

Significación de las manifestaciones clínicas en la enfermedad de Hodgkin (E. H.)

B. Fidalgo Vaquero

RESUMEN

El trabajo presente describe las características clínicas observadas en tres pacientes con enfermedad de Hodgkin en distinto estudio evolutivo de la enfermedad. Las manifestaciones presentes en cada caso, son analizadas en relación con los criterios en que se basa su actual consideración fisiopatológica.

Durante muchos años, la peculiar característica del poliformismo clínico de la Enfermedad de Hodgkin (E. H.), ha motivado el enfoque de la naturaleza básica del proceso, como dilema entre una enfermedad neoplásica o inflamatoria, con predominio de la primera hipótesis sobre la segunda. Ante los resultados negativos en la búsqueda de un agente etiológico, han sido dos criterios, el clínico y el anatomopatológico, los que han aportado las bases para su consideración en uno u otro sentido. Desde el punto de vista anatomopatológico, se han podido establecer una serie de tipos histológicos que, desde las descripciones iniciales de

Jackson y Parker¹², hasta las más recientes y completas de Lukes y col.¹⁸, han servido, hasta cierto punto, para deslindar una serie de grupos con diferente evolución y significación pronóstica según predomine el tipo celular inflamatorio inespecífico (linfocitos o histocitos) o las células neoplásicas (de Stenrberg o reticulares (tabla I).

En el plano clínico, los estudios de Peters²⁰, de Kaplan¹⁴, y más recientemente los de Ultman²⁵ han permitido, asimismo, segregar 4 grupos o estadíos, con diferente evolución y pronóstico en razón de la localización anatómica del proceso, cada uno de ellos divididos en subgru-

TABLA I

CLASIFICACION DE LOS TIPOS HISTOLOGICOS DE E.H. DE ACUERDO CON LUKES Y COLABORADORES

Tipos histológicos	Tipo celular predominante
Linfocitocitario Nodular	Predominio de la proliferación linfocítica o histocítica con tendencia a formación de nódulos.
Linfocitocitario Difuso	Idénticos tipos celulares más diseminados uniformemente.
Esclerosis Nodular	Proliferación de tejido linfoide generalmente de tipo linfocítico recortada por bandas de tejido colágeno birrefringente.
Mixto	Equilibrio entre proliferación linfocitocítica y células reticulares y de Stenberg.
Fibrosis Difusa	Predominio de fibrosis y aumento de células de Stenberg.
Reticular	Predominio de células de Stenberg casi en exclusividad.

pos, según estén presentes o no los síntomas sistemáticos (tabla II).

Desde el punto de vista epidemiológico, la enfermedad ofrece, por otra parte, una curva de Gaus de tipo bimodal con un pico de alta incidencia entre los 20 y 40 años, y un segundo más alto entre los 60 y 80 años¹⁹.

Los hallazgos anteriormente comentados podrían interpretarse como la existencia de diversos tipos de enfermedad, cada

uno de ellos de posible naturaleza diferente. Sin embargo dos hechos nuevos, comprobados en el curso del último decenio, hacen esta interpretación poco verosímil, y añaden, por otra parte, nuevas dimensiones a la consideración fisiopatológica de la enfermedad hodgkiniana. El primer hecho se deriva de los datos obtenidos en la evolución de la enfermedad a través de la observación clínico patológica, en virtud de los cuales puede comprobarse que la enfermedad puede

TABLA II

CLASIFICACION CLINICA DE LA E.H. EN RAZON DEL ESTADIO EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD

(Tomado de Ultman)

Estadíos I	Enfermedad limitada a una región anatómica.
II-1	Enfermedad limitada a dos regiones anatómicas combinadas en el mismo lado del diafragma.
II-2	Enfermedad en más de dos regiones anatómicas o más regiones no contiguas en el mismo lado del diafragma.
III	Enfermedad en ambos lados del diafragma pero limitada a la afectación de los ganglios linfáticos, bazo y anillo de Waldeyer.
IV	Afectación médula ósea, parénquima pulmonar, pleura, hígado, hueso, piel, riñones, tracto digestivo o cualquier tejido u órgano distinto de los ganglios linfáticos, el brazo o el anillo de Waldeyer.

Todos los estadíos son subclasificados como "A" o como "B" para indicar la ausencia o presencia de síntomas generales.

evolucionar pasando por distintos estadios, correspondientes a los grupos anteriormente comentados³. El segundo hecho proviene del descubrimiento de las alteraciones en el mecanismo de defensa celular que han podido evidenciarse en estos enfermos¹⁷, y más concretamente en la participación de la inmunidad celular¹.

De esta forma, puede decirse que a la consideración bipolar de la E. H. como una enfermedad inflamatoria o neoplásica, se une, en la actualidad, un tercer aspecto, el inmunitario, que la sitúa en un plano tridimensional, sin que se pueda afirmar con seguridad, cuál o cuáles de estos factores es el auténtico agente causal o desencadenante, y cuál es el grado de relación o dependencia entre ellos¹¹. Analizaremos a continuación algunos aspectos, relativos a esta triple consideración etiopatogénica, a través de la presentación de tres casos clínicos representativos de esta enfermedad (tabla III).

