

## PATRONES EPIDEMIOLOGICOS DE ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Pelayo Correa y Gregory T. O'Connor\*

*Se estudia la epidemiología e histología de la enfermedad de Hodgkin en Cali, Colombia, en base a los datos del registro de cáncer y a la revisión histológica del material de varios Departamentos de Patología de la ciudad. La comparación de los resultados, que incluyen los datos de incidencia publicados por UICC y de otros informes en relación con subclasificación histológica, ha llevado a la identificación de varios patrones epidemiológicos. El patrón I se caracteriza por tasas de incidencia altas en niños y predominio de los subtipos histológicos asociados con mal pronóstico. El patrón III se caracteriza por tasas altas en adultos jóvenes y predominio de subtipos histológicos asociados con mejor pronóstica. El patrón II presenta un aspecto intermedio. Estos patrones están relacionados con la estratificación económica de las comunidades estudiadas. Se sugiere que muchos de los matices epidemiológicos de la enfermedad de Hodgkin podrían ser explicados en base a la interrelación entre el ambiente, huésped y los factores etiológicos.*

Existe un buen número de razones que le dan singular interés a la epidemiología de la enfermedad de Hodgkin:<sup>1</sup> se ha sugerido que el término comprende más de una entidad morbosa o agente etiológico (MacMahon, 1957; MacMahon, 1966);<sup>2</sup> se ha podido establecer una correlación entre subtipos histológicos y sobre vida de los pacientes (Hanson, 1964; Franssila y colaboradores; 1967; Keller y colaboradores, 1968; Gough, 1970)<sup>3</sup> y ha renacido nuevamente el interés en la, desde hace mucho tiempo, sospechada asociación de agentes infecciosos en enfermedad de Hodgkin a la luz de la hipotética etiología viral de los linfomas en humanos (Rauscher, 1970).

En el pasado, la epidemiología descriptiva de la enfermedad de Hodgkin se ha basado en la experiencia de poblaciones de origen caucásico y de países altamente desarrollados. En los Estados Unidos y Europa la enfermedad es poco común en los niños pero su frecuencia aumenta con la edad. (Fraumeni y Li, 1969).

En la segunda década ocurre un abrupto aumento en las tasas de mortalidad lo cual se cree corresponde a un aumento de la incidencia de la enfermedad al final de

\*Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia y Laboratorio National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20014, U S A. Traducido de Int J. Cancer: 8, 192-201 (1971) por el doctor Carlos Cuello.

la primera década (Miller, 1966). Las tasas aumentan progresivamente hasta formar un primer pico en la curva de incidencia específica por edad en el quinquenio correspondiente a los 25 - 29 años. Entre las edades de 35 a 45 años se observa una depresión en la curva seguida nuevamente por un aumento de la curva hasta formar un segundo pico alrededor de la séptima década de la vida (MacMahon, 1966). También ocurre un considerable grado de variabilidad en la relación entre ambos sexos. A los cinco años de edad las tasas de mortalidad muestran un predominio en el sexo masculino en una relación de tres a uno pero tal predominio declina durante los siguientes años de la niñez (Miller, 1966). A la edad de 17 años la relación entre hombre: mujeres de 1.5 a 1 y entre las edades de 25 a 30 la enfermedad tiene aproximadamente la misma incidencia en ambos sexos.

En la década de los 40 aparece nuevamente un predominio marcado en hombres (MacMahon, 1957). Estudios recientes muestran variación en tasas de mortalidad entre diferentes regiones de los Estados Unidos. Cole y MacMahon (1968) informaron que las tasas de mortalidad para la enfermedad de Hodgkin en adultos jóvenes de la región sur de los Estados Unidos eran significativamente menores que las correspondientes a la población de la parte norte del país. Fraumeni y Li (1969) informaron un situación inversa en niños: tasas significativamente más altas en la región

sur que en el norte. Las comparaciones internacionales muestran que el primer pico en las tasas de mortalidad observadas en los adultos jóvenes de los Estados Unidos y Europa no ocurre en el Japón. (MacMahon, 1966).

El presente estudio de enfermedad de Hodgkin en una comunidad latinoamericana tiene como objetivo comparar ciertos aspectos epidemiológicos con los datos publicados de otros países. Se han tenido en cuenta también los subtipos histológicos de la enfermedad con el fin de buscar una relación entre estos subtipos morfológicos y las variaciones geográficas en edad arriba discutidos.

### MATERIAL Y METODOS

Se calcularon tasas de incidencia específicas por edad de los datos del registro de cáncer de la ciudad de Cali durante los años 1962 - 1969. En una publicación anterior se ha descrito la metodología usada en la recolección de los datos y en la computación de las tasas (Correa y Llanos 1966). Se calcularon tasas del UICC Tecnical Report co fines comparativos. (Doll y colaboradores, 1967; Doll y colaboradores, 1970). Para hacer la comparación internacional se escogieron datos únicamente de aquellos países

que tenían un mínimo de cinco casos en el grupo de edad de 5 - 14 para hombres. Las excepciones a esta regla se explican en la descripción del Cuadro No. 2.

