Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin

P. Guerra García*, D. Plaza López de Sabando**

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

*https://orcid.org/0000-0002-7740-0614 - **https://orcid.org/0000-0002-1505-3055

Resumen

Los linfomas son el tercer cáncer más frecuente en la infancia. Son tumores derivados de los linfocitos en sus distintos estadios de maduración. Se dividen en dos grandes grupos: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). Ambos se pueden presentar con afectación ganglionar y/o extraganglionar. Pueden debutar como una urgencia oncológica con síntomas de compresión o con lisis tumoral. Es importante sospechar el diagnóstico de linfoma desde Atención Primaria para poder realizar una derivación precoz a un centro especializado en Hemato-Oncología Pediátrica. El LH es uno de los cánceres con mayor supervivencia desde los años 70. Utilizando regímenes que combinan quimioterapia y radioterapia, la supervivencia supera el 90 %. El principal objetivo es reducir los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento. El LNH es un grupo heterogéneo de linfomas donde se incluyen todos aquellos linfomas que no son tipo Hodgkin. En su gran mayoría, son linfomas de alto grado y clínicamente agresivos. Sin embargo, gracias a la colaboración internacional en forma de grandes ensayos clínicos, los tratamientos actuales logran supervivencias por encima del 80 %. La toxicidad aguda de los tratamientos es una complicación común; por tanto, el tratamiento en unidades especializadas es necesario.

Abstract

Lymphomas are the third most common childhood cancer. They are malignant tumours of the lymphoid tissues. There are two main groups: Hodgkin (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL). The clinical presentation can be nodal or extranodal. They can present as an oncologic emergency, with compression symptoms or tumour lysis. It is important to know when to suspect this diagnosis and refer the patient promptly to a Paediatric Oncology Centre. HL is one of the most curable cancers since 1970. Combining chemotherapy and radiotherapy, cure rates are above 90 %. The main objective in their treatment at present is to reduce long-term toxicities, while maintaining the high survival rates. NHL is a heterogeneous group that includes all other lymphomas. They are mainly high-grade malignancies, which are clinically aggressive. Due to international collaboration with large clinical trials, current treatment protocols achieve survival rates of over 80 %. Acute toxicities are frequent, and therefore these treatments should only be administered at specialised centres.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin; Linfoma no-Hodgkin; Linfadenopatía; Masa mediastínica.

Key words: *Hodgkin lymphoma; Non-Hodgkin lymphoma; Lymphadenopathy; Mediastinal mass.*

OBJETIVOS

- Conocer la epidemiología y la clasificación de los principales linfomas pediátricos.
- Ser capaz de establecer un diagnóstico de sospecha ante clínica sugerente de linfoma para poder iniciar un diagnóstico y derivación precoces a un centro hospitalario.
- Reconocer que los linfomas pueden presentarse como una urgencia oncológica y saber instaurar precozmente los procedimientos diagnósticos y terapéuticos indicados.
- Familiarizarse con las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico adecuado del linfoma en Pediatría.
- Adquirir nociones básicas sobre los principios del tratamiento de los linfomas en la edad pediátrica, así como sobre su pronóstico.

Autor de correspondencia: diego.plaza@salud.madrid.org

Introducción

Los linfomas son el tercer cáncer más frecuente en la infancia. Se dividen en dos grandes grupos: linfomas de Hodgkin (LH) y linfomas no-Hodgkin (LNH). El LH es frecuente en los adolescentes y se presenta como adenopatías de crecimiento progresivo. Con los esquemas terapéuticos actuales, la supervivencia supera el 90 %; por ello, uno de los objetivos fundamentales de los nuevos protocolos es disminuir la toxicidad a largo plazo. El LNH comprende un grupo heterogéneo de linfomas que tienen una presentación clínicamente agresiva, en forma de adenopatías/masas de rápido crecimiento que pueden producir síntomas de compresión y lisis tumoral. Los avances terapéuticos durante los últimos años han conseguido supervivencias superiores al 80 %, aunque la toxicidad aguda continúa siendo una complicación frecuente.

 https://doi.org/10.63149/j.pedint.169

Epidemiología

El linfoma es la tercera neoplasia más frecuente en la infancia y la más frecuente en adolescentes.

Los linfomas suponen el 12 % de las neoplasias diagnosticadas en niños y adolescentes en nuestro medio; se registra una media de 131 casos nuevos cada año según los datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Son el tercer grupo más frecuente tras las leucemias y los tumores del sistema nervioso central, si bien su incidencia se incrementa con la edad. En el grupo de adolescentes entre 15 y 19 años, se posicionan como la entidad más frecuente, alcanzando el 27 % de los diagnósticos[1].

La mayor parte de los linfomas aparece *de novo*; sin embargo, en una pequeña proporción de casos es posible identificar factores predisponentes determinados: inmunodeficiencias primarias o secundarias (SIDA, tratamiento inmunosupresor, trasplante de órgano sólido o hematopoyético) y síndromes de predisposición familiar al cáncer.

La distribución de los diferentes subtipos de linfomas se muestra en la tabla I; a continuación, se describen las características específicas de cada grupo:

- **Linfoma de Hodgkin:** el LH representa la tercera parte de los linfomas en la edad pediátrica (6 % del total de los cánceres en la infancia). Muestra dos picos de incidencia en países económicamente desarrollados: uno en adolescentes y adultos jóvenes y otro en mayores de cincuenta años. La incidencia aumenta con la edad durante las dos primeras décadas de la vida hasta alcanzar los 29 casos por millón en el grupo de edad entre 15 y 19 años, siendo la neoplasia más frecuente del adolescente. La distribución por sexos difiere también en función de la edad: si en el niño menor de cinco años la incidencia es de tres a cinco veces mayor en varones, en adolescentes es superior en mujeres[2].
- **Linfoma no-Hodgkin:** el LNH representa dos terceras partes de los casos de linfoma diagnosticados en la infancia y el 7 % de las neoplasias pediátricas, constituyendo el grupo más frecuente de linfomas hasta los 15 años. La edad media al diagnóstico es de 10 años; son raros en el niño pequeño y la incidencia aumenta con la edad hasta alcanzar 25 casos por millón entre los 15-19 años. Es más frecuente en el sexo masculino y en individuos de raza blanca.
  Se trata de un grupo heterogéneo que comprende distintos subtipos histológicos con distribución e incidencia variables. Los linfomas de células B maduras son los más frecuentes (54 %) y entre ellos el linfoma de Burkitt (LB) (42 %), que es el predominante entre los 5 y 15 años. Los linfomas linfoblásticos (LL) suponen el 20 % de los LNH y su incidencia es constante durante la infancia, mientras que la del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y la del linfoma anaplásico de células grandes (LACG) (11 % y <10 % de los LNH) se incrementan con la edad. Los LNH presentan también variabilidad geográfica, como es el caso del LB endémico.

Tabla I. Principales subtipos de linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin en pediatría y su frecuencia en España, según datos del Registro Español de Tumores Infantiles (2020)

Linfoma no-Hodgkin
- Linfoma de Burkitt (42 %)
- Linfoma difuso de células B grandes (10-15 %)
- Linfoma linfoblástico agudo de precursores T o B (20-25 %, siendo pre-T el 80-90 %)
- Linfoma anaplásico de células grandes (10 %)
- Otros (<5 %)

Linfoma de Hodgkin
- Linfoma de Hodgkin clásico (85-90 %)
- Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

Biología y patología de los linfomas

Linfoma de Hodgkin

El LH es una neoplasia derivada del linfocito B caracterizada por la presencia de escasas células tumorales y un infiltrado heterogéneo.

La clasificación de la OMS reconoce dos tipos: el LH clásico (LHc) y el de predominio linfocítico nodular (LHPLN)[3].

La célula maligna en la variante clásica del LH es la célula de Reed-Sternberg (CRS). Deriva de linfocitos B del centro germinal y conforma el 1 % de la celularidad tumoral. El resto del componente infiltrativo se compone de linfocitos, eosinófilos, macrófagos, células plasmáticas y fibroblastos que crean un microambiente que favorece la supervivencia de la CRS. Es una célula grande, binucleada, con nucléolos prominentes. Existen variantes mononucleadas (célula de Hodgkin) o multinucleadas. El inmunofenotipo característico es CD15/CD30+ y CD20/CD45-; no forman inmunoglobulinas y presentan negatividad para otros marcadores B o T. El LHc representa el 85-90 % de los casos. Los subtipos son: esclerosis nodular (supone el 80 % de los casos en el niño mayor y adolescente y el 55 % en el niño pequeño; en ella, bandas densas de colágeno sectorizan el ganglio en nódulos) y celularidad mixta (representa el 20 % de los casos en niños menores de 10 años y el 10 % en adolescentes, y se define por una eosinofilia prominente). Las variantes de depleción linfoide y rica en linfocitos son muy infrecuentes en edad pediátrica.

