

Enfermedad de Hodgkin

Jesús Alvaro Camacho

La enfermedad de Hodgkin (EH) es una neoplasia maligna definida histopatológicamente por la presencia de la célula de Reed-Sternberg (RS) en un trasfondo celular apropiado. En 1832 Thomas Hodgkin describió en siete casos los aspectos clínicos y los hallazgos patológicos posmortem, complementados 24 años después por la descripción de Samuel Wilks en diez casos y 33 años más tarde con la descripción de otros 15 casos, utilizando ya la denominación de enfermedad de Hodgkin. A Carl Sternberg (1898) y Dorotea Reed (1902) se les otorgó el crédito de la descripción de la célula gigante multinucleada. Debido a que esta célula constituye solamente 1 a 2% del componente celular del tejido tumoral, dificulta su caracterización y además su presencia no es patognomónica de la enfermedad, pues se la encuentra en otras patologías reactivas o neoplásicas (1-3).

Etiología y patogénesis

Los hallazgos demográficos sugieren que la EH tiene etiología infecciosa y en un buen número de pacientes se encontraron títulos serológicos elevados contra el virus de Epstein Barr (VEB) y algunas muestras de tejido tumoral, aparentemente tienen formas clonadas de ADN episomal del virus, que sugiere que esta infección ocurre antes de la expansión clonal de las células

neoplásicas y estas positivas para VEB expresan una proteína viral latente que puede regular una serie de genes celulares, especialmente en pacientes jóvenes y viejos con niveles socioeconómicos deprimidos y con la variedad histológica de celularidad mixta (CM) o en infecciones por el virus del Sida.

En lo que hace referencia a oncogenes, el rearreglo BCL-2 se ha encontrado hasta en un tercio de los pacientes con EH, pero son resultados que no se han confirmado en otros estudios o no se han podido correlacionar con los hallazgos histológicos. Las translocaciones t(14-18) (q32-q21) en las cuales el protooncogene BCL-2 en el cromosoma 18 está yuxtapuesto con la región de unión de inmunoglobulinas de cadena pesada, son motivo de investigación. En los estudios citogenéticos en general los cariotipos han sido hiperdiploides y muestran rupturas en los cromosomas 11q23, 14q32, 6q11-21 y 8q-22-24 y deleciones en los cromosomas 12 y 13. Por otra parte se ha visto un aumento de la enfermedad en hermanos y en gemelos y se han implicado HLA específicos (2, 3).

Los estudios de inmunohistoquímica muestran que la célula de RS representa linfocitos activados B o T y en 85% de las variedades de SN y CM expresan los antígenos CD30 y Ki-1

Dr. Jesús Alvaro Camacho Durán: Profesor Emérito. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

que son marcadores de actividad linfocítica como también expresan CD15 y CD25, característicos de las células T activadas y con menor frecuencia expresan antígenos B como los CD 19, CD20 y CD45 que es el antígeno común leucocitario. Estos anticuerpos fueron utilizados en el estudio de Palacios D y colaboradores, para las tinciones de inmunohistoquímica en cierto número de tejidos incluidos en parafina, con hallazgos semejantes a otras publicaciones internacionales (2, 3).

Alteraciones inmunobiológicas

Existe un defecto especialmente en la inmunidad celular, que predispone a infecciones por virus, hongos o bacterias, incluyendo la TBC y puede ser secundaria a un incremento de la sensibilidad de las células T efectoras, a los monocitos y células T supresoras. por defecto en la interleucina 2 o por un aumento de los receptores para ésta en las células circulantes que interfieren la estimulación de las células T y de las células asesinas naturales (NK) (2-4).

Epidemiología

En los EE.UU. se ha calculado la incidencia de EH en 3.2 por 100.000 habitantes, más frecuente en hombres que en mujeres y en blancos que en negros, como lo muestran también los estudios en nuestro país, especialmente en tres picos de edades: en niños en edades de 0 a 14 años, en adultos jóvenes de 15 a 34 años, asociados con condiciones socioeconómicas muchas veces deprimidas, referidas especialmente en los países en desarrollo y en adultos mayores entre 55 y 74 años, con

tendencia a mostrar una curva bimodal con un pico en niños y otro en edad avanzada, en los países en desarrollo y en los países desarrollados un pico en adultos jóvenes y otro en edad avanzada. Parecería que en los países menos desarrollados la incidencia es mayor en niños con la variedad CM lo cual es diferente a los hallazgos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, mientras que en los países desarrollados estaría entre los adultos jóvenes con variedades histológicas más favorables. En un grupo de pacientes controlados por nosotros (5) encontramos 72,5% hombres y 27% mujeres, comparado con 64 y 36% respectivamente del grupo de Palacios y col. (6) que aparece publicado en este número de Acta Médica Colombiana, semejante a los grupos de Lozano y col. (7) las edades en nuestro grupo oscilaron entre 19 y 63 años, con picos de incidencia más alta entre 20 y 40 años semejante a lo descrito por Palacios y col.

Diagnóstico

La presencia de masas ganglionares linfáticas superficiales es la manifestación clínica más común de la EH. En nuestro grupo, como en otras publicaciones éstas se presentaron en región cervical (especialmente izquierda) entre 70 y 79% de los casos, axilares entre 9 y 22%, inguinales en 19% y esplenomegalia en 13%. Sin otros síntomas constituyen la categoría A, pero con síntomas constitucionales como pérdida de peso, fiebre (de Pel-Ebstein), se encuentran en el 27% de los casos y constituyen la categoría B, de gran impor-

tancia para el tratamiento y para el pronóstico. Los compromisos a nivel hepático, pulmonar y cerebral, no son frecuentes (2-4).

