



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN

TRABAJO DE FIN DE CURSO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
QUE PRESENTA:
DRA. ANA KARINA REYES GARCIA

TUTOR DE TESIS:

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

COTUTOR DE TESIS:

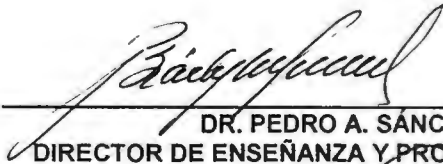
DR. AGUSTIN DE COLSA RANERO

INP

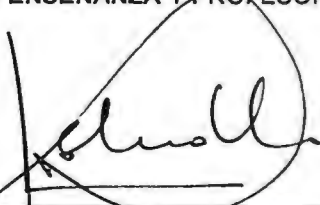
MEXICO, D.F.

ENERO 2005

FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN



DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA



DR. AGUSTIN DE COLSA RANERO
COTUTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

INDICE



INDICE	3
OBJETIVO	4
MATERIAL Y METODOS	5
MARCO TEORICO	6
CONCLUSIONES	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN

Dra. Ana Karina Reyes García.* Dr. Alberto Olaya Vargas.** Dr. Agustín de Colsa
Ranero.***

Médico Residente de 3° de Pediatría Médica. **Médico adscrito del servicio de
Oncología Pediátrica. ***Médico adscrito del servicio de Infectología Pediátrica.

OBJETIVO

- 1) Describir la frecuencia de M. Tuberculosis en pacientes con Enfermedad de Hodgkin
- 2) Describir la presencia de factores potencialmente asociados con el desarrollo de Tuberculosis y Enfermedad de Hodgkin

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia que ocupa el 4° lugar en frecuencia como causa de cáncer infantil en nuestro país. Dentro de su patogenia se caracteriza por la presencia de alteraciones en la inmunidad tanto humoral, la cual se presenta generalmente después de recibir tratamiento y celular, observándose en cualquier estadio de la enfermedad. Las alteraciones inmunológicas de tipo celular aumentan el riesgo de estos pacientes para presentar infecciones por agentes intracelulares entre los que destacan los virus y las micobacterias. La tuberculosis constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Se trata de un problema de salud Mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo. El resurgimiento de la Tuberculosis se ha atribuido al virus de la

inmunodeficiencia humana¹. Debido a que el VIH afecta las células clave en la defensa contra *Mycobacterium tuberculosis*, como son los linfocitos T y macrófagos, por lo tanto los pacientes con deficiencia en la inmunidad celular, presentan mayor riesgo de infección primaria o reactivación por Tb² En México, la tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública.

Por lo anterior es importante conocer la asociación entre linfoma de Hodgkin y de Tuberculosis ya que ambas entidades ocupan un alto índice de incidencia en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

MATERIAL OBJETIVO: Textos de oncología, infectología y artículos reportados en la literatura nacional e internacional sobre, frecuencia de tuberculosis en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

MATERIAL

Artículos originales sobre frecuencia de tuberculosis en pacientes con enfermedad de Hodgkin, ensayos clínicos controlados, reportes epidemiológicos; revisión de los últimos 30 años de la literatura, que incluyera el tema.

UBICACIÓN

Centros de información y documentación, biblioteca y hemeroteca del Instituto Nacional de Pediatría, sistema de intercambio bibliotecario, bases de datos de internet: MEDLINE, LILACS, ARTEMISA, COCHRANE.