El LHPLN representa el 10-15 % de los casos. Muestra un infiltrado de linfocitos pequeños e histiocitos. La célula tumoral se caracteriza por núcleos multilobulados, lo que justifica su denominación en "palomitas de maíz". Es morfológica, genética e inmunofenotípicamente distinta de la CRS. Expresa CD20, CD45, BCL6 y PAX5, mientras que es negativa para CD30 y CD15, reteniendo, por tanto, las características inmunofenotípicas de las células B del centro germinal (aspecto que ha condicionado que la Clasificación de Consenso Internacional de Neoplasias Linfoides Maduras lo denomine como linfoma nodular linfocítico con predominio de células B, aunque se sigue reconociendo como LHPLN por la 5.ª edición de la clasificación de la OMS)[3,4]. Se han descrito seis patrones histológicos (A, B, C, D, E y F). Los patrones A y B se corresponden con las formas típicas nodulares ricas en linfocitos B y con mejor pronóstico. Los patrones F se presentan como formas difusas ricas en células B no neoplásicas. Los patrones C, D y E presentan áreas ricas en linfocitos T; se trata de formas con peor pronóstico y, en ocasiones, difíciles de diferenciar de otros linfomas no-Hodgkin.

La oncogénesis está relacionada principalmente con cuatro factores[5]:

- Mutaciones durante la maduración del linfocito B en el centro germinal.
- Generación por la CRS de sistemas aberrantes de señalización autocrina o paracrina que reclutan el infiltrado inflamatorio.
- Infección latente por VEB.
- Evasión de la apoptosis mediante activación de las vías de señalización NF-κB, JAK-STAT y MAPK/ERK.
- Desarrollo de sistemas de evasión inmune por pérdida de expresión de MHC, sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2, reclutamiento de células T reguladoras inmunosupresoras y secreción de citoquinas inhibidoras del linfocito T citotóxico y las células presentadoras de antígenos (IL-10, TGFβ1...).

Se ha descrito asociación familiar hasta en un 4-10 % de los casos, lo que puede reflejar la influencia de factores ambientales o cierta predisposición genética[6].

Linfoma no-Hodgkin

Los LNH son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas derivadas de progenitores B o T, células B maduras o células T maduras. La mayoría de los LNH pediátricos presentan traslocaciones cromosómicas que producen proteínas de fusión que alteran los mecanismos de control celular, favoreciendo la oncogénesis.

- **LB (linfoma de Burkitt):** deriva de linfocitos B maduros. Histológicamente es característico el patrón en cielo estrellado, producido por macrófagos (histiocitos) que han ingerido las células tumorales apoptóticas. Las células tumorales son monomórficas, de mediano tamaño y con un citoplasma basófilo. Tienen un índice de proliferación muy elevado (cercano al 100 %). Expresan, entre otros, antígenos de células B (CD19, CD20, CD22, CD79a) e inmunoglobulina (Ig) de superficie. Es característica la traslocación del oncogén *MYC* (cromosoma 8) con uno de los genes de las cadenas pesadas (cromosoma 14, lo más frecuente) o ligeras (cromosomas 2 y 22) de las Ig[7].
- **LDCBG (linfoma difuso de células B grandes):** neoplasias de células B maduras con un patrón difuso y un índice de proliferación alto (>40 %). También expresan marcadores de células B y pueden expresar CD30 y MUM1/IRF4. Es frecuente la traslocación de BCL2 y BCL6[7].
- **LL (linfoma linfoblástico):** son linfomas de precursores B o T (linfoblastos). Las mutaciones en *NOTCH/FBXW7* confieren mejor pronóstico[7,8].
- **LACG (linfoma anaplásico de células grandes):** son linfomas derivados de células T maduras. Expresan CD30 y más del 95 % son ALK positivos; la gran mayoría expresa la proteína de fusión NPM1-ALK[7] producida por la traslocación t(2;5).

Ver tabla II para la clasificación completa de la OMS[3].

Tabla II. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias linfoides - 2022 (5ª ed.)

Linfoma de Hodgkin
- Linfoma de Hodgkin clásico
  - Linfoma de Hodgkin clásico, subtipo esclerosis nodular
  - Linfoma de Hodgkin clásico, subtipo rico en linfocitos
  - Linfoma de Hodgkin clásico, subtipo celularidad mixta
  - Linfoma de Hodgkin clásico, subtipo depleción linfoide
- Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular

Neoplasias de precursores linfoides
- Leucemia/linfoma linfoblástico (precursores B / precursores T)

Neoplasias de células B maduras
- Linfoma folicular de tipo pediátrico
- Linfoma de la zona marginal pediátrico
- Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), sin especificar
- Linfoma mediastínico primario de células B grandes
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B de alto grado con alteraciones de 11q*
- Linfoma difuso de célula B grandes/linfoma B de alto grado con reordenamiento MYC y BCL2 y/o BCL6*
- Linfoma B de alto grado, sin especificar
- Linfoma mediastínico de la zona gris*

Neoplasias de células T y NK
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK+
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK-

**Cambios de la clasificación de 2016.*

Clínica

Los LH suelen presentarse con linfadenopatías de crecimiento progresivo y masa mediastínica asintomática. Pueden acompañarse de síntomas B. Los LNH son clínicamente agresivos, pudiendo provocar síntomas de compresión y lisis tumoral.

Los linfomas suelen presentarse con linfadenopatías generalizadas y pueden aparecer en cualquier localización. Las adenopatías son grandes, no dolorosas y duras a la palpación.

Estas masas pueden producir síntomas de compresión y constituir una urgencia oncológica. Entre los síntomas de compresión, se encuentran: el síndrome de vena cava superior, la obstrucción de vía aérea, la obstrucción intestinal/invaginación intestinal, la compresión espinal, el taponamiento cardíaco y la obstrucción ureteral/hidronefrosis.

Puede haber afectación del sistema nervioso central (SNC) en forma de meningitis linfomatosa o masa cerebral, o afectación de la médula ósea (MO), produciendo citopenias (anemia, trombopenia, leucopenia) con la sintomatología propia asociada.

Además, es muy característica la presencia de síntomas sistémicos, los llamados síntomas B: fiebre, pérdida de peso (≥10 % en los últimos 6 meses) y sudoración nocturna.

A continuación, se exponen algunas particularidades de cada subtipo de linfoma.

Linfoma de Hodgkin

Las linfadenopatías están presentes en el 80 % de los casos. Las localizaciones más frecuentes son las cervicales, supraclaviculares, axilares e inguinales. Entre el 15 y el 20 % presentan afectación hepática, pulmonar, ósea o medular. Se trata de masas de crecimiento progresivo e indoloras. En el 75 % de los casos, se acompañan de una masa mediastínica (un tercio de las cuales son voluminosas o tipo *bulky*) y es habitual la presencia de síntomas B. Puede haber hepatoesplenomegalia y son típicos, aunque infrecuentes, los fenómenos de autoinmunidad (trombopenia inmune, anemia hemolítica, neutropenia inmune, alteraciones tiroideas...).

Linfoma no-Hodgkin

A diferencia del LH, los LNH son tumores de crecimiento rápido y clínica-

mente agresivos, que suelen debutar con síndrome de lisis tumoral o con síntomas de compresión.

- **Linfoma de Burkitt:** el LB se presenta como una masa de rápido crecimiento. Su tamaño puede duplicarse en 25 horas, por lo que el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento rápido son primordiales. Debido a su capacidad de multiplicarse, el LB se puede presentar con lisis tumoral ya establecida. Hay dos subtipos:
  - Esporádico: localización generalmente abdominal (es muy frecuente la presentación en forma de invaginación intestinal), en cabeza y cuello o afectación amigdalar. Puede haber afectación de la MO en un 30 % de los casos y del SNC en un 15 %.
  - Endémico: se presenta como un tumor en la mandíbula o en algún hueso de la cara y se asocia al VEB. Es un tumor característico de países africanos.
- **Linfoma difuso de células B grandes:** se presenta como una masa de rápido crecimiento, generalmente linfadenopatías en cuello o abdomen. Un subtipo concreto es el linfoma B mediastínico primario, que se presenta como una masa en mediastino, generalmente en niñas adolescentes.
- **Linfoma linfoblástico:** el LL-T se presenta en forma de linfadenopatías generalizadas o en forma de masa mediastínica, con sintomatología de compresión asociada como dificultad respiratoria, sibilancias, síndrome de vena cava superior... Suele acompañarse de derrame pulmonar o cardíaco. Hay afectación de MO en un 30 % de los casos y del SNC en un 5 %.
  En el LL-B es frecuente la afectación cutánea y ósea, junto con las adenopatías, y suele diagnosticarse en estadios localizados.
- **Linfoma anaplásico de células grandes:** hay dos formas clínicas: a) afectación cutánea exclusiva; y b) afectación sistémica, en forma de linfadenopatías, masa en el mediastino o adenopatías abdominales. Se acompaña muy frecuentemente de síntomas constitucionales, fiebre y afectación extranodal. En más del 90 % se detecta la traslocación *ALK*.

Diagnóstico

El diagnóstico es siempre histológico y es fundamental realizar una estadificación adecuada.