Caso n.º 1.—(J. L. R.) Mujer casada, de 31 años sin antecedentes familiares o personales relevantes. Desde hacía dos años y medio había notado la aparición de una prominencia indolora en la mama izquierda, y de una tumoración ovalada, de unos dos centímetros, en el hueco supraclavicular izquierdo. En los últimos 6 meses aquejaba parestesias y radiculalgias en el brazo izquierdo y tos y disnea progresiva desde hacía dos meses. No aquejaba prurito, ni sudoración.

La exploración física reveló la existencia de una mama izquierda extraordinariamente agrandada, con múltiples nódulos de consistencia dura, de carácter difuso, localizados en cuadrante superior externo, con clara infiltración de la piel y del pezón. A ello se unía la presencia de un infiltrado ganglionar en el hueco supraclavicular izquierdo y adenopatías axilares bilaterales. El área esplénica se percucía aumentada y el polo inferior del bazo se palpaba en la inspiración profun-

da. El hemitórax izquierdo era poco móvil, ofreciendo matidez a la percusión en la mitad inferior del plano posterior, y notable disminución de función y roce pleural en la auscultación.

La radiografía del tórax mostró una opacificación completa de los 2/3 inferiores del pulmón izquierdo, adenopatías mediastínicas homo y contra laterales, así como signos de participación pleural en el lado izquierdo (fig. 1). Los exámenes complementarios indicaron la existencia de una velocidad de sedimentación francamente acelerada (79-112), y una fórmula leucocitaria con 8.000 leucocitos, C=4; S=9; I=2; M=1. El proteinograma sérico no mostró alteraciones importantes, siendo el contenido en gamma globulina del 13 %, sin disminución notable de las gamma globulinas (fig. 2). La sensibilización parenteral con el dinitrocloro-benceno ofreció una reactividad positiva débil. El resto de los exámenes practicados no ofrecieron alteraciones de carácter patológico.

El examen histológico de tejido obtenido por biopsia de mama indicó la existencia de una E. H. en fase de fibrosis

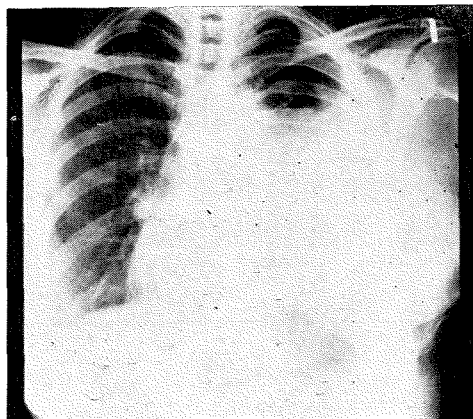


Fig. 1. Aspecto radiológico del tórax de la paciente J.L.R. mostrando la afectación pulmonar y mediastínica.

TABLA III

RESUMEN COMPARATIVO DE LOS DATOS MAS SIGNIFICATIVOS EN TRES PACIENTES CON E. H.

Casos	Sexo	Edad	Antigüedad de la enfermedad	Localización	Otros signos y síntomas	Gamma-globulina sérica (%)	Linfocitos circulantes (%)	Reactividad cutánea	Estadio clínico (Ultman)	Tipo anatómopatológico (Lukes)
1	femenino	31	2 años	mama pulmón ganglio supraclaviculares y axilares	esplenomegalia, pares- tesias, M.S.D. y disnea.	13 %	2 %	±	IV-A	Esclerosis modular
2	femenino	26	4 años	pleura mediastino axila supraclaviculares	prurito sudoración herpes	16 %	8 %	+	IV-B	Linfo His- tocitaria
3	masculino	59	13 años	adenopatías inguinales y óseas (columna lumbar y hueso ilíaco) medias- tino.	herpes prurito sudoración fiebre esplenomegalia	5,88 %	24 %	—	IV-B	Fibrosis difusa

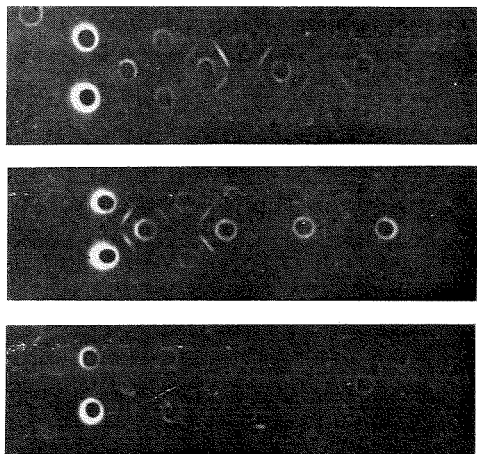


Fig. 2. Inmunodifusión del suero de la paciente J.L.R. (E) frente a inmunosueros específicos contra las distintas clases de gamma globulinas. (N) representa los valores normales.

nodular, con abundantes células de Stenrberg y algunos eosinófilos (fig. 3).

La paciente fue tratada durante 15 días con dosis progresivas de ciclo-fosfamida

hasta alcanzar la dosis total de 6 grs. Un mes más tarde el infiltrado de la mama y la condensación pulmonar se habían reducido considerablemente (fig. 4) observándose como efectos colaterales la presencia de una alopecia total sin que se detectara repercusión significativa en los elementos formes de la sangre periférica.

Caso n.º 2—(E. E. P.) Mujer de 26 años soltera. Desde hacía 1 año había notado la aparición de una tumoración en ambos hueco supraclaviculares, sin ninguna repercusión en el estado general y sin síntomas de sudoración o prurito.