MARCO TEÓRICO

La incidencia de enfermedad de Hodgkin (EH) en niños ha incrementado en las últimas décadas. Raramente ocurre antes de los 5 años de edad, únicamente el 3% ocurre en menores de 5 años y es poco frecuente en menores de 3 años^{3,2} Un tercio de los casos ocurre entre los 5 y 10 años; y el 60% ocurre entre los 10 y 15 años de edad.^{4,3} Existe predominio por el sexo masculino en la primera década en una relación de 4:1.⁵

Los tipos histológicos son esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocítico y depleción linfocitaria. Se ha observado que la incidencia de cada una de ellas varía alrededor del mundo; existiendo un predominio de la variedad celularidad mixta y depleción linfocitaria; en África y Latinoamérica⁶. La forma de presentación se caracteriza por: linfadenopatía indolora, de consistencia ahulada, adherida habitualmente a planos profundos, pudiendo llegar a ser dolorosa, cuando el crecimiento ganglionar es muy rápido; asociada o no con síntomas generales; localizándose usualmente en región cervical y supraclavicular, en un 60-90%. El 20-35% de los pacientes se pueden manifestar con la presencia de "Síntomas B", fiebre mayor de 38° sin evidencia de infección, sudoración nocturna, y pérdida de más del 10% del peso corporal en un período menor a 6 meses. El crecimiento hepático o esplénico es poco frecuente que se observe en estadios iniciales.

La presentación axilar o inguinal, como primera manifestación es infrecuente y generalmente se observa asociada a enfermedad sistémica con involucro a bazo e hígado. La masa mediastinal se presenta de un 17%-40% de los pacientes

mayores de 12 años, cuando hay crecimiento supraclavicular o cervical, y solo aproximadamente en un 4% como manifestación única.

La inmunidad, así como la biología celular y molecular de la EH han sido motivo de extensas investigaciones, lográndose un progreso; tratando de entender la función de las células de Reed Stenberg y su relación con la activación de los linfocitos, además de definir el defecto inmune celular asociado a la EH.⁷

Los pacientes que no han recibido tratamiento para la EH, en todos los estadios, exhiben un defecto inmune caracterizado por una disminución importante de la inmunidad celular, teniendo la inmunidad humoral relativamente intacta. Los defectos de la inmunidad celular se manifiestan como una falla en la respuesta de hipersensibilidad, disminución en la formación las E-rosetas, y una reducida proliferación de las células T, seguida de activación de mitógenos como la fitohemaglutinina y la concanavalina.⁸

Los pacientes tienen una incidencia mayor a presentar infecciones por patógenos oportunistas incluyendo hongos, virus (*herpes simple*, *varicela zoster*, *citomegalovirus*, y *Epstein Barr*) y *M.tuberculosis*. Estos pacientes continúan con una falla en la inmunidad a largo tiempo.⁹ Además existe una alteración en el desarrollo de la prueba de hipersensibilidad. Por el contrario, se ha observado que los pacientes que presentan linfoma no Hodgkin no exhiben defecto alguno en la inmunidad celular.^{8,10}

Se han realizados diversos estudios en los cuales los investigadores han atribuido estas anomalías en pacientes no tratados a una reducción en los linfocitos T circulantes¹¹, alteraciones en los T cooperadores y en los T citotóxicos, como en las células de supresión y en los inhibidores circulantes tales como las

prostaglandinas.^{12, 13} Se ha observado una disminución en la cuenta de CD4, en pacientes en estadios avanzados, con enfermedad de Hodgkin y la relación CD4/CD8 se encuentra disminuida en algunos pacientes, pero esto por si solo no puede explicar el defecto inmune. Otros de los defectos asociados son la supresión mediada por prostaglandina E, defecto inherente a los linfocitos T, disminución de la producción de la interleucina-2, secreción de factor de crecimiento fagocitario por las células Reed Sternberg.

Estudios más recientes que se realizaron con anticuerpos monoclonales muestran que la relación de células T ayudadoras y citotóxica-supresoras es normal en la sangre periférica. Los linfocitos T circulantes se encuentran significativamente disminuidos pero esto es únicamente en los pacientes que muestran síntomas B, a pesar de que existe una inmunidad celular disminuida en todos los pacientes.¹⁴ Pero la disminución de los linfocitos T no explica porque existe un defecto inmune. El número de linfocitos B circulantes y monocitos o células T activadas así como los antígenos de soporte HLA-DR son normales. Los inhibidores de prostaglandinas no han mostrado que tengan una función anormal.^{11, 15} El defecto en la inmunidad celular se piensa que no es secundario a un incremento en la sensibilidad de las células T efectoras, de los monocitos supresores y de las células T supresoras.