Pruebas de laboratorio

Habitualmente, las pruebas analíticas (hemograma y bioquímica) no presentan alteraciones significativas; sin embargo, es necesario realizar estudios rutinarios que incluyan hemograma completo con recuento diferencial y frotis de sangre periférica, velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE), estudio de función renal y hepática, e ionograma con marcadores de síndrome de lisis tumoral (potasio, fósforo, ácido úrico, calcio, LDH). Las posibles alteraciones presentes son las siguientes:

- **Citopenias de una o varias series:** su presencia puede indicar afectación de médula ósea (más frecuente en los LNH). En los LH, la pancitopenia es rara; es más frecuente observar anemia moderada con patrón de trastornos crónicos. Además, puede haber citopenias autoinmunes. Asimismo, en el LH, la elevación de la VSE es un dato de pronóstico desfavorable.
- **Datos de síndrome de lisis tumoral:** hiperuricemia, hiperfosforemia, hiperpotasemia, hipocalcemia y elevación de LDH. Son excepcionales en pacientes con LH y frecuentes en los LNH, especialmente en los LB y LDCBG, que son las neoplasias con mayor tasa de proliferación. La LDH se utiliza en la estadificación de los LNH, aumentando el grupo de riesgo si está elevada.

Obtención de tejido para estudio histológico

Con el objetivo de minimizar riesgos derivados de procedimientos, es recomendable seleccionar adenopatías periféricas y accesibles. En caso de que no sea viable, se seleccionaría la región que implique menos riesgo: líquido de derrame pleural, abdominal, etc., evitando la obtención de muestras de masas mediastínicas. Todo paciente con masa mediastínica voluminosa tiene riesgo de obstrucción de vía aérea en los procedimientos que impliquen algún grado de sedación profunda.

En los pacientes con LNH, la obtención de tejido mediante punción aspirativa con aguja fina puede ser suficiente; sin embargo, esto no sucede en los pacientes con LH debido a la escasa cantidad de células tumorales y al alto grado de fibrosis, que pueden condicionar un aspirado seco. Por ello, lo recomendado ante la sospecha de LH es realizar una biopsia escisional. Además, la subclasificación histológica depende de la arquitectura ganglionar y de la composición del infiltrado.

Estudios de extensión en el LH

La extensión en el LH se produce generalmente por contigüidad y en sentido craneocaudal. La afectación de médula ósea y del sistema nervioso central es poco frecuente.

- Estudios de imagen: la realización de una radiografía simple de tórax inicial puede ser útil para evaluar el riesgo derivado de grandes masas mediastínicas. En el momento actual está plenamente reconocido el papel de la PET/TC con 18-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) para realizar el estudio de extensión inicial (Fig. 1), de forma que los sistemas de estadificación actuales

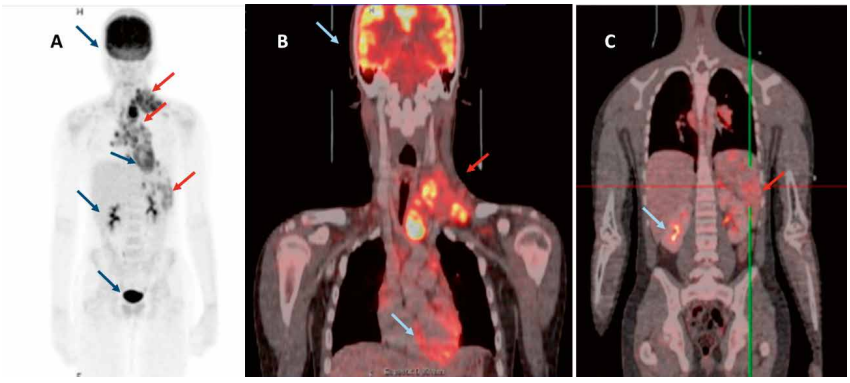


Figura 1. FDG-PET (Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa) en paciente con diagnóstico de linfoma de Hodgkin. **Flecha roja:** lugares de afectación: cervical, supraclavicular, mediastínico y esplénico. **Flecha azul:** lugares de captación fisiológica: cerebro, corazón y vía urinaria.

se basan en los hallazgos de esta prueba. Es suficiente por sí misma para definir la afectación de hueso y de médula ósea, por lo que no es necesaria ninguna prueba adicional para el estudio de estas localizaciones. Además, la respuesta precoz a los tratamientos en la PET/TC tiene valor pronóstico y se emplea para modular la intensidad de la terapia[9] (Fig. 2). Se recomienda completar el estudio con una ecografía abdominal para detectar lesiones focales esplénicas no captantes en la PET y con visualización directa del anillo de Waldeyer, pues presenta una captación aumentada de forma fisiológica en la PET-FDG.

- En caso de sintomatología neurológica concomitante, se realizará estudio dirigido con RM.

Los sistemas de estadificación del LH se muestran en la tabla III.

Estudios de extensión en los LNH

Se deben rastrear los principales lugares de extensión (otras regiones ganglionares o parenquimatosas, médula ósea y sistema nervioso central).

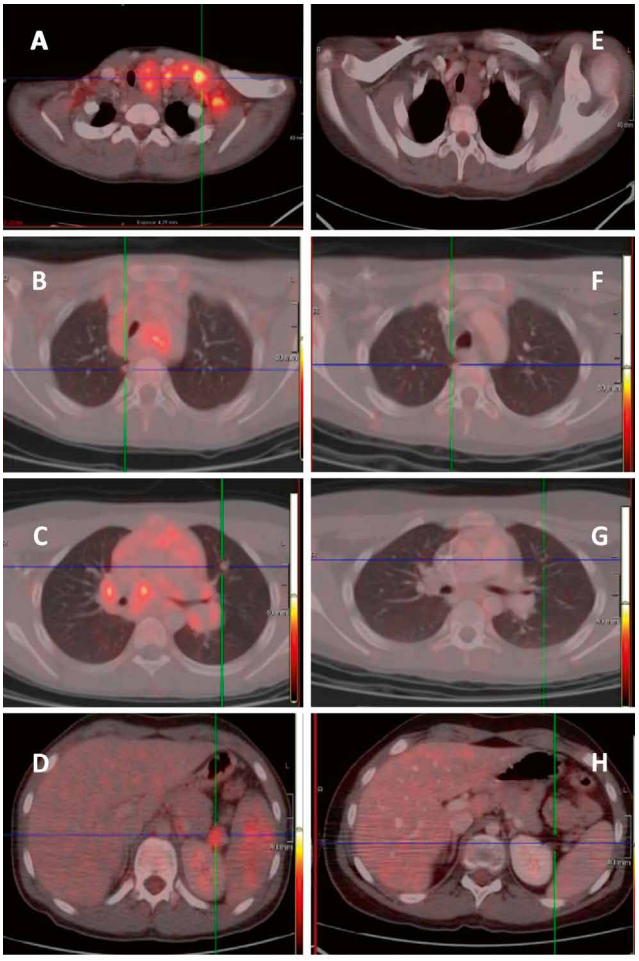


Figura 2. FDG-PET (Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa) en paciente con diagnóstico de linfoma de Hodgkin. **A**, **B**, **C** y **D**: imágenes al diagnóstico. **E**, **F**, **G** y **H**: imágenes en la evaluación precoz tras dos ciclos de quimioterapia de inducción. Se puede observar la respuesta metabólica completa, con resolución de la captación de todas las regiones afectas (infraclavicular, mediastino, hilios pulmonares, parénquima pulmonar, hilio esplénico y bazo).

- Estudios de imagen: los LNH pueden afectar a regiones ganglionares no contiguas. Se deberían incluir las regiones cervicales, torácicas, axilares, abdominales y pélvicas. Esto se consigue con una tomografía computarizada (TC) con contraste. En caso de sospecha de afectación ósea o neurológica, se realizaría estudio dirigido con resonancia magnética (RM).

Tabla III. Estadificación y grupos de riesgo en el LH (según el sistema propuesto por EuroNet-PHL-C2)

Estadios del LH (revisión Cotswolds del sistema Ann Arbor)	
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide independiente
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma
III	Afectación de regiones ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma
IV	Afectación de regiones extranodales no catalogadas como "E" (ver después)
Acotaciones adicionales al estadio	
A	Ausencia de síntomas B
B	Presencia, al menos, de uno de los siguientes síntomas - Pérdida de peso inexplicada mayor del 10 % en los 6 meses previos al diagnóstico - Fiebre (>38ºC) persistente o recurrente no explicada por otros procesos - Sudoración nocturna profusa
E	Afectación de una región extranodal contigua a una región ganglionar afecta conocida
Lesión tipo *bulky*	Volumen de la mayor masa ≥200 ml (incluyendo todas las regiones en masas mediastínicas) o >10 cm de diámetro mayor o ≥1/3 del diámetro transtorácico
Niveles de tratamiento en función de estadio/VSE/lesión "E" o *bulky* (Grupo EuroNet-SIOP)	
TL-1	IA, IB IIA con VSE <30 mm/h, sin lesión *bulky*
TL-2	IA, IB, IIA sin determinación de VSE, o con VSE ≥30 mm/h o lesión tipo *bulky* IAE, IBE IIAE, IIB IIIA
TL-3	IIBE IIIAE, IIIB IV
Grupos de riesgo según grupo COG	
Bajo riesgo	IA, IIA
Riesgo intermedio	IA, IIA con lesión *bulky* IB, IIB sin lesión *bulky* IIAE, IIIA
Alto riesgo	IIB con lesión *bulky* IIIB IV

COG: Children Oncology Group; LH: linfoma de Hodgkin; SIOP: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica; TL: nivel de tratamiento (treatment level); VSE: velocidad de sedimentación eritrocitaria.