Con el fin de hacer la revisión y la subclasificación por tipo histológico se examinaron las láminas histológicas de los principales laboratorios de patología de la ciudad de Cali: Universidad del Valle, Hospital San Juan de Dios e Instituto Colombiano de Seguros Sociales. Se examinaron y reclasificaron de acuerdo a la modificación de Rye de la clasificación de Lukes - Butler (Lukes y colaboradores, 1966) las secciones histológicas de todos los casos en los cuales se hizo diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin en el período comprendido entre los años 1954 - 1969. Se revisaron un total de 121 casos entre los cuales 19 no pudieron ser clasificados como enfermedad de Hodgkin en bases morfológicas o debido a problemas técnicos, éstos fueron excluidos.

### RESULTADOS

#### Incidencia Específica por Edad

En el período de 8 años 1962 - 1969 se registraron un total

CUADRO No. 1

Número de casos y tasas promedios anuales específicas por edad y por 100.000 habitantes en Cali, Colombia, 1962 - 1969

Edad (años)	Hombres		Mujeres	
	Número	Tasa	Número	Tasa
< 1	0	0	0	0
1- 4	4	1.12	0	0
5- 9	10	2.54	1	0.21
10-14	3	1.09	1	0.26
15-19	3	1.34	2	0.49
20-24	4	1.80	2	0.56
25-29	4	2.00	4	1.66
30-34	5	2.60	4	1.95
35-39	5	3.16	0	0
40-44	4	3.36	2	1.29
45-49	7	7.96	1	0.77
50-54	6	8.24	3	3.72
55-59	5	9.46	1	1.41
60-64	4	9.40	4	7.24
65-69	1	3.25	1	2.57
70-74	1	5.29	3	13.89
75-79	3	31.23	2	11.11
80-84	0	0	0	0
> 85	1	20.83	0	0
Todas las edades	70	2.75	31	1.08

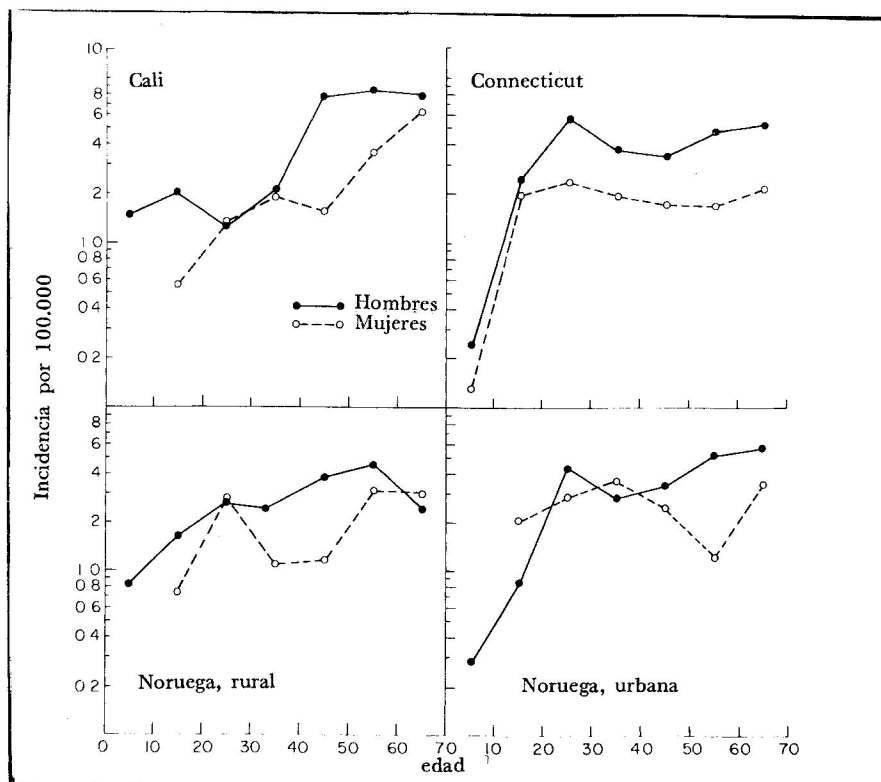
de 101 casos de enfermedad de Hodgkin en personas residentes en Cali. El Cuadro No. 1 muestra el número de casos y las tasas de incidencia específica por edad en grupos etarios de 5 años durante el mismo período de tiempo. Para facilitar la comparación internacional se reconstruyeron las tasas de incidencia específica por edad para enfermedad de Hodgkin usando grupos etarios de 10 años de los datos proporcionados para la mayoría de los registros representados en el UICC Technical Report (Doll y colaboradores, 1967; Doll y colaboradores, 1970). Las curvas de incidencia específica por edad particularmente para los hombres son suficientes para identificar varios patrones distintos. Nosotros hemos escogido ejemplos típicos de estos patrones de los cuales son ilustrados y comparados en la Gráfica No. 1. En ella se observa el contraste entre comunidades desarrolladas y subdesarrolladas en el continente americano (Cali, Colombia y Connecticut, USA) y de comunidades rural y urbana de un país desarrollado (Noruega).