Los linfocitos de los pacientes con linfoma de Hodgkin son más susceptibles a la supresión por los monocitos que otras células.¹⁶ Esto se ha demostrado en cultivos de monocitos utilizando leucocitos mononucleares normales radiados y células estimuladoras. Los linfocitos periféricos de los pacientes con EH son más sensibles a la supresión por los monocitos que los linfocitos T normales,

observando hasta un 70% de reducción comparado con 46% de reducción en los linfocitos de los pacientes sanos. El incremento de la sensibilidad de los monocitos supresores, no es el resultado de la existencia de prostaglandinas o factores de solubilidad en los pacientes, porque la proliferación de los linfocitos mezclados cultivados no se altera en presencia de indometacina.

No existen cambios en el incremento de la sensibilidad de los monocitos supresores en los pacientes que se encuentran en vigilancia.^{12,13}

Las células T de los pacientes con EH son más susceptibles a la supresión de los linfocitos que de la población normal.¹⁷ Esto fue demostrado en una investigación utilizando Con-A inductor de supresión de células T. Se realizó el cultivo de leucocitos mononucleares irradiados (MNL) obtenidos de un donador libre de enfermedad, se pusieron en primer lugar en un cultivo que tuviera o no Con-A. Se observó 48 horas después de la incubación, deteniendo la división celular con mitomicina. Estas células fueron incubadas con Con-A en presencia de leucocitos mononucleares irradiados de otro donador sano y otras con células de pacientes con EH. Finalmente los cultivos que contenían regulador celular Con-A activado demostraba la disminución de la proliferación de los cultivos que no contenían Con-A activado. La respuesta de la proliferación de los mononucleares fue suprimida más de lo normal en los pacientes con EH, que en los que no eran portadores. Además los pacientes con estadios avanzados de EH fueron más sensibles a la supresión de los linfocitos T que los pacientes con enfermedad localizada. Los pacientes en remisión mostraron anomalías persistentes en la sensibilidad de las células T supresoras independientemente del tratamiento, la duración, o si se encontraban en vigilancia.

La función de los linfocitos T ha sido estudiada en mezclas de cultivos de linfocitos, con linfocitos irradiados y células presentadoras de antígenos. Los linfocitos altamente purificados son incapaces de responder a los mitógenos en ausencia de un apropiado antígeno como monocitos y células dendríticas. Esto permite una adecuada evaluación de la actividad de los linfocitos T en ausencia de los monocitos supresores. Los linfocitos T de los pacientes con EH tienen una disminución de la proliferación en cultivos de linfocitos mezclados en respuesta al estímulo de Con-A en presencia de células L428, o células presentadoras de antígenos cuando se compara con los linfocitos T normales.¹⁸ La proliferación de los linfocitos T se encuentra reducida en los pacientes con estadios avanzados (linfadenopatía mediastinal o estadios IIIB y IV). Esto es indicativo de una alteración, que corresponde a una anomalía de los linfocitos T en estos pacientes. En cambio los pacientes con enfermedad localizada tienen una respuesta proliferativa normal de los mitógenos de las células T; estos pacientes presentan un daño en la inmunidad celular que no se relaciona a un defecto correspondiente de los linfocitos T, pero existen otros factores que incrementan la sensibilidad a los monocitos supresores y las células T supresoras.¹⁵

Estos mecanismos en los cuales se encuentra incrementada la sensibilidad de los linfocitos T supresores y de los monocitos por un defecto en las células T que se observa en estadios avanzados se desconoce y se ha relacionado con un defecto en la producción de interleucina IL-2. Por lo que la producción de IL-2 por los leucocitos mononucleares de los pacientes con EH se ha medido con niveles de timidina incorporados a murina en la línea de los linfocitos T. La producción de la IL-2 se ha visto reducida de manera significativa en los pacientes con EH

comparado con los controles¹⁹. Ford demostró que la reducción en la producción de IL-2 se correlaciona con una disminución en la respuesta mitógena y una falla en la respuesta cutánea de hipersensibilidad¹⁶

