLE	
	Localizados	Diseminados
L. de Burkitt	90-95%	70-90%
L. linfoblástico	85-90%	80-90%
L. difuso de células grandes B	90-95%	85-90%
L. anaplásico de células grandes	90%	70-75%

SLE: supervivencia libre de evento.

El papel de la RT en el tratamiento de los LNH es muy limitado. Está indicada en los casos con afectación del SNC y como tratamiento de consolidación local en casos de recaída o refractariedad.

Actualmente, todos los LNH se tratan siguiendo protocolos multicéntricos liderados por las sociedades de oncología pediátrica nacionales<sup>(15)</sup>. La tendencia actual es a unir esfuerzos, creándose grupos colaborativos más y más grandes, como sucede con el actual protocolo de tratamiento de los linfomas B, que será lanzado por el grupo FAB (*French-American-British*) basado en un protocolo mixto entre el utilizado hasta la actualidad en Europa y el norteamericano del grupo COG.

El trasplante de médula ósea autólogo o alogénico, con regímenes de QT de acondicionamiento de baja intensidad o estándar, es el tratamiento de elección de las recidivas en la mayoría de los casos de LNH pediátricos. La efectividad del trasplante se basa en la utilización de QT a muy altas dosis y, en el caso del trasplante de MO alogénico, en el efecto injerto-contra-linfoma mediado por mecanismos similares a los que

causan la enfermedad de injerto-contra-huésped.

El uso de anticuerpos dirigidos contra antígenos de membrana, como son CD20 en los linfomas de células B o CD30 en el LH o en el LACG se están empezando a utilizar en los protocolos actuales de tratamiento de los LNH pediátricos<sup>(16)</sup>. También, suponen una esperanza de futuro el uso de nuevas moléculas dirigidas a bloquear vías de transmisión de señal intracelular que se hallan sobre-expresadas en algunos linfomas como, por ejemplo, los inhibidores de cinasas de ALK, de nuevo en el LACG.

### Síndrome de lisis tumoral

**El síndrome de lisis tumoral es una emergencia médica y puede poner en peligro la vida del paciente.**

El síndrome de lisis tumoral es una urgencia metabólica definida por la presencia de alteraciones electrolíticas acompañadas o no de insuficiencia renal aguda. El síndrome puede estar presente al diagnóstico de procesos neoplásicos con alta tasa de crecimiento, como son los linfomas no Hodgkin o la leucemia



linfoblástica aguda, o instaurarse con el inicio del tratamiento. La destrucción tumoral conlleva la liberación de productos que superan la capacidad de excreción renal de los mismos. El tratamiento se basa en dos premisas fundamentales, la prevención de la nefropatía úrica y la corrección de la acidosis metabólica y de las alteraciones electrolíticas.

Annemans define el síndrome como al menos dos de las siguientes alteraciones: incremento de la creatinina sérica en dos veces el valor normal, ácido úrico sérico  $>7$  mg/dl, fósforo sérico  $>3$  mmol/L, potasio sérico  $>6$  mmol/L, calcio sérico  $<2$  mmol/L o producto calcio fósforo  $>5$ .

El manejo actual incluye la hiperhidratación, la corrección de las alteraciones metabólicas y el incremento en la eliminación del ácido úrico. La enzima uratoxidasa convierte el ácido úrico en alantoína, la cual es más soluble, disminuyendo, por tanto, los niveles séricos. Una forma recombinante de la uratoxidasa, la rasburicasa, es muy efectiva como uricolítico. La rasburicasa, a dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día y según evolución, produce un descenso espectacular de las concentraciones de ácido úrico. Es habitual que el niño requiera tan solo una o dos dosis, para normalizar los niveles, si bien puede ser necesario el tratamiento durante cinco días.

### Perspectivas de futuro

Los retos para el futuro son la mejora de las tasas de curación y la disminución de los efectos secundarios. Probablemente, estos objetivos se alcanzarán a través del mayor uso de combinaciones de quimioterapia y otras sustancias como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o moléculas inhibitoras de las vías de transmisión de señal intracelular y de la individualización de los tratamientos.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se ha mostrado eficaz, tanto en el linfoma anaplásico de células grandes refractario, como en el linfoma linfoblástico de células T en recaída.