Tabla IV. Estadificación del LNH (según el Sistema de Estadificación Internacional del LNH pediátrico)

Sistema de estadiaje internacional del LNH pediátrico

Estadio I
– Tumor único (afectación nodal (N), extranodal (EN), afectación ósea (EN-B) o de piel (EN-S), excepto masas torácicas o abdominales

Estadio II
– Tumor único extranodal con afectación nodal regional
– Dos tumores nodales en el mismo lado del diafragma
– Tumor gastrointestinal primario (generalmente en área ileocecal), puede tener afectación de ganglios mesentéricos, que sea completamente resecable

Estadio III
– Dos tumores extranodales (incluyendo EN-B o EN-S) por encima y/o por debajo del diafragma
– Dos tumores nodales a ambos lados del diafragma
– Cualquier tumor intratorácico (mediastínico, hiliar, pulmonar, pleural, tímico)
– Enfermedad intra-abdominal extensa o retroperitoneal, incluyendo hígado, bazo, riñón y/o ovarios, independientemente del grado de resección
– Cualquier tumor paraespinal o epidural, independientemente de la afectación de otros sitios.
– Lesión ósea única con afectación concomitante de zona extranodal y/o nodal extra-regional

Estadio IV
– Cualquier hallazgo previo, con afectación inicial del sistema nervioso central (estadio IV SNC), médula ósea (estadio IV MO) o ambos (estadio IV combinado)

Nota: para cada estadio hay que especificar la prueba utilizada para ver afectación de SNC y MO y el grado de afectación.
EN: extranodal; EN-B: afectación ósea; EN-S: afectación cutánea; LNH: linfoma no Hodgkin; MO: médula ósea; N: nodal; SNC: sistema nervioso central.

El papel de la PET/TC no está tan bien definido como en el caso del LH. Su uso en el LNH pediátrico, aunque extendido, no está considerado patrón de referencia y se encuentra en investigación. La PET/TC es más sensible y específica que la TC, ya que es capaz de detectar enfermedad oculta que puede modificar el estadio y, por tanto, el tratamiento o pronóstico en un porcentaje no desdeñable de pacientes. También es más útil para evaluar la respuesta al tratamiento o para valorar las recaídas (puede distinguir entre tumor viable y necrosis o fibrosis de masas residuales)[10-17].

Tabla V. Principales esquemas de quimioterapia empleados en el linfoma de Hodgkin

MOPP	Mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona
ABVD	Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina y dacarbacina
ABVE	Adriamicina, bleomicina, vinblastina y etopósido
ABVE-PC	Adriamicina, bleomicina, vinblastina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida
OPPA	Vincristina, procarbazina, prednisona y adriamicina
OEPA	Vincristina, etopósido, prednisona y adriamicina.
COPP	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona y procarbazina
COPDAC	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbazina
DECOPDAC	Adriamicina (doxorrubicina), etopósido, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbacina
BEACOPP	Bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona

- Estudio citológico de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar.
- Biopsia/aspirado de médula ósea. El estudio debe realizarse mediante aspirado y biopsias bilaterales ante la posibilidad de afectación dispersa en nidos aislados.

Actualmente, la estadificación se realiza mediante el Sistema de Estadificación Internacional del LNH Pediátrico (*International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System-IPN-HLSS*)[18] (Tabla IV).

Tratamiento y pronóstico del linfoma de Hodgkin

El tratamiento del LH se basa en la quimioterapia; se consolida con radioterapia a los mal respondedores al tratamiento de inducción. La inmunoterapia desempeña un papel importante en los grupos de alto riesgo y en la recidiva.

Linfoma de Hodgkin clásico

Tras la introducción de regímenes de esquemas de poliquimioterapia (ciclos MOPP y ABVD) (Tabla V) y la radioterapia (RT), es una de las neoplasias pediátricas con mejor tasa de curación, pero con alta incidencia de secuelas tardías. Los esfuerzos para optimizar la terapia pretenden modular la intensidad para prevenir la ocurrencia de tales complicaciones, particularmente la infertilidad masculina (secundaria a la toxicidad gonadal de la procarbazina) y los efectos tardíos derivados de la RT (segundas neoplasias y complicaciones cardiovasculares secundarias a la combinación de antraciclinas con RT mediastínica). Dichas adaptaciones han consistido principalmente en:

- Disminución de la intensidad del tratamiento en los estadios de menor riesgo.
- Sustitución de la procarbacina por etopósido en los ciclos de inducción (cambio de OPPA por OEPA) y por dacarbazina en los de consolidación (COPP por COPDAC)[19] (Tabla V).
- Reducción de la RT. El estudio colaborativo europeo EuroNet-PHL-C1 comprobó que era posible erradicarla si se cumplen criterios de remisión metabólica evaluada de forma precoz mediante PET-FDG tras dos ciclos de inducción, sin compromiso en la supervivencia ni en la tasa de recidivas.

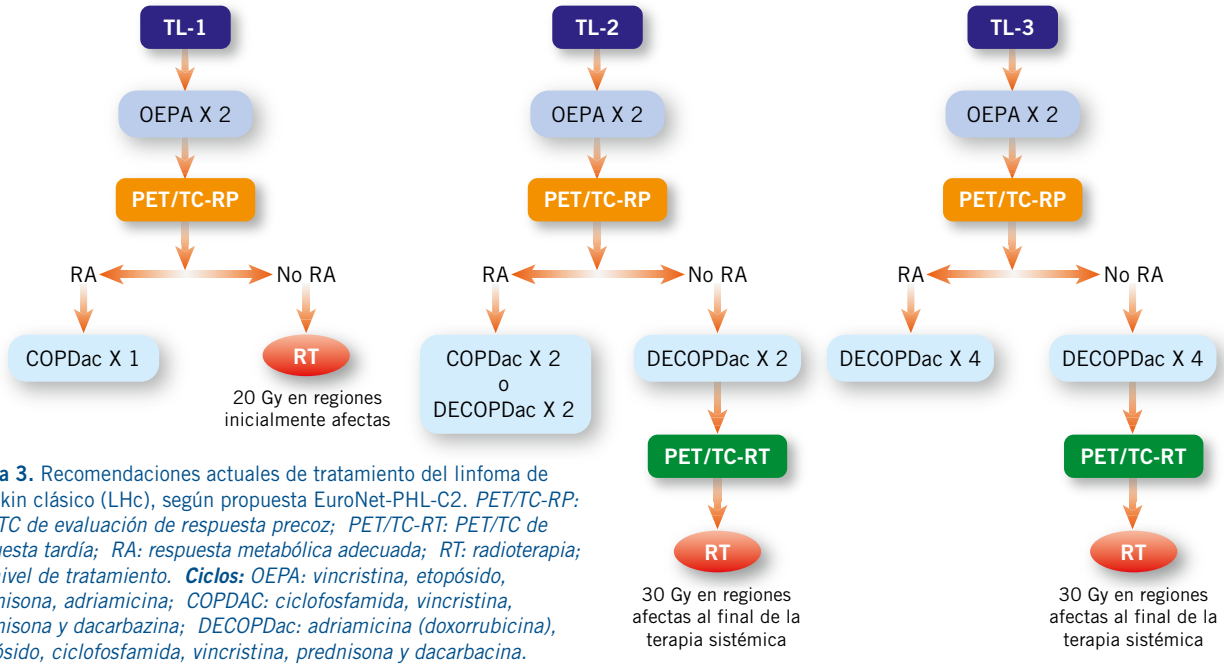


Figura 3. Recomendaciones actuales de tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico (LHc), según propuesta EuroNet-PHL-C2. *PET/TC-RP: PET/TC de evaluación de respuesta precoz; PET/TC-RT: PET/TC de respuesta tardía; RA: respuesta metabólica adecuada; RT: radioterapia; TL: nivel de tratamiento.* ***Ciclos:*** *OEPA: vincristina, etopósido, prednisona, adriamicina; COPDAC: ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbazina; DECOPDac: adriamicina (doxorrubicina), etopósido, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbacina.*

A efectos explicativos, se describe el esquema de tratamiento EuroNet-PHL-C2 (*European Network Pediatric Hodgkin Lymphoma*) (Fig. 3).