Los receptores solubles de IL-2 circulantes se presentan en exceso en pacientes con enfermedad de Hodgkin cuando se compara con niveles normales.¹⁷ Estos receptores circulantes de IL-2 tienen la habilidad de unirse a IL-2 y pueden interferir con la estimulación dependiente de las células T y de las células Natural Killer (NK).

Los leucocitos periféricos obtenidos de los pacientes con EH son más sensibles a la blastogénesis en respuesta a IL-2 exógena comparado con los controles.^{20,18}

Las colonias formadoras de linfocitos T puede estar reducidas en cuanto al número o alteradas, en los pacientes con EH. La inhabilidad para desarrollar una prueba cutánea de sensibilidad para los neoantígenos cuando los pacientes se encuentran en remisión puede estar aunado a un defecto en la unidad formadora de colonias.

El defecto en la producción de IL-2 puede ser resultado de muchas causas. La producción de IL-1 es normal en los pacientes con EH.¹⁶

La síntesis de IL-2 puede estar disminuida como resultado de un desarreglo en la supresión de la transcripción de un gen y puede estar suprimida por efectos aunados a otras células como son monocitos supresores y células T supresoras, esto puede ser mediado por alteraciones genéticas.

La alteración celular persistente característica de la enfermedad de Hodgkin puede ser el resultado de la neoplasia. A la inversa, un defecto genético inherente resulta en un defecto de la inmunidad celular que permite el desarrollo de la EH. Esta

hipótesis ha adquirido importancia al implicar el posible rol de un virus transformador que inicia un proceso maligno.¹⁸

Se ha observado que los pacientes con enfermedad de Hodgkin, tienen un aumento en la incidencia de infecciones por oportunistas incluyendo hongos, virus y *M. tuberculosis* como consecuencia del defecto de la inmunidad celular. Cazza, et. al. Compararon la prevalencia de complicaciones infecciosas en los pacientes con enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Las infecciones virales, por hongos y por *Pneumocistis jiroveci* forman parte de las complicaciones. Observando que las infecciones por HVZ, CMV y *cryptococcus sp.* son mas frecuentes en los pacientes con Hodgkin.

Numerosos estudios indican que hay una anérgia completa de un 12% a un 25% en pacientes no tratados cuando se les realiza 6 antígenos intradérmicos, existiendo una ausencia de respuesta al dihidroclorobenzeno. Además se ha observado que los pacientes con estadios avanzados (III o IV) no tienen una adecuada respuesta en un porcentaje mayor.²¹

El defecto de la inmunidad celular es multifactorial. La cuenta de linfocitos se encuentra reducida en aproximadamente 30% de los pacientes, especialmente en aquellos con estadios avanzados. Sin embargo el grado de linfopenia no correlaciona con la disfunción celular existente.

Como se ha explicado, en los pacientes con linfoma de Hodgkin hay una disminución de la inmunidad celular y se ha asociado a un incremento en la adquisición de enfermedades oportunistas por virus hongos y micobacterias.

La tuberculosis constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Se trata de un problema de salud Mundial, principalmente en los países en

vías de desarrollo. El resurgimiento de la Tuberculosis se ha atribuido al virus de la inmunodeficiencia humana.²² Debido a que el VIH afecta las células clave en la defensa contra *Mycobacterium tuberculosis*, como son los linfocitos T y macrófagos, por lo tanto los pacientes con deficiencia en la inmunidad celular, presentan mayor riesgo de infección primaria o reactivación por Tb²³

En México, la tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública, ocupa el tercer lugar entre los de mayor mortalidad para América Latina.²⁴