Los anticuerpos monoclonales son una nueva opción terapéutica, el rituximab (anti-CD20) concomitante con quimioterapia tipo CHOP se ha mostrado eficaz en LNH del adulto, bcl-6 negativo; sin embargo, la mayoría de los linfomas

B en el niño son bcl positivos. Los efectos de rituximab en la infancia son objeto de investigación. El antígeno CD30, expresado por los linfomas anaplásicos de células grandes, puede ser una nueva diana para la inmunoterapia. Una nueva generación de análogos de los nucleósidos de purina y purina inhibidores de la nucleósido fosforilasa ampliarán el espectro de la quimioterapia, especialmente para los tumores de células T.

### Función del pediatra de Atención Primaria

La función del pediatra de Atención Primaria es muy importante, porque es el primer y el último eslabón de la cadena del tratamiento del niño con linfoma. Será quién detecte el primer síntoma de la enfermedad y será quien acompañe al niño desde el día que acabe la quimioterapia hasta la edad adulta, afrontando los efectos secundarios del tratamiento recibido.

La presencia de una adenopatía aumentada de tamaño en un niño previamente sano es un acontecimiento frecuente que, normalmente, no significa la presencia de una enfermedad maligna. Será el pediatra de Primaria quien deberá valorar, mediante la anamnesis, la exploración física y un primer escalón de exámenes complementarios, si la actitud más adecuada es la observación o es necesario iniciar el proceso diagnóstico para descartar enfermedades de mayor gravedad.

Así mismo, el pediatra de Atención Primaria será quien dará soporte a la familia y al paciente durante los periodos de alta hospitalaria, principalmente en el caso de pacientes que habitan lejos del hospital.

### Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\*\* Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP. Pediatric Lymphomas. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2007.
- 2.\*\* Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treatment Reviews. 2010; 36: 277-85.
- 3.\*\*\* Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 4.\*\*\* Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva; 2008.
- 5.\*\* Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO

classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011; 117: 5019-32.

- 6.\*\* Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment. J Clin Oncol. 2011; 29: 1812-26.
- 7.\*\*\* Cader FZ, Kearns P, Young L, Murray P, Vockerodt M. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. Cancer Treatment Reviews. 2010; 36: 348-53.
- 8.\*\* Sánchez de Toledo J. Linfomas. Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin. Pediatr Integral. 2008; XII(6): 563-72.
- 9.\*\* Abramson SJ, Price AP. Imaging of Pediatric Lymphomas. Radiol Clin North Am. 2008; 46: 313-38.
- 10.\*\* Colpo A, Hochberg E, Chen YB. Current Status of Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma. The Oncologist. 2012; 17: 80-90.
- 11.\*\* Greaves PJ, Gribben JG. Demonstration of Durable Graft Versus Lymphoma Effects in Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2011; 29: 952-3.
- 12.\*\*\* Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 2011; 117: 1806-16.
- 13.\*\* Ma YP, van Leeuwen FE, Cooke R, et al. FGFR2 genotype and risk of radiation-associated breast cancer in Hodgkin lymphoma. Blood. 2012; 119: 1029-31.
- 14.\*\* Lara Mussolin L, Pillon M, d'Amore ESG, et al. Minimal Disseminated Disease in High-Risk Burkitt's Lymphoma Identifies Patients With Different Prognosis. J Clin Oncol. 2011; 29: 1779-84.
- 15.\*\* Miles RR, Arnold S, Cairo MS. Risk factors and treatment of childhood and adolescent Burkitt lymphoma/leukemia. Br J Haematol. 2012 Jan 20. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09024.x. [Epub ahead of print].
- 16.\*\*\* Gallego S, Llort A, Gros L, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in children: The role of chemotherapy in the era of rituximab. Pediatr Transplant. 2010; 14: 61-6.

### Bibliografía recomendada

— Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP. Pediatric Lymphomas. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2007.

