

# Utilidad de segunda biopsia de ganglio linfático con informe previo de hiperplasia linfoide reactiva en niños

Norberto Sotelo-Cruz,\* Andrés Cordero-Olivares,\*\*  
Guillermo López-Cervantes,\*\*\* Juan Alfonso Romero-Esquer<sup>de</sup>

## Resumen

**Introducción:** En niños con ganglios linfáticos superficiales aumentados de tamaño se debe tener cuidado en definir quién requerirá biopsia. El objetivo de esta investigación fue analizar la utilidad de la biopsia de ganglio linfático superficial en el diagnóstico pediátrico.

**Métodos:** De los informes histopatológicos de 364 biopsias de niños y adolescentes se consideró edad, sexo, tiempo de evolución de la adenomegalia, área anatómica, estudios de laboratorio y gabinete, y diagnósticos histopatológicos. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas.

**Resultados:** 211 pacientes masculinos (57.9 %) y 153 femeninos (42.0 %); el grupo entre uno y seis años representó 50.8 %, el tiempo promedio de evolución fue de cinco meses, el sitio anatómico predominante fue la región cervical. En 46.9 % se trató de hiperplasia linfoide reactiva seguida de neoplasias (24 %) y procesos granulomatosos (14.5 %); en 14.6 % se incluyeron infecciones diversas; en 95 pacientes con adenopatía en sitios de alarma, 29 eran oncológicos. El coeficiente de determinación de Spearman ( $R^2 = 0.3485$ ) indicó especificidad de patología en esas áreas, aunque la mayoría de los diagnósticos fue de ganglios en regiones diversas; prueba de Fisher con  $p < 0.0001$ . En 25 niños con hiperplasia linfoide reactiva en primer estudio, en segunda biopsia se estableció diagnóstico; la probabilidad binomial fue  $p = 0.0493$ , con 75 % de certeza y prueba de  $\chi^2$  con  $p = 0.0512$ .

**Conclusiones:** Los ganglios en regiones de alarma indican probabilidad para encontrar enfermedad; en crecimiento persistente con informe inicial de hiperplasia linfoide reactiva debe considerarse segunda biopsia pues existe probabilidad  $> 75$  % de establecer la causa.

**Palabras clave:** Biopsia de ganglio escisional, hiperplasia linfoide reactiva, linfoma, tuberculosis, coccidioidomycosis.

## Summary

**Background:** Physicians in daily practice frequently attend children who present an increase in lymph node size. Care should be undertaken to determine which children require biopsy. Our objective was to analyze the usefulness of the peripheral lymph node biopsy in pediatric diagnosis.

**Methods:** We reviewed histological reports of 364 lymph node biopsies. Variables were age, sex, lymphadenopathy evolution time, laboratory and imaging studies, and histopathology diagnoses. Parametric and nonparametric tests were used.

**Results:** There were 211 males (57.9 %) and 153 females (42.0 %), the 1- to 6-year age group included 50.8% of cases. Average disease-evolution time was 5 months, and the predominant anatomic site was the cervical region. Histological report was reactive lymphoid hyperplasia (RLH) in 46.9%, followed by neoplasms in (24%), and granulomas (14.5%). Other diagnoses and normal lymph nodes represented 14.6 %. Of the 95 patients with high-risk lymphadenopathy, 29 cases had oncological diagnoses. Spearman coefficient was  $R^2 = 0.3485$ . To obtain a specific diagnosis indicates the probability of disease in lymph nodes of risk areas. However, the majority of the diagnoses were obtained from lymph nodes in different areas (Fisher test,  $p < 0.001$ ). In 25 children with RLH, the binomial probability of diagnosis in the second biopsy was  $p = 0.0493$ . There was a  $>75$ % chance for detecting disease.

**Conclusions:** Peripheral lymph nodes within high-risk regions indicate probability relationship for determining disease. In persistent lymphadenopathy with an initial report of RLH, it is important to consider a second biopsy with high probability to obtain a specific diagnosis.

**Key words:** Lymph node biopsy in children, reactive lymphoid hyperplasia, lymphoma, tuberculosis, coccidioidomycosis.

## Introducción

El médico en su práctica diaria con frecuencia atiende niños con ganglios linfáticos aumentados, por lo tanto, debe ser cuidadoso en definir cuándo se trata de una afección de curso agudo o crónico y cuáles son los límites y características para decidir por una biopsia escisional extracavitaria.

Desde el punto de vista etiológico, los ganglios linfáticos pueden crecer por cinco mecanismos:

1. Como respuesta inmune a los agentes infecciosos (bacterias, virus, hongos).

\* Servicio de Medicina Interna.

\*\* Servicio de Cirugía.

\*\*\* Servicio de Patología.

<sup>de</sup> Residente del Tercer año de Pediatría.

Hospital Infantil del Estado de Sonora, Hermosillo, Sonora, México.

Solicitud de sobretiros:

Norberto Sotelo-Cruz.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma 355 Norte, Col. Ley 57, 83100 Hermosillo, Sonora, México.

Tel.: (662) 289 0600, extensión 288. E-mail: norbertosotelo5@hotmail.com

Recibido para publicación: 27-11-2008

Aceptado para publicación: 22-09-2009

2. Por células inflamatorias que involucran ganglios linfáticos en infecciones.
3. Por infiltración de células neoplásicas conducidas a los ganglios por la circulación (metastásica).
4. Por agentes neoplásicos localizados con proliferación de linfocitos o macrófagos (leucemia, linfomas).
5. Por infiltración de macrófagos saturados de depósitos metabólicos (enfermedad por atesoramiento).<sup>1</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico, el crecimiento del ganglio obedece a la causa inicial del proceso reactivo del ganglio; fisiológicamente hay incremento en el número de linfocitos y macrófagos, los ganglios crecen de mayor tamaño en las infecciones bacterianas, micóticas y virales, aunque también ocurre en metástasis.<sup>2</sup>

Al considerar al paciente que debe ser estudiado por crecimiento ganglionar, es conveniente recordar que existe un número de ganglios que varía de 600 a 1000, y que las cadenas ganglionares de especial interés clínico son las superficiales y profundas del cuello, las que siguen al músculo esternocleidomastoideo, preauriculares, submaxilares, supraclaviculares, axilares, epitrocleares, inguinales y popíteas, ya que frecuentemente se relacionan con neoplasias, especialmente si el ganglio permanece persistentemente crecido.<sup>1-3</sup> En la historia clínica debe tenerse en cuenta la edad del niño, los criterios de normalidad en cuanto al tamaño en las diferentes regiones anatómicas, el lugar de procedencia (por enfermedades endémicas), el tiempo de evolución, la velocidad de crecimiento, la formación característica de conglomerados, los cambios tróficos en la piel contigua al ganglio, la adherencia a planos profundos, el dolor y los fenómenos compresivos.

Actualmente existen técnicas de mapeo para identificar ganglios centinelas y la elección de biopsia por linfoescintigrafía;<sup>4</sup> también se han hecho esfuerzos para hacer menos invasivos los procedimientos de estudio de los ganglios, obteniendo muestras a través de aspiración o corte con aguja. Esto ha sido parcialmente eficaz como método diagnóstico en algunos padecimientos,<sup>5,6</sup> sin embargo, la biopsia escisional no ha sido sustituida ya que ofrece al patólogo mejor muestra de estudio. En este trabajo informamos acerca de los resultados obtenidos en 29 años de utilizar la biopsia de ganglio linfático como procedimiento para diagnóstico en pediatría.<sup>5-8</sup>

## Material y métodos

Se revisaron retrospectivamente 364 expedientes clínicos de pacientes con adenomegalia en quienes se practicó biopsia y se obtuvieron los ganglios linfáticos superficiales a través escisiones. Dichos procedimientos fueron realizados entre el primero de enero de 1978 y el 31 de agosto de 2006, las variables consideradas fueron lugar de procedencia, edad (en este rubro se estratificaron edades de acuerdo con el desarrollo del tejido linfoide de menor a mayor proporción), sexo, tiempo de evolución del crecimiento del

ganglio, región anatómica de la adenomegalia, diagnóstico al ingreso, criterios de elección del paciente para estudios, exámenes de laboratorio y gabinete previos a la biopsia.