Mycobacterium tuberculosis pertenece a la familia de las micobacterias, es un aerobio obligado, un bacilo intracelular que puede crecer dentro o fuera de las células. Los focos primarios se localizan básicamente en pulmón por inhalación, en el intestino por ingestión, en la piel por contacto directo. Sin embargo la ruta de adquisición primaria de tuberculosis es a través de inhalación, siendo fagocitado por los macrófagos alveolares, la patogénesis de la infección dependerá de la capacidad bacteriostática del macrófago y de la virulencia del bacilo tuberculoso.²⁵ Desde el sitio original de depósito el bacilo, es transportado a los nódulos linfáticos, y al torrente sanguíneo, diseminándose a través del cuerpo. E iniciando una respuesta celular mediada por linfocitos T, dentro de la segunda y octava semana de la primoinfección.²⁶

Un número significativo de pacientes no logran eliminar la micobacteria, la cual persiste dentro de los granulomas, hasta que la inmunidad mediada por células se ve en detrimento. Sufriendo una reactivación, la cual se caracteriza por la presencia de inflamación severa, necrosis caseosa, formación cavitaria.²⁴

La inmunidad de la Tb es mediada por células de manera primaria, la célula clave es el linfocito T y los macrófagos activados. El rol de los polimorfonucleares y la

inmunidad humoral aún no se conoce con claridad. Las células T reconocen el antígeno HLA clase 2 en la superficie de los macrófagos y son activados por monocinas, IL-1. Las células T activadas secretan diferentes linfocinas incluyendo IL 2 interferón gama, factor activador de macrófagos y factor inhibidor de la migración de macrófagos. Esto resulta en activación de los macrófagos y por lo tanto eventualmente en la formación de granulomas. Los macrófagos activados incrementan su tamaño, debido a un aumento en el número de mitocondrias, lisosomas, enzimas lisosómicas, y producción de superóxido, lo cual le confiere al macrófago la habilidad para destruir y digerir a las micobacterias. Se debe enfatizar que la especificidad en la inmunidad celular reside en las células T y no en los macrófagos.²⁷

Se han realizado estudios, en ratones timectomizados, en los cuales se ha demostrado que en la tuberculosis hay una disminución de la cuenta de CD4 y en menos cantidad de CD8.²⁸

Se han observado las siguientes anomalías en los linfocitos T, asociado a deficiencias en la inmunidad celular: disminución en las células cooperadoras y en el número de CD4⁺ periféricas, disminución en la expresión del receptor de IL-2, quimiotaxis deficiente, actividad anormal de células asesinas naturales (NK), defectos funcionales intrínsecos en los linfocitos T para prevenir la expansión clonal normal de células CD4⁺ y CD8⁺.²⁹

Dentro de las pruebas diagnósticas se encuentra la prueba cutánea con tuberculina, el cual es considerado como el principal método diagnóstico para la infección por tuberculosis. Aunque interpretar las reacciones conlleva un importante grado de variabilidad.³⁰ Una reacción de hipersensibilidad retardada a

la tuberculina puede ser secundaria a infecciones previas con *M. Tuberculosis*, por micobacterias no tuberculosas ó antecedente de vacunación con BCG. La induración mayor de 5 mm o mayor es considerada positiva en personas con sospecha de infección por VIH, contacto reciente con *M. TB*. La induración mayor de 10mm, es considerada positiva en inmigrantes de países en vías de desarrollo, en usuarios de drogas intravenosas, residentes de instituciones mentales, y personas con terapias antisupresoras. La induración mayor de 15mm o mayor es considerada positiva en el resto de la población.³¹ Se ha observado que en pacientes con cuentas de CD4⁺ menores a 500/mm³ presentan anérgia a la prueba de tuberculina.