La curva para hombres en Colombia (a) es claramente bimodal con un primer pico en la niñez y un segundo pico después de los 50 años de edad. Para mujeres la incidencia es relativamente menor en las dos primeras décadas, aumentan rápidamente en la tercera década y tienen nivel de máximo en la séptima década. En el

registro de Cali hubo muy pocos casos en mujeres entre las edades de 35 y 50. Este hecho parece corresponder a un período de edad de baja incidencia en la mayoría de los registros. Los datos originados en Nigeria muestran una curva que tiene un patrón general similar a la que se ha presentado en Cali. Recientemente se ha notado un discreto aumento para adultos jóvenes del sexo masculino en Cali, lo cual parece ser debido a inmigrantes que se han adicionado a la fuerza laboral de la ciudad.

Las curvas para Connecticut (Gráfica 1 b) y región urbana de Noruega (Gráfica 1 d) son un ejemplo del patrón de incidencia específica por edad observado en comunidades urbanas de países bien desarrollados en Europa y Estados Unidos. Se observa claramente que ellas son diferentes. Existe una incidencia muy baja para niños de sexo masculino, un pico inicial en la tercera década seguida por una caída y un segundo aumento después de los 40 que continua hasta la séptima década. En estos países las curvas de incidencia para mujeres tienen la misma forma que para los hombres, corren paralelas pero a un nivel más bajo.

La curva para la región rural de Noruega (Gráfica 1 c) ilustra un patrón epidemiológico intermedio caracterizado por tasas de incidencia que son algo mayor en niños de sexo masculino pero en adultos jóvenes también de sexo



GRAFICA No. 1 — Tasas de incidencia específica por edad, por 100.000 habitantes y por sexo en: (a) Cali, Colombia (1962 - 1966); (b) Connecticut, USA (1960 - 1962); (c) Noruega, área rural (1964 - 1966); y (d) Noruega, área urbana (1964 - 1966).

masculino que aquellas referidas para comunidades urbanizadas de países desarrollados. En mujeres, sin embargo, la curva tiene el mismo carácter bimodal que se describió para Connecticut y para la región urbana de Noruega en ambos sexos. Este patrón intermedio también se observa en varios países de Europa central tales como Hungría, Polonia y Yugoslavia.

La incidencia de enfermedad de Hodgkin en Japón, Singapur y la India es muy bajo en todas las edades. Este hecho sugiere que puede haber aún otro patrón distintivo en el Oriente aunque la forma de la curva de incidencia específica por edad es similar a la observada en Cali. Es de notar que en todos los registros de la enfermedad en mujeres o no existe o tiene tasas excepcionalmente bajas.

Con el fin de examinar los distintos patrones, se calcularon tasas de incidencia por dos grupos etarios más amplios, 5 - 14 y 20 - 34. El Cuadro No. 2 muestra el estudio comparativo de la edad en varias regiones utilizando datos publicados en el volumen II del UICC Technical Report (Doll y colaboradores, 1970). Se incluyeron en el cuadro de los registros de un mínimo de cinco casos en el grupo etario de 5 - 14 para el sexo masculino con las siguientes excepciones:

a) Los datos de la India no se incluyeron debido a que mostraban un patrón claramente anormal caracterizado por tasas de incidencia excepcionalmente bajas en todas las edades, de manera similar al Japón y Singapur. La epidemiología de la enfermedad de Hodgkin en estos países merece un estudio especial.

b) Se incluyó la región urbana de Noruega con el fin de ilustrar el contraste en los patrones entre comunidades rurales y urbanas. Con el fin de mejorar la significancia de las cifras para la región urbana de Noruega se amplió la observación a un período de tiempo más prolongado. Sin embargo, durante el período de 1959 - 1961 no se registró ningún caso de la enfermedad en niños entre 5 - 14 años lo cual tiende a confirmar la muy baja incidencia de la enfermedad en niños de la región urbana de este país.

La rareza de la enfermedad de Hodgkin es tal que al usar un límite de confianza del 95% las tasas estimadas se sobrepone en la mayoría de los países (Cuadro No. 2). Es más, los resultados congregados, con la sola excepción de los países de Asia de muy bajo riesgo, sugieren fuertemente una relación inversa entre las tasas para niños y adultos jóvenes: países con tasas muy altas en la niñez tienen tasas bajas en adultos jóvenes y viceversa. La

CUADRO No. 2

Número de casos, tasas de incidencia (por 100.000) y límite de confianza de 95% para enfermedad de Hodgkin en dos grupos de edades. (Hombres).