Excelente libro que recoge de forma amena todas las particularidades de los linfomas. Viaje a través de la epidemiología, etiología, clínica, tratamiento y efectos secundarios.

— Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Libro de referencia mundial en Oncología Pediátrica. Realizado por autores prestigiosos.

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva; 2008.

La clasificación por excelencia de los linfomas. Abundante información sobre biología molecular. Es la referencia.

- Cader FZ, Kearns P, Young L, Murray P, Vockerodt M. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of

childhood lymphomas. Cancer Treatment Reviews. 2010; 36: 348-53.

El virus de Epstein-Barr sigue siendo un misterio. Revisión actualizada del papel que juega en los linfomas.

- Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 2011; 117: 1806-16.

La importancia de este trabajo radica en el elevado número de individuos y el prolongado periodo de tiempo en que se ha hecho el seguimiento.

- Gallego S, Lloret A, Gros L, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in children: The role of chemotherapy in the era of rituximab. Pediatr Transplant. 2010; 14: 61-6.

Revisión de la experiencia en el tratamiento de los linfomas en pacientes trasplantados.

## Caso clínico

Paciente de 14 años de edad, natural de Honduras, que presenta adenopatías cervicales bilaterales de más de un año de evolución. En los últimos dos meses, se han añadido: fiebre, pérdida del apetito, astenia, pérdida de peso no cuantificada, prurito cutáneo y aumento del tamaño de los ganglios.

El padre del paciente, que trabaja en España desde hace cinco años, lo traslada a un hospital español en octubre de 2011.

La exploración física en el momento de llegar al hospital muestra a un preadolescente con aspecto de enfermedad grave, cansado y con palidez cutánea. La piel está engrosada, principalmente en las partes acras, y presenta lesiones de rascado. La auscultación cardiorrespiratoria muestra taquicardia moderada, FC: 90 lpm, hipofonía en tercio inferior del hemotórax derecho. Se palpan mazacotes adenopáticos en región laterocervical izquierda y supraclavicular derecha. Esplenomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal, dura, no dolorosa. Resto de la exploración: normal.

Analítica al ingreso: hemograma: hematíes:  $3,3 \times 10^{12}/L$ ; hemoglobina: 7,5 g/dl; hematocrito: 23,7%. Serie blanca: leucocitos:  $3,8 \times 10^9/L$ ; neutrófilos:  $2,3 \times 10^9/L$ ; linfocitos:  $0,9 \times 10^9/L$ ; monocitos:  $0,6 \times 10^9/L$ ; eosinófilos:  $0,1 \times 10^9/L$ . Serie plaquetaria: plaquetas:  $165,5 \times 10^9$ . Bioquímica: LDH: 693 UI/L (VN: 208-378).

Se realiza una biopsia de una adenopatía cervical que confirma el diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Un PET/CT muestra afectación ganglionar laterocervical bilateral, mediastínica, y abdominal (paravertebrales bilaterales y voluminosas). Metástasis óseas en cabeza del húmero izquierdo y vértebras. Infiltración esplénica y masa pulmonar.

Una vez completado el proceso diagnóstico y el estudio de extensión, se inició quimioterapia. El PET/CT de evaluación de respuesta precoz mostró una gran mejoría, pero todavía persistían focos de actividad tumoral laterocervical izquierda y mediastínica. La actividad de la médula ósea está aumentada pero es atribuible al estímulo de la recuperación después de los ciclos de quimioterapia. También, se observa la eliminación fisiológica del trazador en la pelvis del riñón derecho y su acumulación en la vejiga urinaria.



Figura 7. Radiografía de tórax: condensación LID y ensanchamiento mediastínico.