El único dato positivo de la exploración clínica fue la existencia de una adenopatía única en la región supraclavicular derecha y de la presencia de adenopatías mediastínicas paratraqueales homolaterales evidenciables radiológicamente (fig. 5). No se palpaba el bazo y la percusión del área esplénica correspondía a límites normales.

En los exámenes complementarios lo más destacado fue el hallazgo de una

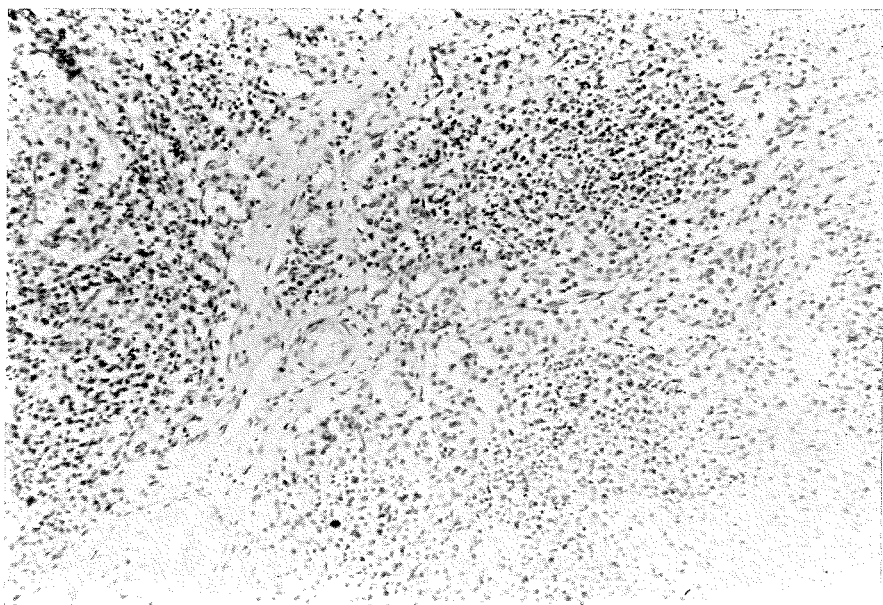


Fig. 3. Corte correspondiente a la variedad de esclerosis nodular de Hodgkin. Alguna célula de Reed-Stenrberg. Histiocitos, linfocitos y eosinófilos x 100.

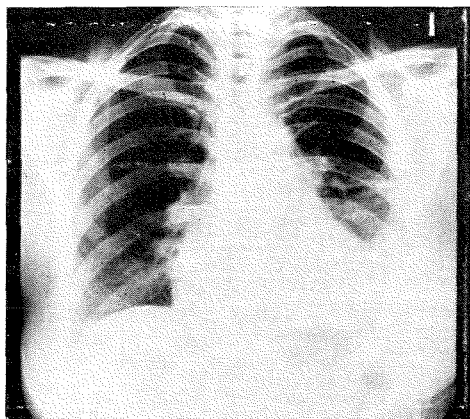


Fig. 4. Modificación de la opacidad pulmonar después del tratamiento con ciclofosfamida. Compárese con la figura 1.

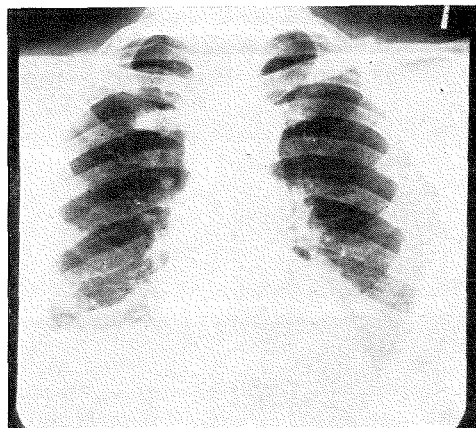


Fig. 5. Aspecto radiológico inicial del tórax de la paciente E.E. mostrando las adenopatías mediastínicas.

velocidad de sedimentación moderadamente acelerada (26/15) y una fórmula leucocitaria con linfopenia $L=6100$ $C=2$, $S=77$, $L=19$, $M=2$.

El proteinograma sérico fue normal con un porcentaje de gamma globulina del 18 %. La prueba de sensibilización con

la tuberculina dio una reactividad del mismo grado de positividad que el obtenido en sujetos normales. El examen histológico de la adenopatía supraclavicular demostró la existencia de una E.H. constituida fundamentalmente por un infiltrado celular con predominio de las



Fig. 6. Variedad Linfocítica e Histocítica nodular en un Hodgkin. Se ve la gran infiltración linfohistiocitaria y alguna célula de Reed-Stenberg. x 100.

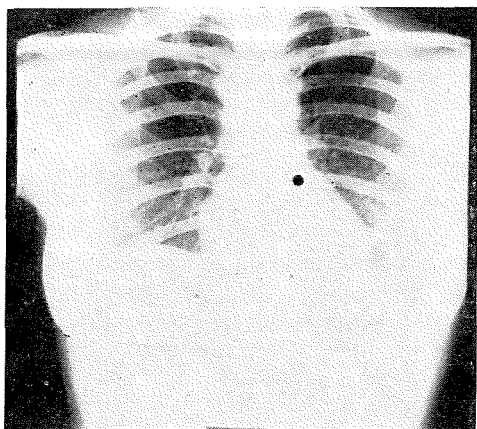


Fig. 7. Aspecto radiológico del tórax después de tres años de evolución. Seno costodiafrágico ocupado.

células linfocitocitarias y con células de Stenrberg y eosinófilos (fig. 6).