País	Período (años)	5 - 14 años				20 - 34 años			
		Número de casos	Tasa	Límite de confianza		Número de casos	Tasa	Límite de confianza	
				Superior	Inferior			Superior	Inferior
Colombia, Cali . . . . .	1962-66 (5)	10	2.5	4.6	1.2	5	1.5	3.4	0.5
Nigeria, Ibadan . . . . .	1960-65 (6)	5	1.4	3.3	0.4	12	1.4	2.4	0.7
Hungría (3 regiones) . . . . .	1962-66 (5)	7	1.3	2.7	0.5	12	2.6	4.5	1.3
Polonia (3 regiones) . . . . .	1965-66 (2)	18	1.2	1.9	0.7	38	2.5	3.5	1.7
Noruega (rural) . . . . .	1964-66 (3)	6	1.0	2.2	0.4	14	2.4	4.0	1.3
Israel (Judíos oriundos) . . . . .	1960-66 (7)	14	0.9	1.5	0.5	12	3.3	5.8	1.7
Reino Unido (6 regiones) . . . . .	1963-66 (4)	61	0.9	1.2	0.7	355	4.0	4.4	3.6
Yugoeslavia . . . . .	1961-65 (5)	6	0.8	1.7	0.3	25	2.6	3.8	1.7
Canadá (6 regiones) . . . . .	1963-66 (4)	34	0.7	1.1	0.5	54	3.7	4.8	2.7
Puerto Rico . . . . .	1964-66 (3)	7	0.7	1.4	0.3	15	2.3	3.8	1.3
Finlandia . . . . .	1962-65 (4)	12	0.7	1.2	0.4	47	2.6	3.5	1.9
Alemania (Rep. Dem.) . . . . .	1964-66 (3)	26	0.6	0.9	0.4	186	3.5	4.0	3.0
Noruega (urbano) . . . . .	1964-66 (3)	2	0.6	2.2	0.1	18	4.4	6.9	2.6
Nueva Zelandia (Europeos) . . . . .	1962-66 (5)	7	0.5	1.0	0.2	46	4.0	5.4	2.9
Suecia . . . . .	1962-65 (4)	11	0.5	0.9	0.2	113	4.0	4.9	3.3
Dinamarca . . . . .	1958-62 (5)	11	0.5	0.9	0.2	107	4.8	5.8	3.9



graduación de los coeficientes de correlación para los 16 países que se incluyen en el Cuadro No. 2 de  $-0.72$ , y es altamente significativa ( $p \cong 0.001$ ); los rangos de los coeficientes de correlación para los 10 países que representan los dos extremos fue de  $-0.915$  ( $p < 0.001$ ). Este hecho se ilustra gráficamente en la Gráfica No. 2 que incluye 10 países entre ellos la zona rural y la zona urbana de Noruega.

No se calcularon tasas para niñas porque ellas eran muy bajas en todos los países. Las tasas para las mujeres de 20 - 34 años de edad tienen un rango similar a las correspondientes en hombres, pero la variación en rango es más estrecha. Al excluir la tasa excepcionalmente baja de Bombay (0.07), el rango de variación se encuentra entre Nigeria con 0.59 y la relación urbana de Noruega con 3.5. Catorce países tenían tasa para mujeres dentro del estrecho rango de 1.4 a 2.6 por 100.000.

Doll y colaboradores (1970) calcularon tasas truncadas a la edad de 35 - 64 años. En este grupo particular de edad el patrón de riesgo para enfermedad de Hodgkin no es claramente definido en contraste a la experiencia con otros tumores. Una posible explicación a este hecho es que este período de edad puede cubrir un "valle" y un "pico" en las curvas de incidencia para la enfermedad de Hodgkin. Si se excluyen Japón y la India, el rango de variación en ese período es más estrecha: 2.07 - 4.07. La falta de definición en este grupo de edad puede ser debido a dificultad en el diagnóstico y/o a errores en la interpretación patológica.

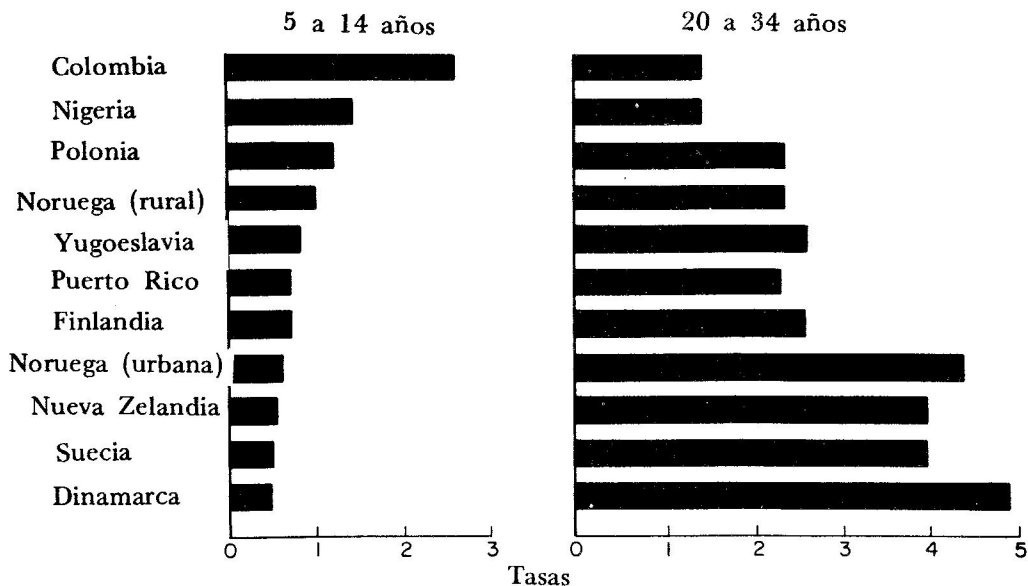
### Tipificación Histológica

En el Cuadro No. 3 se analizan 102 casos de enfermedad de Hodgkin tomados de varios laboratorios de Patología en Cali, Colombia de acuerdo con la edad, al sexo y al subtipo histológico. Los tipos histológicos de celularidad mixta y depleción linfocítica comprenden más del 50% de todos los casos en ambos sexos. Hay un marcado contraste cuando se comparan estas cifras con las observadas en la mayoría de las publicaciones hechas en Estados Unidos y en Europa donde el tipo de esclerosis nodular es el subtipo histológico más común. El promedio de tipos histológicos relacionados con un pronóstico pobre en niños colombianos: celularidad mixta y depleción linfocítica es comparable con los hallazgos y reportados por Burn y colaboradores en niños africanos.