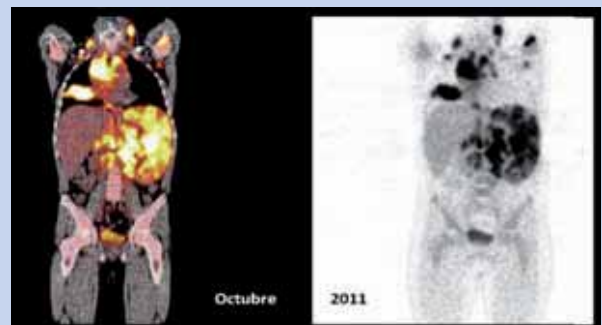
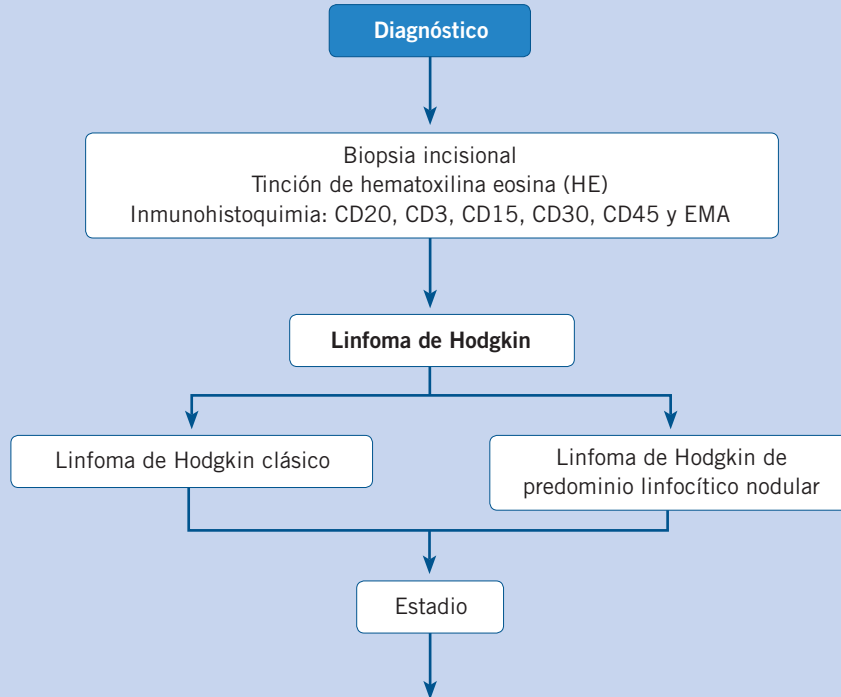


Figura 8.



Figura 9.

## Algoritmo 1



### Estudios esenciales

- Anamnesis y exploración física: síntomas B, prurito, ganglios, bazo, hígado
- Hemograma, VSG, función hepática y renal, LDH, inmunidad
- Rx tórax
- TAC torácica
- RM abdominopélvica y cervical
- Biopsia médula ósea en estadios avanzados
- PET-TAC
- HIV, hepatitis B y C
- Ecocardiograma
- Valoración del desarrollo sexual

### Otros

- Vacunación antineumococo, *Haemophilus*, meningococo (si esplenectomía o RT bazo)
- Criopreservación del semen en función de la edad
- Ooforopexia en caso de radioterapia pélvica
- Valorar criopreservación de tejido ovárico
- Estudio hormonal con función tiroidea

## Algoritmo 2

### Seguimiento



#### **Clinico**

- Anamnesis y examen clínico cada 3 meses durante 24 meses, cada 6 meses durante 36 meses y, después, revisión anual

#### **Pruebas**

- Hemograma completo, VSG, LDH, función renal y hepática

#### **Otros**

- TAC torácica cada 6-12 meses, durante 36 meses; después anual hasta 5 años; y, posteriormente, según criterio clínico
- RM laterocervical según criterio clínico
- PET/TAC si se considera necesario para el seguimiento
- RM anual en los casos en que se hayan incluido las mamas en el campo de radioterapia, a partir de 8-10 años después del tratamiento
- Función tiroidea. TSH cada 6 meses a partir de los 2 años
- Vacunación frente a neumococo, *Haemophilus influenzae* y meningococo en caso de esplenectomía o radioterapia esplénica. Profilaxis con penicilina
- Evaluación cardiológica. Ecocardiograma anual
- Estudio función gonadal
- Información sobre efectos secundarios y su prevención