La paciente fue tratada con radioterapia (2.000 rds en total).

Tres años más tarde la paciente volvió a revisión con motivo de la aparición de un herpes en el hombro izquierdo (fig. 7)

y síntomas ocasionales de prurito generalizado y sudoración nocturna. El examen físico demostró la existencia de un roce pleural en el hemitórax derecho y la presencia de adenopatías supraclaviculares, axilares y mediastínicas bilaterales (fig. 8). Los análisis complementarios exhibieron un mayor grado de linfopenia (8 %) sin alteraciones en el proteinograma sérico. La reactividad a la sensibilización al dinitroclorobenceno fue débil (+) y el examen histológico de una de las adenopatías no mostraba variaciones importantes con respecto al realizado tres años atrás.

Caso n.º 3.—Varón de 51 años. En la primera visita refería la existencia de una tumoración inguinal derecha de crecimiento progresivo desde hacía cinco años y síntomas generalizados de febrícula, sudoración abundante de predominio nocturno y prurito generalizado. En los últimos años había presentado dos episodios de exantema ampoloso siguiendo un trayecto radicular y diagnosticados de herpes zona.



Fig. 8. Lesión herpética en la misma etapa en que se obtuvo la radiografía de la figura 7.

La exploración física demostró la existencia de un paquete ganglionar de unos 4×2 cms, polilobulado de consistencia firme sin otras alteraciones que la existencia de una imagen osteolítica en la pala iliaca derecha. (fig. 9):

El examen de la sangre periférica mostró una V. de S. acelerada (79-110) con leucocitosis y linfopenia ($L=12.700$, $C=3$; $E=3$; $S=71$; $1=11$ y $m=12$) fosfatasa alcalina= $12,5$ u. K. A. Proteinograma normal: gamma globulina= 18% . El paquete ganglionar fue extirpado quirúrgicamente comprobándose estar formado por adenopatías histológicamente diagnosticadas de E. H. en cuya composición celular estaba integrada por múltiples elementos celulares predominando las células linfocitarias y las eosi-

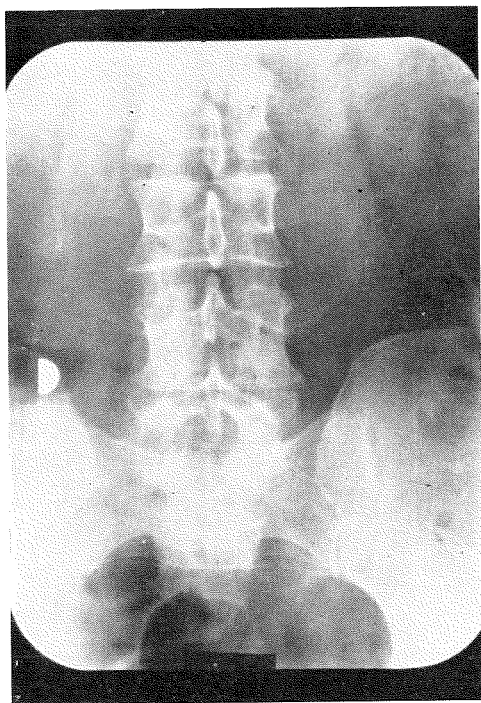


Fig. 9. Lesión ósea iliaca inicialmente observada en el paciente B.C.

nófilas pero alternando con células reticulares y células de Sternberg (fig. 10). El paciente fue tratado con radioterapia y ciclofosfamida por vía intravenosa recibiendo 6 gr. en total.

Ocho años más tarde, (trece desde el comienzo de la enfermedad), el paciente volvió a la consulta con sintomatología análoga a la referida anteriormente localizándose ahora las adenopatías en la región inguinal izquierda y acompañándose de pérdida de peso, fiebre irregular, sudoración y prurito.

Radiológicamente la lesión ósea iliaca había progresado considerablemente (fig. 11) observándose asimismo otras lesiones osteolíticas a nivel de los cuerpos vertebrales de la 2.^a, 3.^a y 5.^a vértebras lumbares y la existencia de adenopatías parahiliares bilaterales. Los hallazgos anteriores se acompañan de una velocidad de sedimentación altamente acelerada (117/130) y fórmula leucocitaria con eosinofilia y leucopenia moderada ($L=7.200$; $E=7$; $C=2$; $S=63$ $1=24$ $M=4$). El proteinograma mostraba la región de la α_1 elevada hasta el $8,2\%$ y la gamma globulina descendida ($5,8\%$). Las mucoproteínas séricas fueron de 154 mgr/ml y la prueba de sensibilización con el D.N.C.B. no mostró en absoluto ninguna reactividad.

La estimulación "in vitro" de los linfocitos de sangre periférica con fito-hemaglutinina en presencia de timidina H^3 indicó una pobre incorporación del material radiactivo por los elementos celulares.