Aunque podría ser de interés analizar las tasas específicas por edad para cada subtipo histológico, el número de casos en cada grupo, particularmente mujeres, es muy pequeño para tener significancia estadística.

### DISCUSION

El análisis de nuestros datos y el de los publicados por otros autores sugiere que existan al menos tres patrones epidemiológicos para la enfermedad de Hodgkin. El tipo I se caracteriza por tasas de incidencia de mortalidad alta en niños de sexo masculino, baja incidencia en la tercera década y un segundo pico de alta incidencia en grupos de



GRAFICA No. 2 - Tasas promedio de incidencia rural por 100.000 habitantes para niños (5 - 14 años) y adultos jóvenes (20 - 34 años).

**CUADRO No. 3**  
**Tipos histológicos de enfermedad de Hodgkin, Cali, Colombia, 1954 - 1970**

Edad	Hombres					Mujeres				
	P.L.	E.N.	Mix.	D.L.	Sub-total	P.L.	E.N.	Mix.	D.L.	Sub-total
0-4			4	1	5					
5-9	1		10	2	13			1		1
10-14	1	1	2	2	6	1		1		2
15-24	4		9	3	16	1	1	2		4
25-34	1	4	4	6	15			1	1	2
35-44	1	1	2	1	5		1		1	2
45-54	1	1	6	2	10	1		2		3
55-64	2	3	1	1	7	1		3		4
65 +				1	1	1		2		3
Desconocida	1			1	2			1		1
Sub-total	12	10	38	20	80	5	2	13	2	22

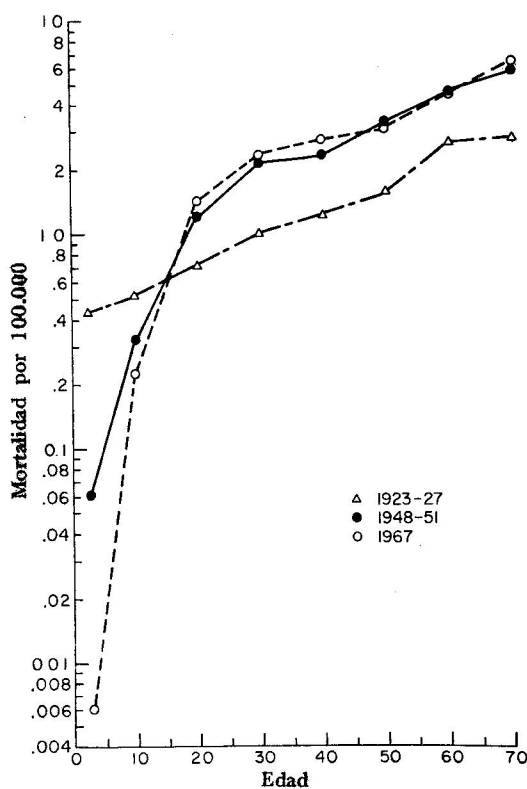
Abreviaturas: P.L. = Predominante linfocítico; E.N. = Esclerosis nodular; Mix. = Celularidad mixta; D.L. = Depleción linfocítica.

personas de edad avanzada. La gran mayoría de los casos en las poblaciones con este tipo de curva corresponden histológicamente a los tipos histológicos de celularidad mixta y depleción linfocítica a los cuales corresponde un pronóstico pobre. Este patrón parece prevalecer en países subdesarrollados. El tipo III se caracteriza por tasas muy bajas en niños y un pronunciado pico inicial en adultos jóvenes. En los países altamente urbanizados donde este tipo de curva de incidencia por edad prevalece, el subtipo histológico de la esclerosis nodular es prevalente. Un patrón intermedio que nosotros designamos tipo II se encuentra en áreas rurales de países desarrollados y aparentemente en la parte central de Europa y del sur de los Estados Unidos. En algunos países orientales podría existir un tipo IV de patrón epidemiológico caracterizado por una escasez relativa de casos en todos los grupos de edad. En el momento no se conoce ninguna publicación que provea información acerca de la subclasificación histológica de la enfermedad de Hodgkin en estos países. Anderson y colaboradores (1970) sugieren que en Japón predominan los tipos histológicos asociados con un pronóstico no favorable.

Los diferentes patrones de la enfermedad, o al menos los tipos I, II, y III previamente descritos parecen estar estrechamente relacionados a la estratificación económica de las poblaciones en riesgo. La curva de mortalidad de la enfermedad de Hodgkin observada en los Estados Unidos provee más evidencias a esta asociación (Gráfica 3). Cuando en un país aumenta la urbanización y el poder económico, las tasas en niños y en adultos jóvenes una

tendencia opuesta. Entre 1925 y 1950, la forma de la curva cambió del tipo I al III. Simkin (1955) ha sugerido que este cambio podría ser al menos parcialmente explicado en base a los cambios en nomenclatura de la enfermedad. Sin embargo, la demostración de tres tipos de curvas en diferentes países y la tendencia observada en datos estadísticos más recientes favorecen la interpretación de que la tendencia en los Estados Unidos está relacionada a factores ambientales y no a factores biológicos. De ser esto cierto, el material histológico más reciente debe contener una mayor proporción de los subtipos asociados con un pronóstico mejor. En nuestro conocimiento no se ha investigado la tendencia en frecuencia de los subtipos histológicos en relación con el tiempo.

El modelo que estipula que cada comunidad contiene un grupo de susceptibles podría usarse para tratar de ofrecer una explicación a estos patrones y tendencias. Si se postula que el grupo de susceptible es fijo y que la experiencia en la niñez determina el nivel subsecuente de enfermedad en la vida adulta temprana, entonces los valores esperados del declive de la incidencia a las edades de 20 a 34 años transportados a la edad de 5 a 14 años (Cuadro No. 2) debe ser  $-0.67$ . (Nota: el valor de  $-0.67$  surge del intervalo desigual para las tasas específicas por edad; un intervalo de 10 o 15 años para el cálculo de incidencia produciría un declive esperado de  $-1.0$ ). Para los 16 países señalados en el Cuadro No. 2 el declive calculado fue de  $-1.45$  ( $-2.40$  y  $-0.79$  con un límite de confianza del 95%) y para los 10 países en ambos extremos un declive del 1.60 ( $-2.23$  y  $-0.66$  con un



Gráfica No. 3 — Tasas de mortalidad por enfermedad de Hodgkin en los Estados Unidos - hombres de raza blanca en 3 períodos de tiempo: 1923 - 1927; 1948 - 1951 (Shimkin, 1955); y 1967 (Estadísticas vitales de los Estados Unidos 1969).

límite de confianza de 95%). El incremento de las tasas para adultos jóvenes desproporcionalmente mayor que la reducción de las tasas para niños sugiere que los datos no resisten la hipótesis simplista de un grupo fijo de susceptibles. Se llega a una conclusión similar al analizar la tendencia de diferentes tiempos en las tasas de mortalidad en los Estados Unidos; el declive derivado de los datos usados en la Gráfica 3 es aproximadamente de  $-4$ . La validez de estos cálculos pueden ser afectados por muchos factores, incluyendo diferencias entre países por la probabilidad de reportar casos a diferentes edades, la mezcla de diferentes poblaciones debidas a la migración, exposición de cohortes por oposición a un efecto de edades y al hecho reconocido de que un número sustancial de casos aparece mucho más tarde en la vida adulta. Estas razones impiden en la actualidad interpretaciones más definitivas en relación con la correlación inversa de las tasas para niños y adultos jóvenes. Se espera que esta comunicación estimulará trabajos futuros orientados a probar y refinar las hipótesis para este fenómeno de correlación inversa y para explicar sus implicaciones. Este trabajo puede ser hecho de varias maneras. El refinamiento de las poblaciones de los registros de cáncer

por un período de tiempo más largo puede aportar estimativos más seguros de las tasas en diferentes edades para poblaciones de diferentes extracciones: urbana vrs. rural; bajos vrs. altos ingresos. No es posible hacer estudios de cohortes con los datos publicados, pero ello se puede intentar en algunos registros. Se podrían estudiar los cambios en mortalidad y en morbilidad en relación con el tiempo en comunidades más grandes. Estudios de casos y controles pueden ofrecer información pertinente en relación con la influencia genética, estado de mecanismos inmunes y la exposición a algún agente infeccioso en diferentes poblaciones.

Nuestros datos están de acuerdo con otros informes de la literatura en sugerir que hay una diferencia en susceptibilidad y en la historia natural de la enfermedad en poblaciones de diferente extracto económico. Cuales fueren los factores etiológicos, ellos resultan en una alta frecuencia de la enfermedad en niños de sexo masculino en comunidades pobres (Solidoro y col, 1966; Correa, 1965; Bedoya, 1966; Marigo y col., 1969; Azzam, 1966). Estos casos corresponden frecuentemente a los subtipos de la enfermedad de Hodgkin que tienen un pronóstico relativamente malo: celularidad mixta y depresión linfocítica. Esto es similar a los hallazgos de una frecuencia más alta de tales subtipos histológicos en niños africanos que en niños europeos (Burn y col. 1971). En contraste, en comunidades ricas los factores etiológicos sospechados desencadenan la enfermedad más frecuentemente en adultos jóvenes, tiempo durante el cual predominan las formas de enfermedad que tienen un pronóstico más favorable, particularmente la forma de esclerosis nodular (Keller y col. 1968). Nuestros datos (Cuadro No. 3) indican que la mayoría de los adultos jóvenes que desarrollan la enfermedad en Colombia, muestran tipos de pronóstico menos favorables como son el de celularidad mixta y el de depresión linfocítica. Esto sugiere que los factores propios de huésped también juegan un papel importante en la historia natural de la enfermedad de Hodgkin.

La diferencia por sexos en la enfermedad de Hodgkin también sugieren la existencia de los factores propios de huésped. La enfermedad afecta niñas solo excepcionalmente. En mujeres la incidencia es menor y el pronóstico mejor. Las curvas de incidencia específicas por edad para mujeres en todos los países, aun en comunidades pobres, se asemeja a la de los hombres de las comunidades ricas. Ello parece demostrar que las mujeres son menos susceptibles a la iniciación y más resistentes a los efectos letales de la enfermedad de Hodgkin que los hombres.

MacMahon y sus asociados (1966) han postulado que la enfermedad de Hodgkin comprende más de una entidad nosológica. Uno puede en efecto definir una entidad de diversas maneras, pero en este caso nuestra interpretación

de datos nos lleva a creer que la variación en los patrones epidemiológicos puede ser el resultado de la interrelación de factores ambientales y del huésped que influyen la historia natural de una enfermedad única. La situación tiene alguna similitud con la tuberculosis: en comunidades no privilegiadas existen tasas relativamente altas en niños y en estos la enfermedad usualmente se presenta en la forma más maligna de diseminación y neumonía caseosa; cuando las condiciones económicas mejoran esta forma de tuberculosis infantil disminuye y entonces la mayoría de los casos aparecen en adultos jóvenes y corresponden a la forma más benigna de tuberculosis pulmonar firocaseosa. Aunque los hechos macroscópicos y microscópicos de la enfermedad de Hodgkin pueden variar de caso en caso, existe una unidad morfológica distintiva. La controversia existe en relación con los diferentes matices de las subtipificaciones histológicas es un hecho que brinda un argumento poderoso en favor del concepto de que las diferencias existentes son simplemente variables en expresiones morfológicas de un proceso nosológico único.

La hipótesis que nosotros favorecemos y que los datos epidemiológicos y morfológicos lo sustentan mejor sugieren que en una población dada la susceptibilidad al agente o los agentes que causan la enfermedad de Hodgkin están relacionadas a la inmunocompetencia y a la respuesta del huésped, el nivel de los cuales dependería de factores ambientales y socio-económicos. En muchos de los países en desarrollo y en comunidades con mucha pobreza y hacinamiento, la mala nutrición y la susceptibilidad a todos los tipos de enfermedades infecciosas es alto. Esto es particularmente cierto en niños e indica tanto una respuesta inmune inadecuada como un aumento en la exposición. Es en tales poblaciones donde la enfermedad de Hodgkin es común en niños y donde predominan los tipos histológicos de celularidad mixta y depleción linfocítica. En los países más desarrollados y más ricos, los niños son usualmente bien nutridos y están mejor protegidos de las enfermedades infecciosas. En estas poblaciones, la enfermedad de Hodgkin es poco frecuente en niños, pero presenta un pico inicial en adultos jóvenes. En este grupo de edad la respuesta del huésped es mejor, lo cual se refleja en la expresión morfológica de la enfermedad en forma de tipos de esclerosis nodular y un pronóstico mejor. En personas más viejas la incidencia de la enfermedad tiende a ser alta en todas las poblaciones con excepción del oriente. <sup>8</sup>

La interrelación de estados socio-económicos, susceptibilidad por edades y respuesta del huésped en la enfermedad de Hodgkin es en cierta forma paralela con la mononucleosis infecciosa en diferentes comunidades de los Estados Unidos. Esto lleva a especular cada vez más acerca del virus Epstein-Barr en la enfermedad de Hodgkin en particular desde la aparición de informes de altos

títulos de anticuerpos al virus en la enfermedad de Hodgkin y en la correlación entre los niveles de anticuerpos y los subtipos histológicos (Johansson y col. 1970; Levine y col. 1971). Es interesante anotar que en Colombia no es un hallazgo frecuente encontrar mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos. Sin embargo en este país es común en niños un síndrome clínico similar asociado con linfocitos atípicos en sangre periférica pero con pruebas heterófilas usualmente negativas.

Nuestros estudios nos permiten sugerir que las diferencias en incidencia, patrones epidemiológicos, tipos histológicos y pronósticos observados en la enfermedad de Hodgkin se podrían explicar no por la existencia de múltiples entidades sino como manifestaciones de la respuesta del huésped en diferentes ambientes. Bjelke (1969) llegó a conclusiones similares y llamó la atención a la similitud epidemiológica entre enfermedad de Hodgkin y sarcoidosis, tuberculosis y ciertas infecciones virales. Se debe dar una mayor atención a estudios inmunológicos y virológicos en la investigación de la patogénesis de la enfermedad, ya que ella parece representar un puente en la interrelación entre infección y neoplasia.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por el Contrato de Investigación PH-43-66-907 del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos. Agradecemos a los doctores Héctor Hurtado, Fernando Pérez y Gilberto Angel por facilitar la revisión histológica del material de sus laboratorios. Este trabajo fue estimulado por los hallazgos del doctor Robert W. Miller quien primero notó la alta incidencia para enfermedad de Hodgkin en niños de Cali, mientras realizaba estudios comparativos de neoplasias en niños patrocinado por la Unión Internacional contra el cáncer. Los autores agradecen también al doctor William Haenszel por sus consejos y a Mr. Nathan Mantel por su ayuda estadística.

#### SUMMARY

The epidemiology and histology of Hodgkin's disease in Cali, Colombia is reported on the basis of data from several of the city's departments of pathology. Comparison of the results with incidence data published by UICC and with other reports on histologic subclassification has led to the identification of several epidemiologic patterns. Pattern I is characterized by high rates in children and predominance of histologic subtypes associated with poor prognosis. Pattern III is characterized by high rates in young adults and predominance of histologic subtypes associated with better prognosis. Pattern II is intermediate. These patterns are related to the economic stratification of the communities studied and it is suggested that many

of the epidemiological variegations of Hodgkin's disease may be explained on the basis of the interplay of environmental and host etiologic factors.

#### REFERENCIAS

- Anderson, R. E., Ishida, K. Li, Y., Ishimura, T., and Nishiyama, H., Geographic Aspects of Malignant Lymphoma and Multiple Myeloma. *Amer J. Path.*, 61, 85-97, 1970.
- Azzam, S. A., High Incidence of Hodgkin's Disease in Children in Lebanon. *Cancer Res.*, 26, 1202-1203, 1966.
- Bedoya, V., Enfermedad de Hodgkin. *Antioquia Méd.*, 16, 509-525, 1966.
- Bjelke, E., Hodgkin's Disease in Norway. *Acta Méd Scand*, 85, 73-81, 1969.
- Burn, C., Davies, J. N. P., Dodge, O. G., Nias, B. C., Hodgkin's Disease in English and African Children. *J. Nat Cancer Inst*, 46, 37-41, 1971.
- Cole, P., MacMahon, B., and Aisenberg, A., Mortality from Hodgkin's Disease in the United States. *Lancet*, 2, 1371-1376, 1968.
- Correa, P., Statistical Study of Cancer in Antioquia. *Schweiz. Z., Path*, 18, 491-500, 1955.
- Correa, P., and Llanos, G., Morbidity and Mortality from Cancer in Cali, Colombia. *J. Nat Cancer Inst*, 36, 717-745, 1966.
- Doll, R., Payne, P., and Waterhouse, J. A. H., *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol II, UICC, Geneva, 1970.
- Franssila, K. O., Kalima, T. V., and Voutilainen, A., Histological Classification of Hodgkin's Disease. *Cancer*, 20, 1954-1601, 1967.
- Fraumeni, J. F., and Li, F. P., Hodgkin's Disease in Childhood: an Epidemiologic Study. *J. Nat Cancer Inst*, 42, 681-691, 1969.
- Gough, J., Hodgkin's Disease: a Correlation of Histopathology with Survival. *Int J. Cancer*, 5, 273-281, 1970.
- Hanson, T. A., Histological Classification and Survival in Hodgkin's Disease. *Cancer*, 17, 1595-1603, 1964.
- Johansson, B., Klein, G., Henle, W., and Henle, G., Epstein-Barr Virus-associated Antibody Patterns in Malignant Lymphoma and Leukemia. *Int J. Cancer*, 6, 450-462, 1970.
- Keller, A. R., Kaplan, H. S., Lukes, R. J., and Rappaport, H., Correlation of Histopathology with Other Prognostic Indicators in Hodgkin's Disease. *Cancer*, 22, 487-499, 1968.
- Levine, P. H., Ablashi, D. V., Berard, C., Carbone, P., Waggoner, D. E., and Malau, L., Elevated Antibody Titers to Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease. *Cancer*, 27, 416-421, 1971.
- Lukes, R. J., Butler, J. J., and Hicks, E. B., Natural History of Hodgkin's Disease as Related to its Pathological Picture. *Cancer*, 19, 317-344, 1966.
- MacMahon, B., Epidemiologic Evidence on the Nature of Hodgkin's Disease. *Cancer*, 10, 1045-1054, 1957.
- MacMahon, B., Epidemiology of Hodgkin's Disease. *Cancer Res*, 26, 1189-1200, 1966.
- Marigo, C., Muller, H., and Davies, J. N. P., Survey of Cancer in Children Admitted to a Brazilian Charity Hospital. *J. Nat Cancer Inst*, 43, 1231-1240, 1969.
- Miller, R. W., Mortality in Childhood. Hodgkin's Disease. *J. Amer Med Ass*, 198, 1216-1217, 1966.
- Rauscher, F. J., Present Status of Studies on the Virus Etiology of Cancer. *Proceedings of the Sixth National Cancer Conference*, pp 93-106. J B Lippincott Co Philadelphia, Pa 1970.
- Shimkin, M. B., Hodgkin's Disease. Mortality in the United States, 1921-1951; Race, Sex, Age Distribution; Comparison with Leukemia. *Blood*, 10, 2114-1227, 1955.
- Solidoro, A., Guzman, C., and Chang, A., Relative Increased Incidence of Childhood Hodgkin's Disease in Peru. *Cancer Res*, 26, 1204-1208, 1966.
- Vital Statistics of the United States, 1967. US Government Printing Office, Washington, 1969.

La Beneficencia del Valle del Cauca contribuye a la publicación de Acta Médica del Valle en su esfuerzo por mejorar la atención médica de la región.