Cuando se sospecha de tuberculosis pulmonar, se deben obtener radiografías posteroanteriores y laterales. En la tuberculosis primaria los hallazgos que pueden observarse son: complejo primario, infiltrado en parénquima pulmonar, en el segmento apical posterior (85%), derrame pleural en el 20%. Sin embargo el involucro de la vía aérea es menos frecuente en adultos en comparación con los niños. La diseminación hematógena se caracteriza por lesiones nodulares finas, difusas y de tamaño uniforme que se observan en la radiografía de tórax como patrón miliar. En contraste los hallazgos en pacientes con inmunosupresión avanzada pueden ser de adenopatía intratorácica (59%), infiltrado localizado (29%) y ausencia de cavitación (54%). Los hallazgos de adenopatía hilar, cavitación, derrame pleural, pueden observarse también en infecciones por *citomegalovirus* y *pneumocistis jiroveci*.

Cuando se sospecha tuberculosis pulmonar, se deben tomar muestras de esputo durante tres días consecutivos. La cantidad apropiada de muestra es de 5 a 10ml,

cuando no es posible que los pacientes expectoren, es posible inducir la producción de esputo mediante nebulización con solución salina hipertónica y de no ser efectiva se deberá realizar la toma de muestra mediante broncoscopia, por lavado bronquial. En niños incapaces de expectorar el lavado gástrico representa la mejor alternativa para la toma de muestras.³²

El estándar de oro es el aislamiento por cultivo, sin embargo se necesitan de 3 a 6 semanas para el crecimiento y otras 3 ó 4 semanas para la sensibilidad, lo que representa una desventaja importante, en cuanto a inicio oportuno de tratamiento. Por lo que el uso de nuevas técnicas diagnósticas como PCR, y ELISA, puede ser extremadamente útil en el diagnóstico.³⁰

Por todas las anomalías mencionadas tanto en pacientes con linfoma de Hodgkin se puede considerar que existe un riesgo incrementado de presentar Tb, debido a que los pacientes con EH presentan una disminución de la respuesta celular lo que puede predisponer a un incremento de riesgo en la adquisición de tuberculosis.

CONCLUSION

La enfermedad de Hogkin ocupa el 4º lugar en frecuencia como causa de cáncer infantil en nuestro país, y se ha confirmado, mediante diversos estudios realizados, que los pacientes con Hodgkin, presentan un disminución en la proliferación de linfocitos T, principalmente en estadios avanzados de la enfermedad (IIIB, IV)¹⁵ así como alteración de tipo humoral, en aquellos pacientes que reciben tratamiento, lo cual, podría favorecer e incrementar el riesgo de estos pacientes de presentar infecciones por agentes oportunistas intracelulares, como es *Mycobacterium tuberculosis*. La incidencia de la asociación de dichas patologías, se desconoce actualmente. Y el reporte de la bibliografía es escaso.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

-
- ¹Papadaki T, Stamatopoulos K: Hodgkin Disease immunopathogenesis: long-Staning questions, recent answers, further directions. Trends Immunol, 24 (9):508-511, 2003
 - ²Holm MD, Mellestedt MD, et al: Lymphocyte abnormalities in untreated patients with Hodgkin's Disease. Cancer 37(2):751-762, 1975
 - ³ Kumar pk, Penny R : Cekk-mediated immune deficiency in Hodgkin's disease. Immunol Today 3:269-272 1982.
 - ⁴ Aisenberg Ac, Leskowitz S: Antibody formation in Hodgkin's disease N . Engl J MED 268:1270-1272, 1963
 - ⁵ Bjorkholm M , Wedelin C, Holm G,et al: Immune status of untreated patients with Hodgkin's disease and prognosis. Cancer Treat Rep 66:701-709,1982.
 - ⁶ Ruco Lp Procopio A Uccini S et al: Natural Killer Activity in spleens and lymphnodes from patients with Hodgkin disease Cancer Res 42:2063-2068 1982.
 - ⁷William J Pao MD and Larry E. Kun: Hodgkin's Disease en Children. Hematology Oncology clinics of North America.
 - ⁸ Linch DC, Berliner N, O'Flynn K , et al Hodgkin-cell leukaemia of B cell origin. Lancet 1: 78-80,1985.
 - ⁹ Sundeen J, LIPFROD e, Uppenkamp M et al : Rearanged antigen receptor genes in Hodgkin's disease. Blood 70:96-103, 1987.
 - ¹⁰ Slivinck David , ELLIS Thomas , Nawrocki, et al The Impact of Hodgkin's

□

disease on immune system Seminars in oncology vol 17 (6) 1990 673.682

¹¹ Harris NL, Gang DL, Quay SC et al: Contamination of Hodgkin's disease cell cultures. Nature 289: 228-230, 1981.