Se practicó un estudio histológico con muestras de biopsias obtenidas tanto de las adenopatías inguinales como de la lesión ósea iliaca encontrándose un cuadro histológico bastante idéntico entre sí y en el que seguían presentes todos los elementos celulares descritos en el examen anterior con una mayor tendencia a la fibrosis y esclerosis (fig. 12).



Fig. 10. Variedad mixta de E. H. con predominio de fibrosis en adenopatía inguinal. x 100.

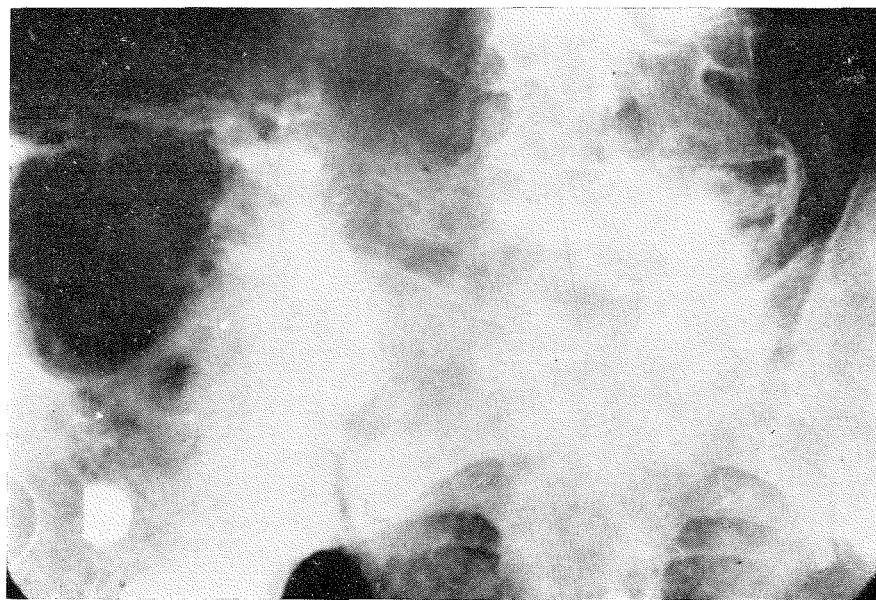


Fig. 11. Evolución de la lesión ósea descrita en la figura 9 después de 8 años de evolución.

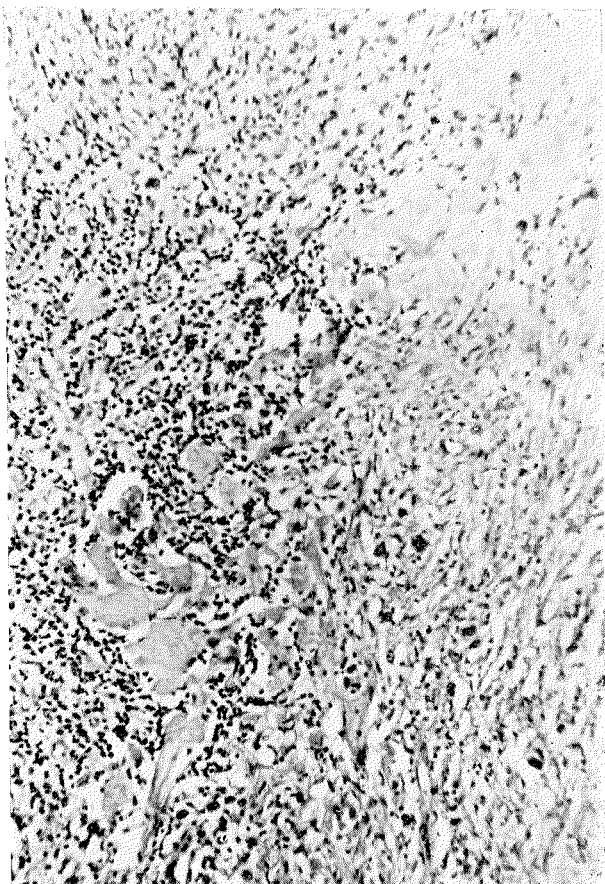


Fig. 12a. Corte de ganglio linfático correspondiente a la variedad de Fibrosis avanzada con notables células de Reed-Stenrberg. x 100.

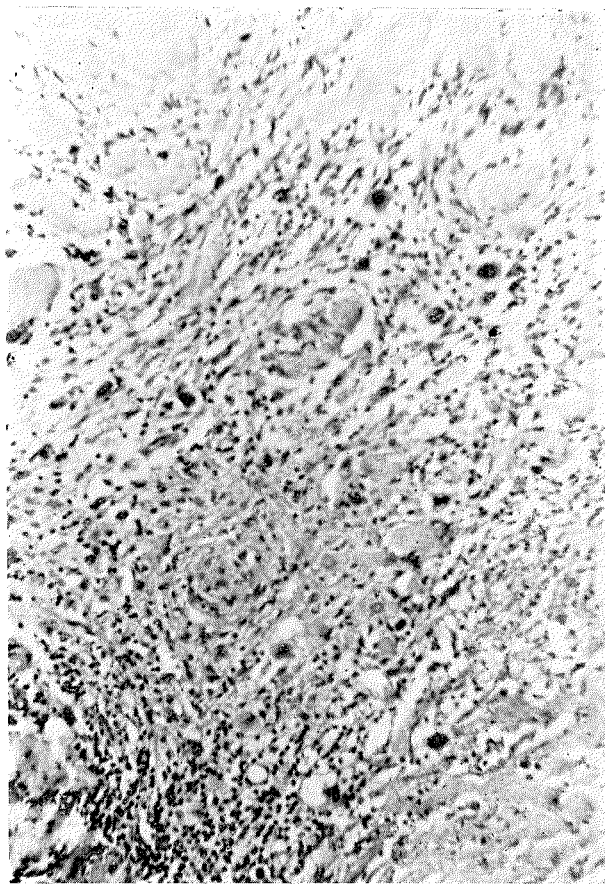


Fig. 12b. Variedad de Fibrosis avanzada en una lesión de cresta ilíaca con numerosas células de Reed-Stenrberg. x 100.