- Se administran dos ciclos de inducción tipo OEPA (Tabla V). Tras ellos se realiza una evaluación de respuesta precoz mediante PET-FDG, que tiene valor modulador de la terapia. Aquellos pacientes que alcanzan la remisión metabólica completa pueden prescindir de la RT sin que ello afecte a la supervivencia, mientras que aquellos que muestran una respuesta inadecuada la reciben al concluir la terapia sistémica.
- Los pacientes del grupo TL-1 (bajo riesgo o estadio temprano) con respuesta metabólica adecuada reciben un ciclo de consolidación COPDAC; los que tienen una respuesta inadecuada, RT.
- Los pacientes de los grupos TL-2 (riesgo o estadio intermedio) y TL-3 (riesgo alto o estadio avanzado) reciben tratamiento de consolidación con 2 y 4 ciclos, respectivamente (COPDac-28 o DECOPDac-21). Recientemente, se ha observado que el empleo de ciclos de consolidación intensificados (DECOPDac-21) se asocia, como mínimo, a una supervivencia libre de enfermedad en relación de no inferioridad respecto al esquema COPDac-28. El empleo de DECOPDac-21 permite posponer la decisión sobre la indicación de la RT al final del tratamiento, reservándola para aquellos que presentan aún una respuesta metabólica incompleta en la PET-FDG de evaluación tardía realizada al concluir el tratamiento citostático. Esta aproximación está permitiendo reducir aún más la indicación de RT en pacientes pediátricos con grupos de riesgo intermedio y alto[20].
- Los mayores esfuerzos se siguen orientando a la reducción de las dosis e indicaciones de RT. Existen varias alternativas: intensificar la quimioterapia de consolidación, como se ha descrito, o asociar terapias biológicas o dirigidas. La inmunoterapia con brentuximab-vedotina (anticuerpo monoclonal anti-CD30 conjugado) o con inhibidores de puntos de control inmunitario (nivolumab, pembrolizumab, etc.) es la que parece mostrarse más eficaz entre este último grupo. Estos fármacos han conseguido excelentes resultados en distintos ensayos y como terapias de rescate con buenos márgenes de seguridad, lo que está abriendo su probable futura indicación como terapia de primera línea en los estadios avanzados[21,22].

Tratamiento de la recidiva y enfermedad refractaria

Las tasas de recidiva son del 10 % para estadios bajos y del 15-20 % para estadios avanzados. Los principales factores de pronóstico favorable son: tiempo transcurrido hasta la recidiva superior a 12 meses, tratamiento previo sin RT (o recidiva en un lugar no radiado) o con intensidad baja de quimioterapia, ausencia de síntomas B y estadio I-II. Los pacientes de bajo riesgo serían rescatables con quimioterapia a dosis estándar o inmunoterapia y RT, mientras que, para el resto, aparte de quimioterapia a dosis estándar o inmunoterapia, se propone consolidación con dosis altas de quimioterapia seguidas de rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes con mala respuesta conforman un grupo de alto riesgo y son subsidiarios de recibir trasplante hematopoyético alogénico u otras terapias experimentales[22].

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico

Más indolente que el LHc, debe tratarse de forma menos intensiva. Los estadios de bajo riesgo (I, II) pueden tratarse con regímenes de muy baja intensidad, como CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona), o con resección y observación en los estadios IA completamente resecados, mientras que estadios más avanzados (III, IV) se podrían tratar de forma similar al LHc. La supervivencia global es excelente, cercana al 100 %; en enfermedad refractaria, al tratarse de neoplasias CD20+, es posible emplear esquemas con rituximab.

Pronóstico y secuelas tardías

La tasa de supervivencia global a los 5 años es del 97 % (RETI)[1]. Por grupos de riesgo, la supervivencia libre de even-

tos (SLE) a los 2 años es del 87 %, 91 % y 86 % en los estadios tempranos, intermedios o avanzados, respectivamente[23].

Se asocia a una tasa importante de morbimortalidad tardía. La incidencia de hemopatías malignas es relativamente baja (1 % a los 15 años). En cambio, el riesgo acumulado de desarrollo de un tumor sólido como segunda neoplasia se incrementa hasta el 25 % a los 30 años (sobre todo, cáncer de mama y tiroides). Asimismo, es la neoplasia con mayor incidencia de cardiotoxicidad derivada de la terapia. Se trata de una población con una tasa de mortalidad estandarizada en los supervivientes 12 veces superior a la de la población general (entre las más altas en oncología pediátrica), así como con una mayor incidencia de condiciones crónicas de salud[24-26].

Tratamiento y pronóstico del linfoma no-Hodgkin

El tratamiento consiste en la poliquimioterapia intensiva. Requiere administrarse en centros oncológicos especializados que cuenten con unidades de cuidados intensivos por las toxicidades muy frecuentes que conllevan.

- **Linfoma de Burkitt:** se utilizan protocolos derivados de los grupos francés o alemán (LMB y BFM), con regímenes que contienen ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, vincristina, doxorrubicina, etopósido y corticoides[27].
  El tratamiento derivado del grupo LMB, utilizado en nuestro país, tiene una duración de entre 2 y 6 meses según el grupo de riesgo (Fig. 4), que depende de la estadificación, la elevación de la LDH y la respuesta al tratamiento. Además, en el ensayo clínico Inter-B-NHL Ritux 2010 (EudraCT Number 2010-019224-31) se demostró que la adición de rituximab a este tratamiento en los pacientes con LNH-B de alto riesgo aumentaba la supervivencia libre de eventos del 82,3 al 93,9 %, estableciéndose así su uso como tratamiento estándar[28]. Próximamente se van a abrir dos grandes ensayos clínicos internacionales (uno del grupo BFM y otro del grupo LMB) cuyos objetivos son mejorar la estratificación de la enfermedad para poder adecuar los tratamientos, disminuyendo la intensidad en los grupos de bajo riesgo para minimizar las toxicidades e intensificando la de los grupos de alto riesgo. Además, se va a añadir la inmunoterapia a la primera línea, concretamente con el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20, como el obinutuzumab, o biespecíficos CD3/CD20 como el glofitamab.
- **Linfoma difuso de células B grandes:** en pediatría se trata con los mismos protocolos que para el LB, con resultados similares.
- **Linfoma linfoblástico:** se utilizan esquemas de tratamiento muy similares a los de la leucemia linfoblástica aguda[27]. Se utiliza la poliquimioterapia intensiva seguida de un tratamiento de mantenimiento prolongado, con una duración total de 2 años (Fig. 5). La quimioterapia incluye corticoides, vincristina, antraciclinas, ciclofosfamida, citarabina, asparaginasa y metotrexato, además de terapia intratecal (profilaxis/tratamiento del SNC).
  En el momento actual, el estándar de tratamiento del LL es dentro de un ensayo clínico fase III internacional (LBL 2018 - EudraCT number: 2017-001691-39), donde se estratifica la intensidad del tratamiento según el fenotipo, la estadificación, la presencia o no de mutaciones en *NOTCH1/FBXW7* y la afectación o no del SNC (Fig. 5).
- **Linfoma anaplásico de células grandes:** se utiliza un esquema basado en el protocolo ALCL 99, derivado del grupo alemán BFM[27]. Consiste en ciclos alternos (tres o seis según el

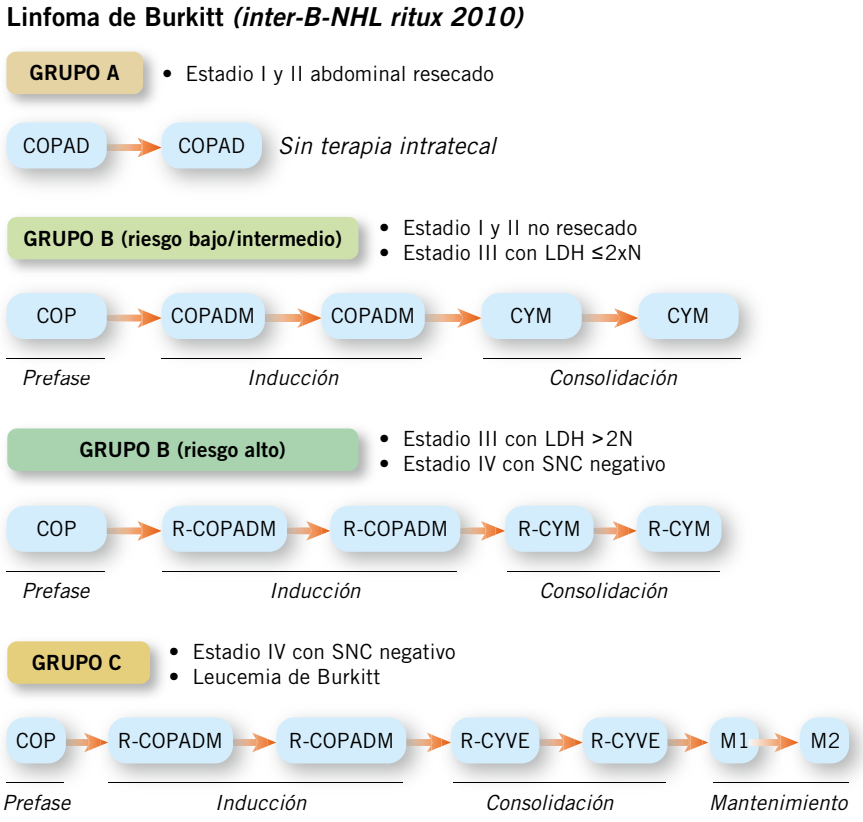


Figura 4. Esquema-resumen del tratamiento del linfoma de Burkitt en pediatría. Se utilizan ciclos de quimioterapia intensiva en un corto periodo de tiempo. El tratamiento incluye, además, terapia intratecal.