¹² Jandl JH: Blood: Textbook of hematology. Boston, Little Brown, 1987, p 853

¹³ Zamboff KW, Reeves WG, Poiesz BJ, et al : Mechanism of impaired T cell response to mitogen in Hodgkin's disease . Proceedings of AACR, Baltimore , Waverly , 1042 , 1984.

¹⁴ Posner MR, Reinherz EL , Breard J, et al: Morphologic, immunologic , enzyme histochemical and chromosomal analysis of a cell line derived from Hodgkin's disease . Cancer 55: 683-690, 1985.

¹⁵ Fisher RI , Cossman J Dile V et al: Implication of persistent T cell abnormalities for etiology of Hodgkin disease . Cancer Treat Rep 66: 681- 687, 1982.

¹⁶ Fisher RI, Vanhaelen CP, Bostick F : Increased sensitivity to normal adherent suppressor cell in untreated advanced Hodgkin's disease. Blood 57:830-835, 1981.

¹⁷ Vanhaelen CP , Fisher RI: Increased sensitivity of lymphocytes from patients with Hodgkin's disease to concanavalin A induced suppressor cells . J Immunol 127: 1216-1220, 1981.

¹⁸ Fisher RI Bates SE, Bostick-Bruton F , et al: Neoplastic cells obtained from Hodgkin's disease function as accessory cells for mitogen induced human T cell proliferative responses . J Immunol 132: 2672-2677, 1984.

¹⁹ Ford RJ Tsao J, Kouttab NM , et al : Association of an interleukin abnormality with cell defect in Hodgkin's disease . Blood 64: 386-392, 1984.

□

²⁰ Mukopadhyaya R, Advani SH, Gangalk SG: Functional evaluation of T lymphocytes from peripheral blood and spleens in Hodgkins diseases. *Br J Cancer* 56: 800-802, 1987.

²¹ Hopewell PC: Tuberculosis and human immunodeficiency virus infectios. *Semin Respir Infect* 2:111-122, 1989.

²² Barnes PF, Block AB, Davidson PT, et al: Tuberculosis in patients huir human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:1644-1650, 1991.

²³ Cano PG . Resultados del programa del control de la tuberculosis en el IMSS. *Salud Pú. Méx.* 1975;V:XVII(s):877-879.

²⁴ Dannenberg AM Jr: Inmune mechanisms in the patogenesis of pulmonary tuberculosis. *Ren Infect Dis* 11:S369-S378, 1989.

²⁵ Chaparas SD: Immunity in tuberculosis. *Bull WHO* 4:447-462, 1982.

²⁶ Parvarthi T, Lee B, et al: Mycobacterial infections inmunology, diagnostic strategies and techniques, treatments and problems. *Inmunol and Allerg Clin* 13:59-75, 1993

²⁷ Kaufman SHE: in vitro análisis of cellular mechanisms envolved in inmunity of tuberculosis. *Rev Infect Dis* 11:S448-S454, 1989.

²⁸ Bowen DL, Lane HC, Fauci AS: Inmunopathogenesis of the acquired inmunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 103:704-709, 1985

²⁹ Chaparas SD, Mc Vandiviere H, Koch G, et al: Tuberculin test. *Am Rev Respir Dis* 132:175-177, 1985

□

³⁰American Thoracic Society-Centres for Disease Control. Diagnostic Standard and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 142: 725-735, 1990

³¹ Promutius WF III, Rost J, Dennehy PH, et al: Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 16:222-226, 1997.

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION