

Hallazgos radiológicos en enfermedad de Hodgkin

Radiological findings in Hodgkin's disease.

Johan Sebastián Lopera-Valle,¹ Luis Felipe Álvarez-Hernández,² Camilo Ruiz-Mejía,² Juan Diego Villegas-Alzate,² Lina María Martínez-Sánchez³

Resumen

La enfermedad de Hodgkin es una enfermedad linfoproliferativa que forma parte de un subgrupo de enfermedades hematológicas, que también incluye el mieloma múltiple, la enfermedad no Hodgkin y las leucemias linfocíticas; representa 1% de todas las malignidades en países industrializados y 10% de todos los linfomas. Se realizó una revisión de tema de los principales hallazgos radiológicos nodales y extranodales en la enfermedad de Hodgkin. La búsqueda bibliográfica se realizó en PudMed, Medline, Science Direct, Lilacs y Embase de enero de 2018 a abril de 2018, mediante los términos MeSH: *lymphoma, Hodgkin disease, radiology*. El adecuado reconocimiento de los hallazgos radiológicos en cada uno de los órganos y sistemas hace de los estudios de imagen la piedra angular de la identificación de la afectación nodal y extranodal en la enfermedad de Hodgkin.

PALABRAS CLAVE: Linfoma; enfermedad de Hodgkin.

Abstract

Hodgkin's disease is a lymphoproliferative disease, which is part of a subgroup of hematological diseases that also includes multiple myeloma, non-Hodgkin's disease and lymphocytic leukemias; it represents 1% of all malignancies in industrialized countries and 10% of all lymphomas. A review of the main nodal and extranodal radiological findings in Hodgkin's disease was carried out. The bibliographic search was done in PudMed, Medline, Science Direct, Lilacs and Embase from January 2018 to April 2018, using the terms MeSH: *lymphoma, Hodgkin disease, radiology*. The adequate recognition of radiological findings in each of the organs and systems makes imaging studies the cornerstone of the identification of nodal and extranodal involvement in Hodgkin's disease.

KEYWORDS: Lymphoma, Hodgkin's disease.

¹ MD, Residente de radiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Estudiante.

³ Hematóloga. MSc docente titular. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Medellín, Colombia.

Recibido: 4 de abril 2019

Aceptado: 22 de julio 2019

Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez
linam.martinez@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como

Lopera-Valle JS, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Villegas-Alzate JD, Martínez-Sánchez LM. Hallazgos radiológicos en enfermedad de Hodgkin. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 652-659. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3078>

ANTECEDENTES

Los trastornos linfoproliferativos constituyen un subgrupo de neoplasias hematológicas entre las que se encuentran cuatro tipos diferentes de malignidades: enfermedad no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemias linfocíticas (aguda o crónica) y mieloma múltiple.¹

La enfermedad de Hodgkin causa afectación extranodal en 4 a 5%, haciendo referencia a la infiltración de tejidos distintos de ganglios linfáticos, bazo, timo, amígdalas y anillo faríngeo, en la enfermedad de Hodgkin la afectación esplénica se considera nodal.^{1,2}

Los hallazgos radiológicos extranodales ocasionados por trastornos linfoproliferativos permiten determinar si se trata de una manifestación primaria o de diseminación de la enfermedad sistémica, además de realizar diagnóstico diferencial con otras lesiones tumorales o infecciosas. Son los estudios de imagen, entonces, una piedra angular que se suma al estudio histopatológico y de química sanguínea en el abordaje diagnóstico integral.¹

En los pacientes con enfermedad linfoproliferativa las ayudas radiológicas para la evaluación precisa de la afectación esplénica permiten establecer el estadio, evaluar la respuesta al tratamiento, la recurrencia y las complicaciones del tratamiento.²⁻⁵ Así pues, en la actualidad se dispone de muchas modalidades de imagen (que pueden dividirse en anatómicas, funcionales y combinadas) para evaluar este tipo de neoplasias.²

Las imágenes anatómicas incluyen la radiografía de tórax, la tomografía computada, la linfangiografía, la resonancia magnética y la ultrasonografía. La tomografía es la técnica predilecta para las imágenes de la enfermedad de Hodgkin porque permite evaluar la estadifica-

ción, el tamaño de la lesión, así como la forma y la relación con las estructuras adyacentes.^{2,4}

Las imágenes funcionales incluyen la gammagrafía y la tomografía por emisión de positrones; esta última tiene sensibilidad de 88 a 100% para la detección y estadificación de la enfermedad de Hodgkin.^{2,4}

Por último, las imágenes combinadas permiten obtener información anatómica y funcional del paciente en un solo examen, aportando información del estado metabólico y la apariencia estructural de las lesiones.² Por lo anterior, la combinación de la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computada se ha convertido en la modalidad estándar para la estadificación inicial, el seguimiento y la respuesta al tratamiento de pacientes con linfoma y ha demostrado ser superior a las demás.^{6,7}

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de tema simple de los hallazgos radiológicos extranodales y nodales más frecuentes en un paciente con enfermedad de Hodgkin, debido a su gran importancia clínica, en cuanto a la supervivencia. De tal manera que el abordaje radiológico adecuado permita establecer el diagnóstico y tratamiento tempranos con mejoría en el pronóstico.⁸

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Epidemiología

La enfermedad de Hodgkin es una malignidad frecuente en población pediátrica y jóvenes adultos con altas tasas de curación y representa 1% de todas las malignidades en países industrializados y aproximadamente 10% de todos los linfomas.^{9,10} En los países industrializados se ha descrito un comportamiento bimodal, con un pico de incidencia a los 20 años y un segundo pico alrededor de los 50 años.¹¹

A pesar de las altas tasas de curación de esta neoplasia, se ha encontrado que la supervivencia en estos pacientes es mucho menor de la esperada; además, una gran proporción de los pacientes (20%) experimenta recaídas o enfermedad resistente.¹⁰

Asimismo, estudios epidemiológicos sugieren que la enfermedad de Hodgkin clásica afecta a pacientes previamente expuestos a infección por el virus del Epstein-Barr (VEB) que infecta a más de 90% de los individuos que llegan a la adultez. De igual forma, se ha identificado ADN viral en las células de Reed Sternberg, que son características de esta neoplasia.^{12,13}

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas se relacionan con la localización, número y extensión de los ganglios linfáticos afectados, lo más usual es la existencia de adenopatías cervicales (60-80%) y mediastinales (60-85%) sin síntomas sistémicos; la afectación axilar ocurre en 20% de los casos y la enfermedad inguinal en 15%.^{14,15} La enfermedad de Hodgkin tiende a extenderse de manera contigua y afecta con poca frecuencia estructuras extraganglionares; al momento del diagnóstico 80% de los pacientes tiene afectación localizada.¹⁵

A medida que la enfermedad progresa aparecen otros síntomas (40%), como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (síntomas B).^{14,15} Ocasionalmente hay fiebre de Pel-Ebstein, caracterizada por días febriles alternados con días de normotermia o hipotermia. Un síntoma particular es el dolor en las áreas afectadas inmediatamente después de consumir bebidas alcohólicas. La afectación ósea suele ser asintomática, pero pueden observarse con mayor frecuencia lesiones blásticas en las vértebras (vértebras de marfil) o más raramente lesiones líticas con fracturas asociadas.¹⁴

Pueden aparecer síntomas de origen obstructivo como alteraciones neurológicas secundarias a compresión nerviosa, como síndrome de Horner, parálisis de nervio laríngeo recurrente, dolores neurálgicos por compresión de las raíces nerviosas, síntomas hepatobiliares como ictericia por compresión de la vía biliar, edema en los miembros inferiores por compresión linfática, disnea por obstrucción traqueobronquial por adenopatías mediastinales, entre otros.¹⁴

En fases tardías hay daño lentamente progresivo de la inmunidad celular, lo que contribuye a la aparición de infecciones bacterianas y con menos frecuencia infecciones por hongos, virus y parásitos; puede haber pancitopenia por invasión de la médula ósea.¹⁴

Hallazgos imagenológicos

Si bien la enfermedad de Hodgkin es usualmente supradiaphragmática y por lo general se limita casi por completo a los ganglios linfáticos, la invasión extraganglionar del tejido adyacente se reporta, incluso, en 15% de los casos y la diseminación hematológica en 5 a 10%.¹⁶ De esta forma, la enfermedad de Hodgkin afecta, con diferentes grados de frecuencia, los diversos sistemas (**Cuadro 1**).¹⁷

Sistema nervioso central

La afectación por la enfermedad de Hodgkin es generalmente una manifestación tardía, constituye un factor potencialmente mortal para el paciente y puede sobrevenir en sujetos que aparentemente están en remisión; puede surgir en la duramadre, en la hoz y, excepcionalmente, en el parénquima cerebral. La mayor parte de las lesiones son supratentoriales y, a pesar de que están implicadas con mayor frecuencia la corteza cerebral y las meninges, particularmente en el aspecto inferior del cerebro, ningún área del sistema nervioso central parece estar exenta.^{16,18}