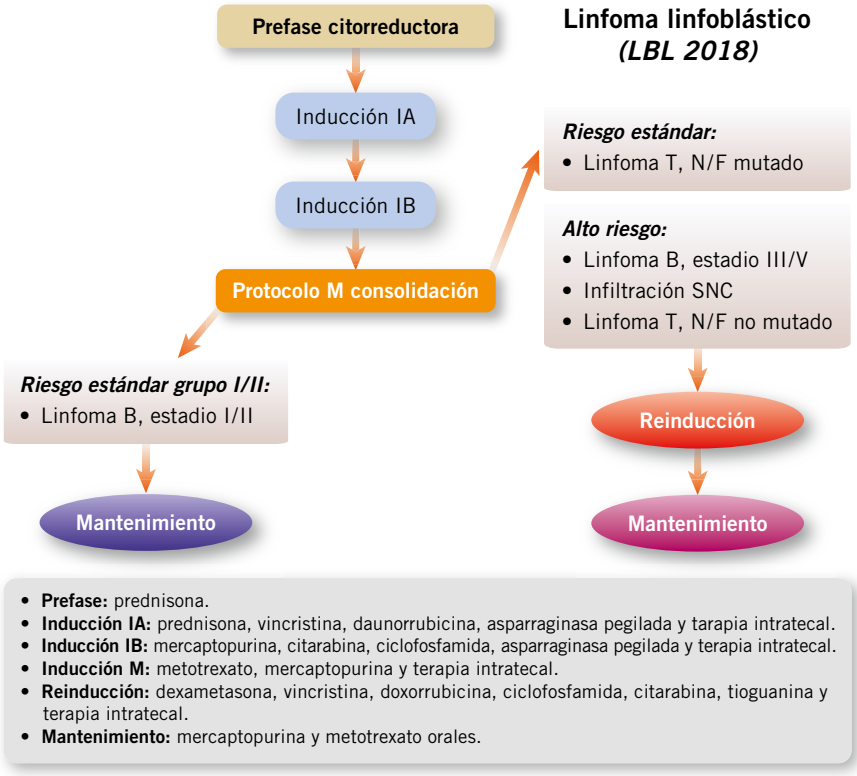


Figura 5. Esquema-resumen del tratamiento del linfoma linfoblástico pediátrico. Ensayo clínico fase III utilizado en la actualidad. Incluye dos aleatorizaciones (no incluidas en el esquema).

grupo de riesgo) de quimioterapia utilizando dexametasona, metotrexato, ifosfamida/ciclofosfamida, etopósido, citarabina y doxorrubicina. Actualmente, se utiliza la enfermedad mínima medible utilizando técnicas de PCR NPM1::ALK para estratificar el tratamiento, siendo la positividad o persistencia de esta un factor de mal pronóstico. En caso de persistencia, se recomienda el tratamiento dirigido con inhibidores de ALK.

Pronóstico y tratamiento de la recidiva del LNH

El pronóstico de los LNH ha mejorado de manera sustancial en los últimos 30 años. En la actualidad, la supervivencia global de los LNH es superior al 80 %, siendo >90 % en los estadios I o II y del 80-90 % para los estadios avanzados. La tasa de supervivencia global a los 5 años en España es del 87,7 % para los LNH no-Burkitt y del 97,8 % para los LNH-Burkitt (RETI)[1]. Sin embargo, el pronóstico de las recaídas en los LNH es generalmente infausto, con una curación global inferior al 30 %.

En cuanto a los efectos secundarios, la intensidad de los tratamientos se correlaciona con toxicidades agudas que pueden ser muy graves. Por otro lado, las toxicidades a largo plazo son escasas, pero incluyen un aumento de mortalidad asociada a segundas neoplasias y cardiomiopatía, además de aumento de morbilidad en forma de defectos neurocognitivos, peor calidad de vida y dificultades en las relaciones sociales, comparado con población sana[29].

- **LB:** en el LB, la SLE se encuentra en un 80-90 %. Las recaídas son precoces (en los primeros 15 meses) y tienen muy mal pronóstico, con supervivencias globales por debajo del 25 % a pesar de regímenes intensivos de quimioterapia (generalmente R-ICE) seguidos de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo. Se han realizado ensayos clínicos con terapia CAR-T en los linfomas B de alto grado en recaída/refractarios. Resultados preliminares del ensayo BIANCA (NCT03610724) muestran que tisagenlecleucel es capaz de expandirse *in vivo* en esta población, con un perfil de seguridad manejable. Otros ensayos clínicos en marcha en este momento se basan en tratamientos con inmunoterapia; entre ellos, anticuerpos biespecíficos CD3/CD20 como glofitamab (NCT05533775) o epcoritamab (NCT05206357). Próximamente, se iniciará un ensayo clínico internacional para el tratamiento del LNH en recaída o refractario, donde se ofrecerán distintas ramas de inmunoterapia combinada o no con quimioterapia.
- **LDCBG:** las recaídas pueden ser más tardías, hasta 3 años desde el diagnóstico, y se tratan de manera similar a las recaídas del LB.
- **LL:** la supervivencia alcanza el 75-85 %, por lo que un 10-20 % de pacientes son refractarios o recaen. Las recaídas suelen ser locales y la supervivencia inferior al 30 %. El tratamiento de segunda línea incluye el trasplante de progenitores hematopoyéticos alógenico, utilizando la radioterapia corporal total como parte del acondicionamiento, si se consigue una segunda remisión completa tras ciclos de quimioterapia de alta intensidad. Nuevas terapias, como la nelarabina o la clofarabina, se han mostrado poco eficaces. En caso de segunda recaída, debe priorizarse la entrada en ensayos clínicos disponibles.
- **LACG:** la SLE se sitúa en el 65-75 %. Sin embargo, a diferencia del resto de LNH, este subtipo tiene muy buena respuesta al tratamiento tras la recaída, obteniendo supervivencias globales superiores al 90 % con el uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos alógenico. Se están utilizando inhibidores de ALK como puente al TPH. Otras posibles terapias para alcanzar la remisión incluyen vinblastina o brentuximab-vedotina.

Función del pediatra de Atención Primaria

Es muy importante el papel del pediatra de atención primaria para la detección precoz de los linfomas. El pediatra a menudo va a ser el que reciba la primera consulta y debe sospechar esta entidad para poder derivar al paciente a un centro especializado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación específica.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Cañete Nieto A, Peris Bonet R, Pardo Romaguera E, Alfonso Comos P, Valero Poveda S, Porta Cebolla S. Valencia: Universitat de València. 2025. 45 años de Estadísticas del Cáncer infantil en España, 1980-2024. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP).
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025; 75: 10-45. Disponible en: https://icapem.es/wp-content/uploads/2025/01/CA-A-Cancer-J-Clinicians-2025-Siegel-Cancer-statistics-2025.pdf.
3.** Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1720-48. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2.
4. Tousseyn TA, King RL, Fend F, Feldman AL, Brousset P, Jaffe ES. Evolution in the definition and diagnosis of the Hodgkin lymphomas and related entities. Virchows Arch. 2023; 482: 207-26. Disponible en: https://doi.org/10.1007/S00428-022-03427-Z.
5.** Bienz M, Ramdani S, Knecht H. Molecular Pathogenesis of Hodgkin Lymphoma: Past, Present, Future. Int J Mol Sci. 2020; 21: 1-16. Disponible en: https://doi.org/10.3390/IJMS21186623.
6. Linabery AM, Erhardt EB, Richardson MR, Ambinder RF, Friedman DL, Glaser SL, et al. Family history of cancer and risk of pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: A Children's Oncology Group study. Int J Cancer. 2015; 137: 2163-74. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4833396/.
7. Miles RR, Shah RK, Frazer JK. Molecular genetics of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2016; 173: 582-96.
8. Shiramizu B, Mussolin L, Woessmann W, Klapper W. Paediatric non-Hodgkin lymphoma - perspectives in translational biology. Br J Haematol. 2016; 173: 617-24.
9. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37: 1824-33. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00259-010-1490-5.
10. Abdel Rahman H, Sedky M, Hamoda A, Raafat T, Youssef A, Omar W, et al. Role of FDG-PET scan in the management of pediatric mature B cell non-Hodgkin's lymphoma. CCHE experience. J Egypt Natl Canc Inst. 2016; 28: 95-9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jnci.2016.03.003.
11. Rahman HA, El Semary SF, Ahmed G, Kenaai N El, Omar W, Zaky I, et al. Can FDG-PET replace biopsy for the evaluation of residual tumor in pediatric mature B-cell non-Hodgkin lymphoma? Pediatr Blood Cancer. 2020; 67. e28310.
12. Chen S, He K, Feng F, Wang S, Yin Y, Fu H, et al. Metabolic tumor burden on baseline 18F-FDG PET/CT improves risk stratification in pediatric patients with mature B-cell lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 46: 1830-9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00259-019-04363-y.
13. Bhojwani D, Mccarville MB, Choi JK, Sawyer J, Metzger ML, Inaba H, et al. The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2015; 168: 845-53.
14. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, et al. [(18)F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29: 1155-65. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00259-002-0861-y.
15. Guerra L, Albano D. Is there a role for metabolic imaging in pediatric non-Hodgkin lymphoma? QJ Nucl Med Mol Imaging. 2025; 69: 280-9. Disponible en: https://doi.org/10.23736/s1824-4785.25.03657-x.
16. Flerlage J, Mahajan A. State of the art in the management of pediatric lymphoma. QJ Nucl Med Mol Imaging. 2025; 69: 253-64. Disponible en: https://doi.org/10.23736/s1824-4785.25.03691-x.
17. Kroeze E, Padilla LA, Burkhardt B, Attarbaschi A, von Mersi H, Kebudi R, et al. 18F-FDG-PET/CT imaging in diagnostic workup of pediatric precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2023; 70: e30642. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37638834/.
18.** Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. J Clin Oncol. 2015; 33: 2112-8. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.7203.
19. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol. 2010; 28: 3680-6. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.9381.
20. Körholz D, Mascarin M, Landman-Parker J, Leblanc T, Kurch L, Georgi T, et al. Efficacy and tolerability in DECOP-DAC21 versus COPDAC28 in pediatric intermediate and advanced stage classical Hodgkin lymphoma: interim results of the EuroNet-PHL-C2 randomized study. Hemasphere. 2024; 8. e70012.
21. Vinti L, Daw S, Alvarez CS, Fagioli F, Beishuizen A, Michel G, et al. S215: Keynote-667: open-label, phase 2 study of pembrolizumab in children and young adults with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma (CHL) with slow early response to front-line chemotherapy. Hemasphere. 2023; 7: e3506076. Disponible en: https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000967772.35060.76.
22.** Lo AC, Dieckmann K, Pelz T, Gallop-Evans E, Engenhart-Cabillic R, Vordermark D, et al. Pediatric classical Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2021; 68: e28562. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818890/.
23. Landman-Parker J, Wallace H, Hasenclever D B. First international inter-group study for classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents: EuroNet-PHL-C1. Report of the latest interim analysis. Haematologica. 2016; 191: 35.
24. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol. 2003; 21: 4386-94. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2003.11.059.
25.** Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 2006; 355: 1572-82. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmsa060185.
26. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levitt GA, et al. Population-Based Long-Term Cardiac-Specific Mortality Among 34 489 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Great Britain. Circulation. 2017; 135: 951-63. Disponible en: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024811.
27.** Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. J Clin Oncol. 2015; 33: 2963-74. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.5827.
28. Minard-Colin V, Aupérin A, Pillon M, Burke GAA, Barkauskas DA, Wheatley K, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med. 2020; 382: 2207-19. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa1915315.
29. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. Br J Haematol. 2019; 185: 1021-42. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729513/.