Para analizar al paciente con adenomegalia se consideraron los siguientes criterios y procedimientos:

1. Crecimiento del ganglio con un tiempo mayor de seis semanas o menor de este lapso si se encuentra en áreas anatómicas de alarma.
2. Criterios de normalidad en tamaño para diferentes edades, antes de someter al paciente a estudio:<sup>1-3,5</sup>
  - a) Recién nacido, 0.3 a 1.2 cm en regiones inguinal, occipital, cervical y axilar.
  - b) Menores de un año a dos años de edad, cadena occipital 0.7 cm.
  - c) Preescolar y escolar, ganglios cervicales y submandibular de 1.5 a 2 cm.
  - d) Ganglios inguinales, de 1 a 1.5 cm.
  - e) Supraclaviculares, epitrocleares y popíteos, menores de 0.5 cm.
  - f) Ganglios axilares, menores de 2 cm.
3. Aumento del tamaño del ganglio progresivo, lento o explosivo, en cuello o región submaxilar.
4. Ganglios pequeños formando conglomerados.
5. Ganglios en sitios de alarma: submaxilares, supraclaviculares, epitrocleares y popíteos, mayores de 0.5 cm.
6. Ganglios inguinales, mayores de 1.5 cm, y axilares mayores de 2 cm.
7. Además de lo anterior, que no se hubiese establecido diagnóstico a través de los exámenes de laboratorio y gabinete previo al procedimiento.

Los estudios de laboratorio fueron biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, frotis de sangre periférica, examen general de orina, química sanguínea antiestrepolisina-O, proteína C reactiva, prueba cutánea PPD y coccidioidina, monostest, cultivo faríngeo, hemocultivo, reacciones febriles, células antiADN, pruebas para virus de inmunodeficiencia adquirida (desde 1986); gota gruesa, radiografía de tórax posteroanterior, radiografía de cráneo y senos nasales. A un grupo de pacientes según orientación clínica inicial se le realizó, además, ultrasonido, tomografía computarizada y linfografía.

### Diagnóstico histológico

Una vez procesado en parafina el tejido y teñido con hematoxilina-eosina, fue analizado en microscopio de luz y se realizó, además, una segunda revisión retrospectiva para eliminar factores de error en la interpretación.

Se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas (mediciones nominales, proporciones, prueba de Fisher, coeficiente de determinación de Spearman,  $\chi^2$ , prueba de distribución de probabilidad binomial,<sup>9,10</sup> con el propósito de conocer la especificidad en términos de diagnóstico y la relación entre

**Cuadro I.** Grupos de edad en pacientes con biopsia de ganglio linfático (n = 364)

Edad	Núm. pacientes	%
4-11 meses	31	8.5
1-3 años	94	25.8
4-6 años	91	25.0
7-9 años	61	16.7
10-13 años	41	11.2
14-18 años	46	12.6

procesos patológicos y ganglios en sitios de alarma; así mismo, se estudió la probabilidad de diagnóstico en una segunda biopsia obtenida de los niños que tuvieron un informe anterior de hiperplasia linfoide reactiva.

El protocolo de revisión fue aprobado por los comités de ética e investigación.

## Resultados

Respecto al lugar de procedencia, 194 pacientes (53 %) eran residentes del municipio de Hermosillo, 37 (10 %) de la zona del desierto (endémica para coccidioidomicosis) y 35 (9.6 %) del sur de Sonora, área de alta prevalencia de tuberculosis pulmonar; 98 pacientes provenían de diversas áreas de Sonora y el noroeste de México. Fueron del sexo masculino 211 (57.9 %) y del femenino 153 (42 %).

Las edades variaron desde los cuatro meses a los 18 años (31 casos), 8.5 % era menor de un año, el grupo de uno a seis años representó 50.8 %, y 40.5 % estaba entre los siete y 18 años (cuadro I).

El tiempo de evolución del crecimiento del ganglio varió de un mes a un año, con promedio de cinco meses; 40 % de los casos era mayor de seis semanas; el tamaño del ganglio se consideró anormal con medidas de más de 2 cm en región cervical y más de 1.5 cm en área inguinal.

En 64 pacientes (17.5 %) el tamaño varió de 5 a 7 cm.

**Cuadro III.** Resultados de revisión histopatológica del ganglio linfático por grupos de padecimientos (n = 364)

Reporte histológico	Núm. casos	%
Hiperplasia linfoide reactiva	171	46.9
Neoplasias	87	24.0
Procesos granulomatosos	53	14.5
Infecciones	10	2.7
Diversos	11	3.2
Ganglio normal	32	8.7

**Cuadro II.** Sitio de adenomegalia (n = 364)

Sitio	Núm. casos	%
Cervical derecho*	117	32.1
Cervical izquierdo*	105	28.8
Cervical bilateral	20	5.4
Submaxilar	38	10.4
Axilar	27	7.4
Inguinal	37	10.1
Supraclavicular	18	4.9
Hueco popítleo	1	0.2
Epitroclear	1	0.2

\*43 pacientes presentaban crecimiento de ganglios en otras regiones.

Los diagnósticos considerados a la admisión fueron adenopatía en estudio en 248 casos (68.1 %), probable proceso neoplásico en 56 (15.3 %), procesos granulomatosos e infecciones en 56 (15.3 %) y diversas enfermedades en cuatro (1 %).

El sitio de la adenomegalia fue más localizado a cuello en 66.3 % y correspondió a ganglios crecidos en sitios de alarma en 15.7 % (cuadro II).

El estudio histopatológico del ganglio obtenido en 46.9 % de los casos se informó como hiperplasia linforreticular inespecífica o hiperplasia linfoide reactiva, seguida de neoplasias y procesos granulomatosos (cuadro III).

De 95 pacientes con crecimiento de ganglios en regiones consideradas como sitios de "alarma" analizados de esta manera por criterios de conveniencia, en 29 se establecieron diagnósticos principalmente oncológicos y en 11 se registró hiperplasia linfoide reactiva (cuadro IV). Se realizó prueba exacta de Fisher con la

**Cuadro IV.** Diagnósticos establecidos según sitio de alarma del crecimiento del ganglio linfático (n = 95)\*

Sitio anatómico	Diagnóstico	Núm. casos
Supracravicular	Linfoma de Hodgkin	6
	Tuberculosis	5
Submaxilar	Linfoma de Hodgkin	3
	Linfoma no Hodgkin	1
Epitroclear	Hiperplasia linfoide reactiva	3
Inguinal	Tuberculosis	5
	Rabdomiosarcoma	1
	Hiperplasia linfoide reactiva	8
	Linfoadenopatía dermatopática	4
	Tuberculosis	1
	Linfoma de Hodgkin	3
	Total	40

\*Con reporte de hiperplasia linfoide reactiva y otros diagnósticos.

finalidad de demostrar la sensibilidad para establecer el diagnóstico, al extraer un ganglio linfático anormalmente crecido en las regiones señaladas. Se encontró que la mayor proporción de diagnósticos se llevó a cabo en ganglios de regiones diversas,  $p < 0.0001$ . El coeficiente de determinación fue de  $R^2 = 0.3485$ .

En un grupo de 25 niños con adenomegalia a quienes en primera biopsia se informó hiperplasia linfoide reactiva y que continuaron con crecimiento de ganglio por un lapso que varió de seis a 16 semanas, se decidió hacer nuevamente biopsia por escisión; en esta segunda oportunidad se estableció el diagnóstico definitivo. Para conocer la validez de la decisión de la nueva biopsia se utilizó una prueba estadística para distribución de probabilidad binomial, la cual tuvo un valor de  $p = 0.0493$  y  $\chi^2$  con valor de  $p = 0.0512$  (cuadro V).

En el grupo de padecimientos oncohematológicos diagnosticados predominó el linfoma de Hodgkin en 56 casos (15.3 %), linfoma no Hodgkin en 18 (4.9 %), histiocitosis X en seis (1.7 %) y el resto correspondió a rhabdomioma (dos), neuroblastoma metastásico (uno), schwannoma maligno (metástasis) y linfoma de Burkitt. En 22 de estos pacientes inicialmente se realizó ultrasonido y tomografía computarizada, que no evidenciaron adenomegalias intracavitarias. En tres pacientes durante los primeros años de actividades del hospital se les hizo linfografía, que indicó linfoma de Hodgkin.

Se diagnosticaron padecimientos granulomatosos en 53 casos (14.4 %), tuberculosis en 31 (8.5 %), coccidioidomycosis en 17 (4.7 %), reacción a vacuna para tuberculosis BCG en cuatro (1 %) y actinomycosis en uno. Las pruebas para identificar virus de la inmunodeficiencia humana fueron realizadas regularmente previa aceptación del familiar a partir de 1986, año en que la institución contó con este examen. En la serie de niños con adenopatías la prueba resultó negativa.

## Discusión

En la práctica clínica diaria es frecuente encontrar pacientes con crecimiento de ganglios, particularmente en las etapas pediátricas de mayor desarrollo del tejido linfoide (entre los tres y 10 años de edad). Ante estas circunstancias, el médico debe ser muy cuidadoso en considerar los límites de normalidad para cada edad,<sup>1-3,5</sup> elaborar una historia clínica completa y hacer los estudios de laboratorio y gabinete que considere necesarios. Se utilizó linfografía en tres pacientes, quienes resultaron con linfoma de Hodgkin; el ultrasonido y la tomografía han sido auxiliares en pacientes con sospecha de procesos oncológicos y son útiles para identificar crecimientos ganglionares intracavitarios.

En niños menores de un año con crecimiento importante y generalizado de ganglios linfáticos y que además presenten factores de riesgo, es prudente solicitar a la familia la autorización para hacer pruebas para identificar infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Al respecto ha sido una conducta re-

**Cuadro V.** Diagnósticos establecidos en segunda biopsia en un lapso de seis a 16 semanas después (n = 25)

Diagnóstico	Núm. casos
Linfoma de Hodgkin	2
Coccidioidomycosis	3
Linfoma no Hodgkin	2
Histiocitosis X	3
Tuberculosis	2
Rhabdomioma	1
Schwannoma	1
Síndrome hemofagocítico	1
Hiperplasia linfoide reactiva	10
Total	25

gular solicitar este examen, aunque vale la pena mencionar que en la institución en 31 años de actividad se han diagnosticado solo 28 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, seis de ellos tenían adenomegalias y hepatoesplenomegalia y no reunían criterios para biopsia.<sup>11,12</sup> Si una vez consideradas las valoraciones ya señaladas no es posible aclarar el origen de la adenomegalia, se podría elegir entre una biopsia por aspiración con aguja fina o biopsia escisional extracavitaria.<sup>2,4,7</sup>

Nuestro grupo de trabajo realizó un reducido número de biopsias por aspiración en la década de 1980, pero abandonó el procedimiento debido a que hubo resultados confusos que obligaron a realizar biopsias por escisión. Sin embargo, recientemente se han informado series muy numerosas de cerca de 900 pacientes pediátricos<sup>7</sup> con diversos procesos oncológicos, en los cuales este procedimiento ha sido exitoso. Se ha señalado que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico es hasta de 90 %, no obstante en muchos centros hospitalarios no es aceptada como procedimiento electivo para el estudio de las adenopatías en los niños, pues se requiere personal del área de patología especialmente capacitado, además, los oncohematólogos con frecuencia solicitan otros estudios en el ganglio extraído, tales como microscopía electrónica, microscopía de barrido o estudios citoquímicos.<sup>1,6,7,11,13</sup>

En la institución donde laboramos, los pacientes estudiados tenían crecimiento francamente anormal de ganglios y el procedimiento de elección fue la biopsia escisional. El informe que estamos presentando deriva de los resultados obtenidos en el análisis histopatológico a la microscopía de luz.

La elección del ganglio para biopsia fue decidido entre el clínico y el cirujano, quienes optaron por el de mayor crecimiento, que frecuentemente correspondió a ganglios del área cervical. Al igual que en otras series, los ganglios extraídos con más frecuencia son de la región de cuello.<sup>1-3,7,8,13-15</sup>

Es bien conocido que el lapso de evolución del crecimiento del ganglio es importante para decidir por la biopsia; en general se acepta que entre las etapas preescolar y escolar es más común el

crecimiento rápido de ganglios en región cervical acompañado de dolor como consecuencia de una infección aguda de faringe o amígdalas; en estos casos, el ganglio reduce su tamaño en pocos días, pero ocasionalmente permanece reactivo por infecciones repetidas de vías respiratorias superiores y de los senos nasales, que pueden además estar asociadas a procesos alérgicos. Lo anterior favorece la persistencia del crecimiento ganglionar y es posible que los procedimientos de laboratorio y gabinete no demuestren la etiología, y un grupo de pacientes son sometidos a biopsia, que en la gran mayoría de los casos indica hiperplasia linfoide reactiva; esto sucedió en 10 de los pacientes investigados.<sup>2,7,11</sup>

Es conveniente mencionar que en los niños con neoplasias, tuberculosis o coccidiodomicosis, el crecimiento de ganglios tenía una evolución de al menos ocho semanas y en algunos casos de tuberculosos más de 12 semanas; además, se encontraron ganglios con tamaño hasta de 5 cm.<sup>11,15</sup>

Respecto a la probabilidad de llegar al diagnóstico al extraer un ganglio crecido en las cadenas superficiales consideradas de alarma, se encontró que la mayor proporción de diagnósticos fue obtenida en regiones diversas ( $p < 0.0001$ ); sin embargo, el coeficiente de determinación de Spearman fue  $R^2 = 0.3485$ , lo que indica una relación real con la probabilidad de tener diagnósticos de enfermedades en los ganglios ubicados en dichos sitios de alarma.

Se ha recomendado que en los niños en quienes después de una primera biopsia que indique hiperplasia linfoide reactiva persista el crecimiento de ganglios, se realice una segunda biopsia en un periodo que puede variar de seis semanas o más, ya que existe la posibilidad de identificar padecimientos oncológicos o de índole granulomatosa; así ocurrió en 25 pacientes. La prueba de probabilidad binomial ( $p = 0.0493$ ) muestra que en una segunda biopsia existe probabilidad mayor de 75 % para detectar padecimientos tales como cáncer, tuberculosis, coccidiodomicosis y otros. En este mismo sentido, la  $\chi^2$  fue limítrofe ( $p = 0.0512$ ). Lo anterior nos induce a considerar que un informe histológico inicial de hiperplasia linfoide reactiva de supuesta benignidad debe ser tomado con reserva hasta tener la completa certeza de que la adenopatía no persiste.<sup>3,5,14-17</sup>

En el total de diagnósticos informados no hubo ningún caso con características histológicas sugestivas de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, padecimiento que suele cursar con linfadenitis y fiebre, cuyo origen generalmente no puede ser aclarado y que puede ser confundido con linfomas y lupus eritematoso. El patrón histológico es de necrosis difusa, proliferación de células linfoides grandes, macrófagos e histiocitos espumosos, así como fragmentos de cariorrexis nuclear.<sup>5,18,19</sup>

## Conclusiones

El crecimiento de ganglios linfáticos superficiales en sitios de alarma en el niño siempre debe ser considerado para estudio,

independientemente de la edad. Los pacientes a quienes se hace biopsia por escisión y el informe inicial indica hiperplasia linfoide reactiva pero continúan con adenomegalia, deben ser considerados para segunda biopsia.

## Referencias

- Ghirardeli ML, Jemos V, Gobbi PC. Diagnostic approach to lymph node enlargement. *Haematologica* 1999; 84:242-247.
- Kanwar VS, Sills RH. Lymphadenopathy follow-up (serial on internet). 2009 May, Section 1-5. Disponible en://[medicine.medscape.com/article/956340-overview](http://medicine.medscape.com/article/956340-overview)
- Sotelo-Cruz N, Cordero-Olivares A, López-Cervantes G, Camacho-Ramírez C. Estudio de la adenopatía en el niño. *Rev Mex Puer Pediatr* 1994;2:36-39.
- Neville HL, Andrassy RJ, Lally KP, Corporon C, Ross MI. Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2000; 35:961-964.
- Nield LS, Kamat D. Lymphadenopathy in children. When and how to evaluate. *Clin Pediatr* 2004;43:25-33.
- Ridder GJ, Techanau Ihling K, Boedeker CC. Ultrasound-guided cutting needle biopsy in the diagnosis of head and neck masses. *Laryngoscope* 2005;115:376-377.
- Drut R, Drut M, Pollono D, Tomarchio S, Ibáñez O, Urritia A, et al. Fine-needle aspiration biopsy in pediatric oncology patients. *J Ped Hematol Oncol* 2005;27:370-376.
- Quero-Hernández A, Villarreal-Chávez L, Coronado-García R, Tenorio-Rodríguez H, Álvarez-Solís R. Biopsia escisional de ganglios periféricos en el diagnóstico de neoplasias malignas en niños. *Rev Mex Pediatr* 2006;73:9-13.
- Ramos-Salas JE. Probabilidad y Modelos de Distribución de Probabilidad en Estadística Platicada. México: Noriega Editores; 2005. pp. 35-70.
- Statistical Software JMP version 5.0.5 (Academic). SAS Institute Inc, Cary, NC; 2004.
- Pineda-Daboin KM, Rosas-García MI, Rosas-Urbe A. Biopsia de ganglio linfático: indicaciones, tipos, procesamiento e interpretación. *Patol Rev Latinoam* 2008;46:33-44.
- Dórame-Castillo R, Cano-Rangel MA, Durazo-Arvizu MA. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana: experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2008;25:22-25.
- Sklair-Levy M, Amir G, Spectre G, Levensart P, Applbaum Y, Agid R, et al. Image-guided cutting-edge-needle biopsy of peripheral lymph nodes and superficial masses for the diagnosis of lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:369-372.
- Sotelo-Cruz N, Cordero-Olivares A, López-Cervantes G, Aguirre-Villa FJ. Utilidad de la biopsia de ganglio linfático en el niño. *Rev Mex Ped* 1988;55:229-235.
- Yaris N, Cakir M, Sozen E, Cobanoglu V. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr* 2006;45:544-549.
- Knight PJ, Mulne AF, Vassy LE. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *Pediatrics* 1982;69:391-396.
- Soldes O, Younger JG, Hirchl RB. Predictors of malignancy peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999;34:1447-1452.
- Scagni P, Peisino MG, Bianchi M, Morello M, Sardi N, Linari A, et al. Kikuchi-Fujimoto disease is a rare cause of lymphadenopathy and fever unknown origin in children: report of two cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:337-340.
- Camacho-Badilla K, Cañas-Coto A, Soriano-Fallas A, Carranza-Portocarrero A, Ávila-Agüero M. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en pediatría. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2005;141:53-56.