Cuadro 1. Prevalencia relativa de afectación de órganos por enfermedad de Hodgkin¹⁷

Sitio anatómico	Afectación en enfermedad de Hodgkin
Sistema nervioso central	Ausente o muy rara
Cabeza y cuello	
Ganglios linfáticos cervicales	Muy frecuente
Anillo de Waldeyer	Rara
Senos paranasales	Ausente o muy rara
Mandíbula	Ausente o muy rara
Glándulas salivares	Ausente o muy rara
Tórax	
Mediastino	Muy frecuente
Pulmones	Algo frecuente
Abdomen	
Bazo	Frecuente
Ganglios mesentéricos y retroperitoneales	Frecuente
Intestino	Algo frecuente
Hígado	Algo frecuente
Peritoneo y omento	Algo frecuente
Páncreas	Rara
Riñones	Rara
Gónadas	Ausente o muy rara
Hueso	
Médula ósea	Rara
Hueso cortical	Rara

El daño intracraneal en la tomografía computada se manifiesta como una masa hiper o isodensa en la sustancia blanca, típicamente periventricular, basal ganglionar o cerebelosa. En la resonancia magnética, usualmente es hipo o isointensa en todas las secuencias y debido a los vasos tumorales anormalmente permeables, suelen realzar ávidamente con el medio de contraste; las siembras meníngeas se observan mejor en reconstrucción coronal T1-gadolinio. De igual forma, las metástasis a la médula espinal son infrecuentes, tienen mal pronóstico y las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T2 demuestran mayor intensidad de señal dentro de

la médula, cuya compresión se observa en 3-7% de los casos. El tumor en los ganglios linfáticos produce una masa paravertebral que se extiende a través de los agujeros neurales intervertebrales para formar de esta manera una masa epidural que comprime la médula espinal o la cola de caballo.¹⁶

Cabeza y cuello

A pesar de que la enfermedad extranodal se manifiesta clínicamente en menos de 1% de los casos, los hallazgos en la biopsia nasofaríngea son positivos en aproximadamente 20% de todos los pacientes.^{16,19} Los ganglios cervicales son el sitio más común de manifestación de la enfermedad de Hodgkin, limitándose a esta área en, incluso, 80%; los grupos nodales de la parte superior del cuello se afectan con mayor frecuencia y rara vez ocurre daño del anillo de Waldeyer.^{17,20}

En la tomografía computada, los ganglios linfáticos afectados pueden agrandarse discretamente o aparecer como una masa de tejidos blandos. La necrosis en los ganglios linfomatosos es muy rara antes y después del tratamiento y se observa como áreas centrales de menor atenuación.^{17,21} En la resonancia magnética, los ganglios linfáticos muestran intensidad de señal baja a intermedia en las imágenes potenciadas en T1 e intensidad de señal intermedia a alta en las potenciadas en T2.¹⁷

La enfermedad de Hodgkin tiroidea primaria es extremadamente rara y solo se han notificado algunos casos esporádicos. Por el contrario, la afectación secundaria ocurre en 2% de los casos.^{16,22}

Tórax

Aunque en la actualidad se utilicen numerosos métodos diagnósticos, como la resonancia

magnética nuclear, ecografía, radiografía y linfangiografía, el principal método diagnóstico sigue siendo la tomografía computada como el medio utilizado para evaluar la anatomía del tórax en la enfermedad de Hodgkin porque permite acceder al tamaño, la forma e incluso a su relación con las estructuras anatómicas adyacentes.² No obstante, a pesar de que es el método de elección en estos casos, 20 a 30% de los pacientes con lesiones supradiaphragmáticas tienen lesiones infradiaphragmáticas que no son detectadas.²

El tórax forma parte de la manifestación importante de la enfermedad de Hodgkin y es uno de los sitios más frecuentes de afectación en esta enfermedad con 70-85% de los casos.⁸

Mediastino. Con el hallazgo radiológico de una masa mediastinal es imposible diferenciar entre enfermedad de Hodgkin y enfermedad no Hodgkin; sin embargo, pueden observarse patrones invasores que diferencien ambas neoplasias, de manera que la enfermedad de Hodgkin invade los ganglios y la cadena linfática de forma continua y la enfermedad no Hodgkin de forma discontinua (ganglios distantes o inusuales).⁸

Pulmón. Se distinguen dos tipos de linfomas pulmonares: los primarios y secundarios; los primeros se definen como una manifestación pulmonar con ausencia de manifestación extrapulmonar durante tres meses, los que no cumplen con esta condición son secundarios.⁸ El daño al momento del diagnóstico en la enfermedad de Hodgkin se observa en 4%; no obstante, cuando existe invasión linfática, aumentan estas proporciones en 30 a 40% (**Cuadro 2**).¹⁵

Los linfomas pulmonares primarios suelen mostrar una imagen característica de opacidades redondas únicas o múltiples con tamaño variable, que pueden formar una consolidación del espacio aéreo.⁸

Pleura. Puede encontrarse derrame pleural asociado con linfoma de Hodgkin en 13%, mientras que en el linfoma no Hodgkin incluso en 20% de los casos, que se alivia con el tratamiento específico de la neoplasia. Por lo general, este daño pleural suele ser de origen secundario, los primarios son poco frecuentes;⁸ en otros casos de derrame, el pericardio puede verse afectado hasta en 6% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin.¹⁵

Abdomen y pelvis

Nódulos linfáticos mesentéricos y retroperitoneales. La afectación ganglionar y la extensión extraganglionar pueden producir pérdida de definición de ganglios individuales dentro de una masa confluyente. Puede encontrarse una única masa central a lo largo de los grandes vasos abdominales, el retroperitoneo y el mesenterio. La progresión de la enfermedad puede formar una masa que cruza el área prevertebral y que abarca las regiones paravertebrales de un lado a otro.¹⁷

Bazo. Se considera órgano nodal en la enfermedad de Hodgkin y su afectación ocurre en aproximadamente 35% de los casos.^{16,17} Por lo general, causa infiltración difusa que resulta en esplenomegalia y solo en un pequeño porcentaje de casos puede manifestarse como nódulos solitarios o múltiples de más de 1 cm de diámetro.^{16,17} El bazo afectado puede no estar agrandado y, a la inversa, puede manifestarse como esplenomegalia leve a moderada sin afectación linfomatosa (esplenomegalia reactiva) en aproximadamente 30% de los pacientes.¹⁶ Es probable que la tomografía computada sea mejor que la ecografía para la detección de la enfermedad esplénica, aunque la sensibilidad general es de alrededor de 40%.¹⁷

Los nódulos son característicamente hipoeoicos en ecografía y demuestran baja atenuación con captación reducida del contraste en la

Cuadro 2. Diferencias radiológicas de la enfermedad de Hodgkin y enfermedad no Hodgkin en el tórax⁸

Situación	Enfermedad no Hodgkin	Enfermedad de Hodgkin
Enfermedad limitada	Poco frecuente	Frecuente
Propagación nodal	Discontinuo	Continuo
Infestación extraganglionar	Frecuente	Poco frecuente
Afectación mediastinal	Poco frecuente	Frecuente
Afectación abdominal	Frecuente	Poco frecuente

tomografía computada. La detección del linfoma esplénico en la resonancia magnética no es confiable porque el bazo normal y el tejido linfomatoso pueden tener intensidad de señal similar. Los nódulos son hipo o isointensos en las imágenes potenciadas en T1 e hiperintensos en las potenciadas en T2, mostrando potenciación reducida después de la administración de gadolinio en comparación con el bazo normal.¹⁶

Hígado. La enfermedad de Hodgkin hepática primaria es muy poco frecuente; la secundaria es bastante común y, por lo general, se asocia con la enfermedad de los ganglios linfáticos.^{16,18} Es más frecuente el daño por infiltración difusa, puede observarse enfermedad nodular en 10% de los casos y rara vez está afectado el hígado sin el daño concomitante del bazo.¹⁶ Alrededor de 50% de los pacientes con hepatomegalia no tienen evidencia histológica de linfoma, mientras que los pacientes con hígados de tamaño normal pueden tener infiltración linfomatosa extensa. Los hallazgos imagenológicos de la enfermedad hepática nodular tienen las mismas características que los de la enfermedad del bazo.¹⁶⁻¹⁸

Páncreas. La enfermedad de Hodgkin pancreática es extremadamente rara y en casi todos los casos es secundaria a la enfermedad de los ganglios linfáticos contiguos. Se ha reportado crecimiento difuso de toda la glándula que puede deberse a infiltración directa, considerando que los ganglios linfáticos retroperitoneales

peripancreáticos pueden agrandarse e invadir o distorsionar el páncreas.¹⁷

Aparato gastrointestinal

La enfermedad de Hodgkin rara vez afecta el tubo gastrointestinal y la enfermedad primaria generalmente afecta un solo sitio. La del esófago parece ser extremadamente rara, especialmente en su forma aislada, la mayoría de los casos son secundarios y surgen por extensión de los ganglios linfáticos del mediastino. La enfermedad gástrica representa alrededor de 9% de todos los linfomas gástricos; sin embargo, la enfermedad primaria es extremadamente rara. La tomografía computada demuestra el engrosamiento de la pared gástrica con un borde externo lobulado. La afectación del intestino delgado puede asociarse con un síndrome *sprue-like* y la afectación del colon es poco frecuente.¹⁶

Peritoneo y omento. La afectación peritoneal y omental no es muy frecuente y se asocia con infiltración intestinal o mesentérica extensa o linfoma diseminado. En la tomografía computada, las áreas de daño pueden aparecer como masas de tejidos blandos.^{17,18}

Sistema genitourinario

La afectación intrínseca de este sistema es poco frecuente y su aspecto radiológico consiste en la invasión del espacio perirrenal sin afectación del parénquima renal. La tomografía es la mo-

dadidad diagnóstica de elección para detectar masas renales o perirrenales.¹⁶

Afectación ósea

La enfermedad de Hodgkin comúnmente afecta el sistema musculoesquelético, es radiográficamente evidente en 10-25% de los casos en algún momento durante el curso de la enfermedad. La mayor parte de las lesiones óseas tempranas son líticas; sin embargo, las lesiones blásticas son comunes (hasta 45%).¹⁷ Cualquier sitio del esqueleto puede estar implicado; sin embargo, las regiones más comunes incluyen la columna vertebral, la pelvis, las costillas, el fémur y el esternón.²³

La columna vertebral es el sitio más comúnmente afectado. La erosión del aspecto anterior o anterolateral de los cuerpos vertebrales es un hallazgo clásico causado por la ampliación de los ganglios linfáticos paravertebrales. Ni la altura del cuerpo vertebral ni los espacios intervertebrales se ven afectados por la enfermedad generalmente y la vértebra única densa (vértebra de marfil) en adultos es sugerente de la enfermedad.^{17,23,24}

En la pelvis predomina el tipo mixto o esclerosante y en las costillas pueden ser osteolíticas o expansivas. Los huesos largos generalmente muestran lesiones líticas, que se extienden a lo largo del eje longitudinal del hueso a través de la cavidad medular con festoneo endosteal de la corteza.¹⁷

Las imágenes por resonancia magnética son altamente sensibles para la evaluación de la afectación de la médula ósea, cuya infiltración aparece como intensidad de señal baja en las imágenes potenciadas en T1 e intensidad alta en las potenciadas en T2.^{17,24} A pesar de que la resonancia magnética, gammagrafía con galio o tomografía computada complementan la

radiografía simple, es indispensable completar los estudios diagnósticos con biopsia ósea y ganglionar.²⁵

CONCLUSIONES

La enfermedad de Hodgkin representa aproximadamente 1% de todos los cánceres, se propaga contigua y predeciblemente a lo largo de las vías linfáticas y, en teoría, resulta curable hasta en 90% de los casos, según su etapa y subtipo. El adecuado reconocimiento de los hallazgos radiológicos en cada uno de los órganos y sistemas hace de los estudios de imagen la piedra angular en la determinación de la extensión de la enfermedad nodal y de la existencia de afectación extraganglionar. De esta manera, se contribuye al diagnóstico oportuno y temprano como principal factor determinante del pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Sanyal S, Prasad K, Upreti L, Garga UC. Spectrum of radiological manifestations in lymphoproliferative malignancies with unusual extra nodal soft tissue involvement. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (7): TR01-5. doi: 10.7860/JCDR/2016/17729.8076
2. Leite NP, Kased N, Hanna RF, Brown MA, Pereira JM, Cunha R, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. *Radiographics* 2007; 27 (6): 1613-34. <https://doi.org/10.1148/rg.276065170>
3. González M, Aldesoro M, Valleros S, Villegas J, González S. Valoración integral del paciente con linfoma Hodgkin. Hallazgos y protocolos radiológicos. *Radiología* 2014; 56 (Espec Cong): 14.
4. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, Brown JR, Ramaiya N. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol* 2012; 85 (1009): 81-92. doi: 10.1259/bjr/31542964
5. Manzella A, Borba-Filho P, D'Ippolito G, Farias M. Abdominal manifestations of lymphoma: spectrum of imaging features. *ISRN Radiol* 2013; 2013: 483069. doi: 10.5402/2013/483069
6. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics* 2010; 30 (1): 269-91. doi: 10.1148/rg.301095088

7. Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Junior J, Linardi Cda C, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose for initial staging of Hodgkin lymphoma: a single center experience in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64 (6): 491-8. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000600002>
8. Uffmann M, Schaefer-Prokop C. Radiological diagnostics of Hodgkin- and non-Hodgkin lymphomas of the thorax. *Radiologe* 2004; 44 (5): 444-56. doi: 10.1007/s00117-004-1059-z.
9. Stieglitz E, Dinh T, Phelps AS, Pampaloni MH, Olshen AB, Robbins E. ABVD without radiation for newly diagnosed pediatric and young adult patients with Hodgkin lymphoma: a single center retrospective analysis of 28 consecutive patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018. doi: 10.1097/MPH.0000000000001094
10. Cuceu C, Hempel WM, Sabatier L, Bosq J, Carde P, M'kacher R. Chromosomal Instability in Hodgkin lymphoma: An in-depth review and perspectives. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (4). pii: E91. doi: 10.3390/cancers10040091
11. Furtado T, Catão M, Furtado J, Menezes M, da Costa P. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos y subtipos diagnosticados en un hospital de referencia en el Estado de Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz* 2016; 7 (1): 27-31.
12. Campos AHJFM, Moreira A, Ribeiro KB, Paes RP, Zerbini MC, Aldred V, et al. Frequency of EBV associated classical Hodgkin lymphoma decreases over a 54-year period in a Brazilian population. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 1849. doi: 10.1038/s41598-018-20133-6
13. Quijano S, Saavedra C, Fiorentino S, Orozco O, Bravo MM. Presencia del virus de Epstein-Barr en casos colombianos de linfoma de Hodgkin y su relación con la respuesta al tratamiento. *Biomédica* 2004; 24 (2): 163-73.
14. Lozano JA. Enfermedad de Hodgkin. *OFFARM* 2002; 21 (5): 114-120.
15. Murrieta-González H, Villalobos-Prieto A, García-Correa SE. Linfoma. Aspectos clínicos y de imagen. *Anales de Radiología (Mexico)* 2009; 8 (1): 81-97.
16. Guermazi A, Brice P, de Kerviler E E, Fermé C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics* 2001; 21 (1): 161-79. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.1.g01ja02161>
17. Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *Radiographics* 2007; 27 (5): 1335-54. <https://doi.org/10.1148/rg.275065157>
18. FitzGerald TJ, Bishop-Jodoin M. Hodgkin lymphoma: differences in treatment between Europe and the United States/North America: evolving trends in protocol therapy. *Clin Med Insights Oncol* 2018; 12: 1179554918754885. doi: 10.1177/1179554918754885
19. Qin Y, Lu L, Lu Y, Yang K. Hodgkin lymphoma involving the tonsil misdiagnosed as tonsillar carcinoma: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (7): e9761. doi: 10.1097/MD.00000000000009761
20. Wang Q, Zhu Y, Li D, Xiao Q, Wang L, Liu L, Luo XH. Concurrent mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with diffuse large B-cell lymphoma transformation and Hodgkin lymphoma of the neck. *Ann Hematol* 2018. doi: 10.1007/s00277-018-3271-3
21. Okuni M, Yakushijin K, Sakai Y, Suto H, Ichikawa H, Sakai R, et al. A case of classical Hodgkin lymphoma with total lymph node infarction. *J Clin Exp Hematop.* 2018 doi: 10.3960/jslrt.17026
22. Aiken AH, Glastonbury C. Imaging Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in the head and neck. *Radiol Clin North Am* 2008; 46 (2): 363-78, ix-x. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.03.001>
23. Li Y, Qin Y, Zheng L, Liu H. Extranodal presentation of Hodgkin's lymphoma of the sternum: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2018; 15 (2): 2079-84. DOI: 10.3892/ol.2017.7546
24. Fernández KS, Bugaieski E, Jordan DK. Extranodal Hodgkin lymphoma of the bone marrow without lymphadenopathy and unusual cytogenetic translocation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018. DOI: 10.3892/ol.2017.7546
25. Márquez D, Márquez B, Talavera M, Blancas I, Sáez I, García J. Linfoma de Hodgkin con afectación ósea: comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Oncología* 2004; 27 (3): 135-39.