Bibliografía recomendada

– Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1720-48. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2.

Clasificación de los linfomas actualizada. Interesante lectura que engloba las novedades histológicas, genéticas y moleculares.

– Bienz M, Ramdani S, Knecht H. Molecular Pathogenesis of Hodgkin Lymphoma: Past, Present, Future. Int J Mol Sci. 2020; 21: 1-16. Disponible en: https://doi.org/10.3390/IJMS21186623.

Artículo en el que se actualiza la biología en la oncogénesis del linfoma de Hodgkin, útil para comprender el desarrollo de las nuevas terapias que se emplean en esta entidad.

– Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. J Clin Oncol. 2015; 33: 2112-8. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.7203.

Se actualiza el sistema de estadificación de *Murphy/St. Jude* en uso desde 1980, para poder incorporar nuevas entidades, avances moleculares, inmunofenotípicos y citogenéticos, el seguimiento de la enfermedad mínima residual o diseminada, y nuevas técnicas de imagen.

– Lo AC, Dieckmann K, Pelz T, Gallop-Evans E, Engenhart-Cabillic R, Vordermark D, et al. Pediatric classical Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2021; 68: e28562.

Artículo que expone clara y concisamente la perspectiva de los grupos estadounidense y europeo en la estadificación y el tratamiento del linfoma de Hodgkin.

– Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 2006; 355: 1572-82. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmsa060185.

Artículo clásico que describe la morbimortalidad en una gran cohorte de supervivientes al cáncer pediátrico. Fundamental para comprender la implicación de este diagnóstico en la vida adulta.

– Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. J Clin Oncol. 2015; 33: 2963-74. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.5827.

Artículo excelente que resume el tratamiento de los LNH en pediatría y el progreso que ha habido a lo largo del tiempo.

Caso clínico

Paciente de 15 años que acude a Urgencias por fiebre de 3 semanas de evolución, máxima de 38,5°C, de predominio vespertino. Asocia astenia y pérdida de peso de 8 kg en un mes. Además, presenta dolor articular intermitente, de predominio en extremidades de forma alternante, que no mejora con analgésicos, y cefalea occipital y frontal, opresiva, sin fotofobia ni sonofobia. Exploración física general normal. En Urgencias se realizan las siguientes pruebas complementarias: analítica general sin alteraciones significativas, salvo anemia de 11 g/dl, aumento de fibrinógeno, aumento de creatinina a 1,10 mg/dL y LDH 602 UI/L (136-293). Ingresa para estudio a cargo de Pediatría.

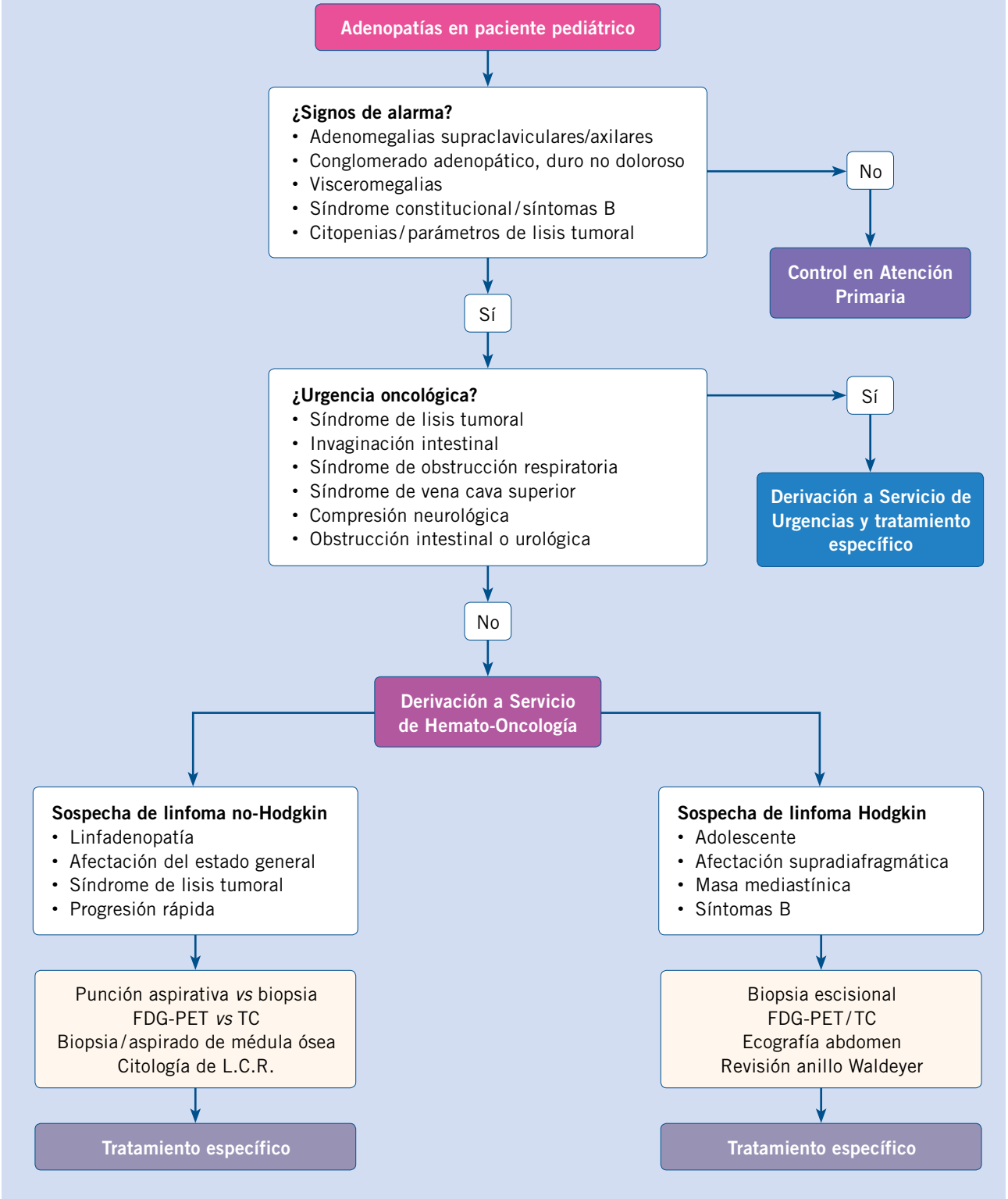
Ante fiebre sin foco de larga evolución, se realiza aspirado de médula ósea y PET-TC: el estudio de médula ósea no muestra alteraciones. La PET/TC objetiva lesión hipermetabólica de atenuación de partes blandas, en espacio parafaríngeo-carotídeo izquierdo, de hasta 31 mm de diámetro metabólico mayor, con gran intensidad de captación (SUVmáx: 13,9), de probable carácter tumoral. Foco hipermetabólico retroaórtico en mediastino posterior, coincidente con ganglio milimétrico en el TC, compatible con infiltración tumoral. Revisada la ventana de pulmón, se aprecia nódulo de 6 mm con moderada avidez por 18F-FDG localizado en el segmento basal-medial del LII. Se observa también nódulo mamario de atenuación de partes blandas retroareolar derecho, que mide aproximadamente 15 x 18 mm en el plano axial, con intensa avidez por el radiotrazador (SUVmáx 11,06), altamente sugestivo de viabilidad tumoral. Se observan ambos riñones aumentados de tamaño con captación heterogénea del radiotrazador en su parénquima, de gran intensidad de captación, en relación con infiltración tumoral bilateral. Incremento focal del metabolismo glicídico en cola (SUVmáx 13,57) y cuerpo pancreático (SUVmáx: 4,24), en el cuerpo gástrico y en ambos testículos, sin clara traducción morfológica, que por su gran expresividad metabólica sugiere, igualmente, etiología tumoral. En la ventana ósea se observa intenso depósito de 18F-FDG en lesión tumoral de atenuación de partes blandas en base de cráneo, que afecta al ala menor izquierda del esfenoides, al cuerpo esfenoidal y en menor medida al ala mayor ipsilateral, la misma que infiltra las celdillas etmoidales posteriores izquierdas y el seno esfenoides homolateral. Se objetiva intensa captación difusa del radiotrazador en la médula ósea de los huesos mandibulares, 1º, 2º, 3º y 6º arcos costales derechos, 7º, 8º, 9º y 10º arcos costales izquierdos, elementos posteriores y hemicuerpo vertebral derecho de D2, D3 y D12, procesos posteriores de D6, húmeros, radios, ala sacra derecha, ilíaco izquierdo y ambos acetábulos, sin cambios morfológicos en el TC. Lesión de partes blandas en TCS de región tarsal izquierda, con incremento patológico del índice glicídico, evidenciándose lesiones líticas puntiformes en astrágalo, peroné distal y, en menor medida, en calcáneo.

Conclusión: hallazgos descritos a nivel de médula ósea, renal y testicular bilateral, así como lesiones hipermetabólicas en región parafaríngea izquierda, mamaria derecha, cola y cuerpo pancreático, cuerpo gástrico, pulmonar izquierda y retroaórtica torácica, sugestivos de tejido tumoral viable con afinidad por la 18F-FDG.

Durante el ingreso aparece diplopía binocular, por lo que se realizó TAC craneal (normal) y valoración por Neurología y Oftalmología (fondo de ojo normal y agudeza visual normal). Evoluciona clínicamente a estrabismo en el ojo izquierdo, objetivando una parálisis del VI par, por lo que se realiza punción lumbar diagnóstica con presión de apertura normal y se solicita RM urgente en la que se objetiva masa tumoral sólida laterocervical izquierda centrada entre los espacios parafaríngeo y carotídeo y masa tumoral sólida en vértice orbitario izquierdo.

Ante los hallazgos de las pruebas de imagen, pasa a cargo de Oncología Pediátrica para completar estudio e iniciar tratamiento.

Algoritmo del proceso de valoración y diagnóstico en el paciente pediátrico con linfadenopatía y sospecha de linfoma



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de Formación Continuada se realizarán "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para la obtención de los créditos de formación médica continuada (CEP-DPC/ECMECs) avalados por SEAFORMEC, los participantes deberán ser socios de SEPEAP, cumplir con el ***100 % del tiempo mínimo establecido, superar el 80 % del test de evaluación y cumplimentar la encuesta de satisfacción dentro del plazo establecido por la entidad acreditadora****. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line". Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud.*

Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin

9. ¿Cuál de las siguientes opciones es INCORRECTA respecto a la epidemiología de los linfomas durante la infancia y la adolescencia?

a. Los linfomas conforman el segundo grupo de neoplasias más frecuentes durante la edad pediátrica.
b. El linfoma de Hodgkin es la neoplasia más frecuente de los adolescentes en nuestro medio.
c. Los linfomas de Burkitt son el subtipo más frecuente de los linfomas no-Hodgkin.
d. Los linfomas suelen presentarse *de novo* durante la infancia y la adolescencia.
e. Se han descrito casos de linfomas asociados a agrupación familiar o a síndromes de predisposición genética.

10. Señale la respuesta CORRECTA respecto a la presentación clínica y al proceso diagnóstico de los linfomas:

a. Un estudio analítico sin alteraciones hematimétricas o bioquímicas descarta con mucha seguridad el diagnóstico de linfoma.
b. Una PAAF compatible con infiltrado inflamatorio reactivo en una paciente de 16 años con linfadenopatía cervical y supraclavicular es suficiente para descartar malignidad.
c. En un paciente con adenias cervicales de 3 cm y una gran masa mediastínica, es recomendable realizar la biopsia mediastínica por su mayor rentabilidad diagnóstica.
d. Ante la sospecha de linfoma, una aproximación inicial con una radiografía de tórax es útil para evaluar el riesgo de posibles urgencias oncológicas asociadas.
e. El hallazgo en las pruebas analíticas de parámetros de síndrome de lisis tumoral hace más probable el diagnóstico de linfoma de Hodgkin frente al de linfoma no-Hodgkin.

11. Señale la respuesta CORRECTA respecto al tratamiento en el linfoma de Hodgkin clásico:

a. En estadios I, la cirugía puede ser curativa.
b. La radioterapia tiene gran capacidad de control de la enfermedad, por lo que debe recomendarse a todos los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin.
c. La terapia sistémica es insuficiente para lograr el control de la enfermedad por sí misma.
d. Las nuevas terapias dirigidas se han mostrado ineficaces en el control del linfoma de Hodgkin.
e. El tipo de respuesta observada en la evaluación con PET-FDG tiene implicaciones en la modalidad de terapia.

12. Señale cuál de las siguientes asociaciones en relación con los linfomas considera CORRECTA:

a. Linfoma de Burkitt: adolescente con masa mediastínica, fiebre y pérdida de peso.
b. Linfoma de linfoblástico: niño de 5 años con masa mediastínica y linfadenopatía generalizada.
c. Síntomas B: fiebre, pérdida de peso y anorexia.
d. Linfoma de Hodgkin: niño de 6 años con gran masa abdominal.
e. Linfoma de Burkitt: prurito y elevación de la velocidad de sedimentación eritrocitaria.

13. ¿Cuál de las siguientes opciones es CORRECTA respecto al tratamiento de los linfomas no-Hodgkin?

a. La radioterapia es un elemento común en el tratamiento de todas las variedades del linfoma no-Hodgkin.
b. Los esquemas de tratamiento de los linfomas linfoblásticos se basan en el empleo de regímenes de poliquimioterapia de alta intensidad.
c. El tratamiento del linfoma de Burkitt se basa en los mismos principios y estructura que los de las leucemias linfoblásticas.
d. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 forma parte del tratamiento de primera línea del linfoma de Burkitt.
e. En caso de linfomas de Burkitt con grandes masas abdominales, la resección completa de la lesión debe ser la primera línea terapéutica.

Caso clínico

14. Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo en este paciente, ¿cuál sería el SIGUIENTE PASO?

a. Haría directamente una punción lumbar y una médula ósea (aspirado/biopsia).
b. El primer paso sería realizar un diagnóstico anatomopatológico mediante toma de biopsia de alguna lesión accesible.

c. Realizaría una biopsia de alguna lesión accesible e inmediatamente empezaría tratamiento corticoideo ante la progresión rápida de los síntomas.
d. b y c son correctas.
e. Empezaría tratamiento directamente, ya que el PET/TC ha diagnosticado el caso.

15. Se realizó biopsia del nódulo mamario, con diagnóstico de linfoma B de alto grado, tipo linfoma de Burkitt. La médula ósea no objetivaba infiltración y el líquido cefalorraquídeo era negativo. Con el sistema de estadiaje actual para el linfoma no Hodgkin, ¿cuál sería el ESTADIO de este paciente?

a. Estadio I.
b. Estadio II.
c. Estadio III.
d. Estadio IV.
e. No es posible determinar el estadiaje con la información aportada.

16. Al comenzar el tratamiento correspondiente con quimioterapia, ¿qué precauciones hay que tener? Señale la respuesta INCORRECTA:

a. El linfoma de Burkitt tiene riesgo de producir síndrome de lisis tumoral, por lo que se precisan instaurar medidas de profilaxis (hiperhidratación, alopurinol/rasburicasa, control de parámetros de lisis seriados).
b. Es importante iniciar el tratamiento en un hospital terciario que cuente con una unidad de cuidados intensivos pediátricos dado el alto riesgo de toxicidades.
c. Habría que iniciar antibioterapia empírica de amplio espectro si el paciente tiene fiebre.
d. La presencia de fiebre en este caso es un síntoma B, por lo que no estaría indicado empezar antibioterapia empírica.
e. Hay que hacer un seguimiento estrecho, tanto clínico como analítico, debido al alto riesgo de complicaciones agudas.

Pediatría Integral
sepeap
Revista Oficial de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de Formación Continuada se realizarán "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para la obtención de los créditos de formación médica continuada (CEP-DPC/ECMECs) avalados por SEAFORMEC, los participantes deberán ser socios de SEPEAP, cumplir con el ***100 % del tiempo mínimo establecido, superar el 80 % del test de evaluación y cumplimentar la encuesta de satisfacción dentro del plazo establecido por la entidad acreditadora****. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line". Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud.*