DISCUSIÓN

En relación con los aspectos etiopatogénicos de la E. H. esbozados en la introducción, quizás las tres preguntas esenciales referentes a este tema podrían ser: La E. H. es un proceso ¿inflamatorio?, ¿neoplástico?, ¿inmunológico? Trataremos de responderlas a través del examen crítico de los casos presentados.

La *hipótesis inflamatoria* cuenta en verdad con argumentos nulos, al menos de carácter directo a su favor. Desde el punto de vista de caracteres indirectos sí que llama la atención la larga evolución del caso n.º 3, sobre todo si considera la coexistencia de una lesión ósea, posiblemente metastásica, desde hacía al menos seis años, en los que por añadidura el paciente no recibió ningún tipo de tratamiento. Este aspecto de la larga evolución, si bien descrito en la literatura —aunque con rareza—²¹ para este tipo de E. H. ostenta la singularidad en el caso presente, de no haber sido sometido a tratamiento en tan largo intervalo, por lo que puede hablarse justificadamente de una larga evolución espontánea de la E. H. en fase metastásica. Ello no se compagina obviamente con la evolución de cualquiera del resto de las neoplasias que se consideren. La evolución de los otros dos casos hasta el momento presente, tiene por el contrario, un aspecto más agresivo que los procesos inflamatorios en general.

La *hipótesis neoplásica*, con la salvedad anterior, sí que cuenta con argumentos más fehacientes. En primer lugar la presencia en los tejidos afectados de células con caracteres morfológicos típicamente presentes en las células neoplásicas, talla gigante desproporción núcleo citoplasmática, grandes nucleolos, irregularidad del contorno nuclear, anisocitosis, etc. En segundo lugar, la tendencia a invadir otros órganos lejanos con características similares. Finalmente la clara repercusión en el estado general en algunas de las

fases observadas, es otro hecho en favor de esta hipótesis.

Ciertamente que a ello se une una tendencia a localizarse en un tejido único, e incluso a cierta delimitación en áreas concretas de este tejido. Además, en la proliferación de las células neoplásicas, alterna con la proliferación de otros elementos celulares como los linfocitos eosinófilos, histocitos, etc., que podríamos considerarlos como elementos inespecíficos. Estos y otros argumentos, restarían en algún sentido, validez a la hipótesis neoplásica.

La hipótesis del *defecto inmunitario*, tendría su justificación en el hecho observado en las fases más avanzadas, de la escasa reactividad cutánea a los agentes sensibilizantes, tuberculina y D.N.C.B., que combinados con el hallazgo de la pobre transformación linfocitaria observada en el caso n.º 3, hablarían en favor de una respuesta inmunitaria de tipo celular disminuida. Si a ello unimos la predisposición a determinadas infecciones, como ha sido la presentación de exantemas herpéticos en dos de los pacientes, el argumento de la respuesta inmunitaria alterada, puede verse reforzado.

Un hecho que es a este respecto pertinente es el de que esta disminución de la reactividad cutánea, como expresión de la inmunidad celular, fue más manifiesto en los estadios ulteriores de la enfermedad, y en general, guarda cierto paralelismo con el descenso más o menos ostensible de la gamma globulina sérica, lo que parece indicar que el trastorno inmunitario en el E. H. puede desbordar la afectación del compartimento celular, afectando también al humoral. En este sentido no es inverosímil suponer que en lugar de la separación tajante propugnada por Good y colaboradores⁹ o por Turk y su escuela²⁴ ambos sistemas están correlacionados o sean interdependientes en algún nivel. Nosotros hemos podido ver en estudios experimentales que el tratamiento con antimitóticos pro-

duce en ratas una depresión de la síntesis proteica que afecta en primer lugar a las gamma globulinas circulantes y que se acompaña, en contra de lo que podría esperarse, de una proliferación de células plasmáticas y timo⁷ difícilmente compatible con el supuesto de la independencia de ambos sistemas inmunológicos.

En cualquier caso esta susceptibilidad a las infecciones que muestran los enfermos con E. H. es compatible con un déficit en los mecanismos inmunitarios frente a determinadas bacterias o virus⁴ y en el mismo sentido se interpretan los resultados en estos pacientes, en su capacidad disminuida de rechazar injertos heterólogos¹⁶ cosa que no hemos tenido oportunidad de estudiar.

Aceptando que existe algún fallo en los sistemas inmunitarios la pregunta obligada sería si dicho fallo representa la causa o sería solamente la consecuencia de la enfermedad. Una primera visión del problema, a través del análisis que ofrece el momento de su presentación, nos llevaría a pensar que su presentación en etapas tardías iría en favor de la hipótesis de que se trata simplemente de una consecuencia de la misma. En efecto, en nuestros casos, siempre aparecieron los síntomas a ellos atribuidos en etapas tardías. En el caso n.º 2 tuvimos ocasión de estudiarlo en dos ocasiones con tres años de intervalo y solamente en la última ocasión apareció la presencia del herpes, y una disminución de la sensibilidad cutánea. En el caso n.º 3, apareció el herpes más precozmente pero es muy posible que ya entonces la enfermedad estuviera en fase III. En el caso n.º 1 la escasa reactividad dérmica evidentemente coincidía también con una fase avanzada. No hemos podido encontrar una clara relación de este fenómeno con el grado de linfopenia en sangre periférica, pues en el caso 3, donde estos fenómenos fueron más acusados, el % de linfocitos circulantes era más elevado que en

los otros dos, e incluso en el caso 2, no hubo relación entre sensibilidad dérmica y número de linfocitos circulantes. Es posible que la linfopenia más o menos intensa preexistente, influya en estos resultados por lo que no queremos hacer demasiado énfasis en este punto.

Si por el contrario, planteamos el trastorno inmunitario como causa, sería necesario presuponer que el fallo del mismo reflejaría su agotamiento o su incapacidad para neutralizar alguna sustancia antigénica. ¿Cuál podría ser ésta? Algunos de los autores que sostienen la hipótesis inflamatoria, insisten en el papel que algunos microorganismos podrían tener en el desarrollo de la enfermedad, entre los cuales el toxoplasma² ha tenido mayor resonancia. En este supuesto, un microorganismo exógeno podría actuar como material antigénico "per se", o bien produciendo una alteración en la célula ganglionar en el sentido neoplásico adquiriendo ésta caracteres de auto-antigenicidad. Una primera reacción del organismo provocaría una respuesta inmunitaria activa que controlaría el proceso hasta que ocurriera la insuficiencia de aquélla.

El cambio antigénico a nivel celular no requeriría necesariamente el estímulo externo. Es posible que en ellas acaezca una mutación, en virtud de la cual la célula adquiriría, como ha señalado Klein¹⁵ nuevos antígenos, "neoantígenos", que convertirían a la célula en material extraño con la consiguiente respuesta inmunitaria, eficaz en la primera fase e insuficiente para controlar el proceso en una fase posterior. Estaríamos en este caso en una situación parecida al caso de la enfermedad homóloga o "runt disease". Algunos caracteres clínicos que aparecen en la fase terminal de la E. H. (la desnutrición, diarrea, alopecia, etc.), han sido interpretadas por Smithers²³ en este sentido.

El mecanismo del fallo inmunitario, aunque no esté suficientemente documentado,

ofrece la posibilidad teórica de aunar las diferentes hipótesis etiopatogénicas en un mecanismo fisiopatológico. De esta forma la E. H. vendría a representar, como han promulgado Chauvergne y cols.⁵, una zona intermedia entre la inflamación pura representada por el linfogranuloma y la neplasia, representado por el sarcoma reticular. De que el proceso de la E. H. se acerque hacia uno u otro lado depende de que el linfocito inmune sea eficaz en su neutralización, dando lugar entonces al proceso de fibrosis localizada, o de que su agotamiento permita el desarrollo de la célula reticular maligna, representando las células de Stemberg el estadio intermedio. (fig. 13).

La peculiar evolución de uno de nuestros casos (n.º 3) merece algunos comentarios finales, en relación con la eficacia del tratamiento. De los métodos terapéuticos de mayor actualidad, puede decirse que la irradiación y la quimioterapia ocupan los capítulos fundamentales¹³. Gracias al empleo más racional y profundo de la radioterapia, la supervivencia media de los pacientes con E. H. es del orden de 5 años en más del 60 % de los casos para el estadio clínico I, 40 % para el II y menor del 10 % para los estadios III y IV²².

Dentro de los agentes quimioterápicos, las mostazas nitrogenadas, el "Velbe" y

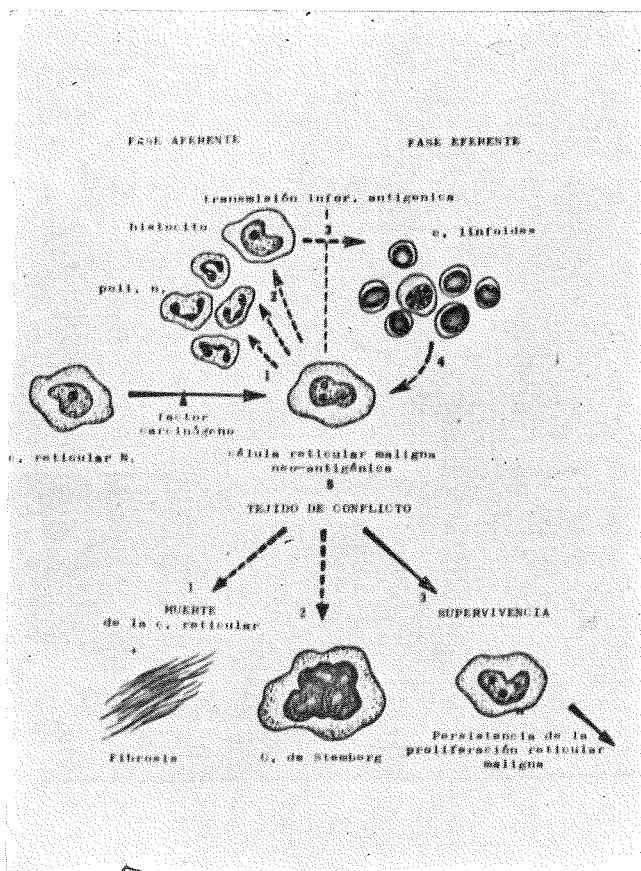


Fig. 13. Esquema de la unidad patológica fundamental en la E.H. (20).

el clorambucil y los esteroides en general han sido los más ampliamente confirmados⁸.

Recientemente se insiste en las ventajas de la combinación de la radiación y los quimioterápicos en conseguir una supervivencia más larga¹⁰ o en las derivadas de la radiación extracorpórea de la sangre⁶.

En nuestros casos tanto la radiación como la quimioterapia se mostraron eficaces, en el tratamiento de los procesos localizados y difusos respectivamente, en el sentido de combatir las agudizaciones de la enfermedad, pero no fueron muy eficaces en el sentido de prevenir las recidivas, que siempre se presentaron en un plazo más o menos largo de tiempo. Se podría en principio interpretar el largo intervalo asintomático del caso n.º 3, a la eficacia de la combinación de la extirpación quirúrgica, la quimioterapia y la radiación. Es posible que en este sentido, la extirpación quirúrgica del órgano linfoide afectado, cuando éste se presenta localizado, puedan influir en el

pronóstico favorable de la enfermedad, si se acepta su posible papel de fuente de material antigénico, que al ser eliminado, corta el círculo inmunológico e impide que las defensas inmunitarias se agoten.

Nos parece, sin embargo, que el intervalo es demasiado largo para atribuir la evolución tan favorable al recurso terapéutico, y más bien creemos que se trata fundamentalmente de una evolución espontánea. Si esto fuera así habría que valorar con más prudencia el aparente efecto beneficioso de los fármacos utilizados en la E. H. ya que uno de los fallos de la valoración correcta de aquellos, es la falta de sujetos control en los que no se haya instaurado ningún tipo de tratamiento. En este aspecto, el problema es doblemente importante ya que además del interés de esclarecer lo que es realmente eficaz, es importante el reducir al máximo la intervención de un tipo de agentes terapéuticos cuyos efectos colaterales, son a todas luces transcendentales.

SUMMARY

The Significance of Clinical Features of Hodgkin's Disease

The clinical features of three patients showing different stages of Hodgkin's disease are described in this report. The clinical manifesta-

tions are discussed in relation to the current physiopathological concepts of this clinical entity.

BIBLIOGRAFÍA

1. AISENBERG, A. C. *New Eng. J. Med.*, 270: 617, 1964.
2. AISENBERG, A. C. *Cancer*, 19: 385, 1966.
3. BUFANO, M. *Cahiers du Collège de Médecine*, 10: 1001, 1969.
4. CASAZZA, A. R., C. P. DUVAL y P. P. CARBONE, *Cancer Res.*, 26: 1290, 1966.
5. CHAUVERGNE, C., B. MEUGE, HOENRI y G. SIMON. *Bordeaux Medical*, 11: 2411, 1969.
6. DAESON, K. B., E. O. FIELD, D. W. SMITHERS y M. N. CAUCHI, *Brit. J. Radiol.*, 40: 319, 1967.
7. FIDALGO, B. y A. ALONSO. Datos aún no publicados.

8. FREI, E. y J. F. GAMBLE. *Cancer*, 19: 378, 1966.
9. GOOD, R. A. *Hospital Practice*, 2: 1, 1967.
10. HANCOCK, P. E. y E. M. LEDLIE. *Lancet*, 1: 26, 1967.
11. HAMILTON FAIRLEY, G. *Brit. Med. J.*, 2: 467, 1969.
12. JACKSON, H. y F. PARKER. *New Eng. J. Med.*, 230: 1, 1944; 231: 35, 1944.
13. KAPLAN, H. S. *Cancer*, 19: 356, 1966.
14. KAPLAN, S. H. y D. W. SMITHERS. *Lancet*, 2, 1959.
15. KLEIN, G. *Ann. Rev. Microbiol.*, 20: 723, 1966.
16. KELLY, W. D., D. LAMB, R. L. VARCO y R. A. GOOD. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 87: 187, 1960.
17. LAMB, D., F. PILNEY, W. D. KELLY y R. A. GOOD. *J. Immunol.*, 89: 555, 1962.
18. LUKER, R., J. BUTLER y E. HICKS. *Cancer*, 19: 317, 1966.
19. McMAHON, B. *Cancer Res*, 26: 1189, 1966.
20. PETERS, M. V. *JAMA*, 191: 122, 1965.
21. SMETANA, H. F. y B. M. COHEN. *Blood*, 11: 211, 1956.
22. SMITHERS, D. W. *Ann. Rev.*, 95, 1969.
23. SMITHERS, D. W. *Brit. Med. J.*, 2: 263, 1967.
24. TURK, J. L. *Ann. Rev.*, 279, 1969.
25. ULTMAN, J. E., J. K. CUNNINGHAM y A. A. GELLHORN. *Cancer*, 19: 297, 1969.