La evaluación de pacientes con EH comprende: 1) Historia clínica y examen físico completos con énfasis en la presencia de adenomegalias, síntomas pulmonares o de cava superior, hepato o esplenomegalia o compromiso óseo, con la ausencia (A) o la presencia de síntomas constitucionales (B). 2) Biopsia de masa ganglionar. 3) Evaluación paraclinica que incluye cuadro hemático, VSG, pruebas de función hepática y renal, proteínas, radiografía de tórax, linfografía bipedal y escanografía de tórax, abdomen y pelvis. 4) En pacientes seleccionados, estudios de inmunohistoquímica en los cortes histológicos, laparotomía exploratoria ante la sospecha de enfermedad subdiafragmática, escanograma con galio (con ciertas limitaciones por su condensación en hígado y bazo), escanograma óseo o resonancia magnética. El diagnóstico diferencial de esta enfermedad debe hacerse fundamentalmente con infecciones como mononucleosis, enfermedades benignas de los ganglios linfáticos y linfomas no Hodgkin (2-4).

Clasificación de la extensión de la enfermedad

Desde 1971 se utiliza la clasificación de la reunión de Ann Arbor, con algunas implementaciones de la clasificación de Cotswolds (8-10).

Estado I: compromiso único de una región linfática (I), de un único órgano o sitio extralinfático (IE).

Estado II: compromiso de dos o más regiones de ganglios

linfáticos sobre el mismo lado del diafragma (II) o compromiso localizado en un órgano extralinfático y una o dos regiones linfáticas del mismo lado del diafragma (IIE).

Estado III: compromiso de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma, del bazo (HIS) o de un sitio u órgano extralinfático (IIIE) o ambos (HIES).

Estado IV: compromiso difuso que afecta a uno o más órganos extralinfáticos, con o sin evidencia de compromiso de conglomerados ganglionares.

Cada estado se subdivide en categoría A, sin síntomas sistémicos, o B con pérdida de peso más de 10% en los últimos seis meses, fiebre no explicada y sudoración nocturna. La clasificación adicional de Cotswolds incluye 1) la definición de la masa tumoral en más de un tercio del diámetro del tórax y más de 10 cm con la necesidad de utilizar el escanigrama para evaluar compromiso tumoral de tórax y abdomen. 2) criterios para evaluar el compromiso de bazo e hígado con la evidencia de más defectos focales. 3) el sufijo X para determinar la masa tumoral. 4) una nueva categoría de respuesta definida como remisión completa incierta (RC u) (2-4, 8-10).

La diseminación de la enfermedad puede hacerse por contigüidad, por vía linfática o vascular. La presencia extranodal de la enfermedad como hallazgo inicial es de gran importancia, pues es necesario determinar con precisión en qué otro sitio se encuentra la lesión, para definir adecuadamente el plan terapéutico. Para algunos autores es más importante la precisión de la extensión de la enfermedad como

pronóstico y para otros, el subtipo histológico (11, 12).

La laparotomía se ha utilizado en pacientes en estados I y II que presentan signos de pronóstico reservado, como sedimentación globular (VSG) de 50 mm, más de 27 años de edad, sexo masculino, masas mediastinales mayores de un tercio del diámetro torácico, masas parahiliares o fuera del mediastino, compromiso nodal de más de tres sitios y pacientes con estados I y II de la variedad histológica CM o depleción linfocitaria (DL). Sin embargo, ya no se emplea con frecuencia la laparotomía, en la medida de la calidad de la tecnología de equipos y experiencia en imágenes diagnósticas (4, 8).

Factores pronósticos: 1) Los síntomas sistémicos. 2) Edad mayor de 40 años. 3) Estado clínico o extensión de la enfermedad. 4) Masa tumoral. 5) Variedad histológica (1-4, 10).

Diagnóstico histopatológico

El diagnóstico de la EH se basa en el reconocimiento de la célula de RS, célula gigante con citoplasma abundante, discretamente eosinofílico, con núcleo bi o multinucleado y nucléolo prominente. Estrechamente relacionada con esta célula está una monolobulada denominada célula Hodgkin (CH).

Variantes de la célula de RS: célula lacunar, presente especialmente en la variedad esclerosis nodular (EN), es llamada así por un espacio claro alrededor del núcleo y motivo de discrepancia en el diagnóstico de las variedades histológicas, especialmente en la EN y la CM.

Variante LH (linfocito-histiocito) presente especialmente en el predominio linfocítico (PL).

Forma pleomorfa considerada una variante sarcomatosa o anaplásica (13).

Subclasificación histológica: se aceptan cuatro variedades desde la reunión de Rye, propuesta por Lukes y Butler (14).

EN: constituye 40 a 60% de los casos publicados en países industrializados, con predominio en mujeres, adolescentes y adultos jóvenes. En la EN se describen diferentes variantes celulares, motivo de desacuerdo entre patólogos, en la interpretación de su morfología y trasfondo celular.

CM: es aproximadamente 30% de los pacientes con esta enfermedad, que se presentan en estados II o III. diagnosticadas algunas veces como EN o viceversa, con divergencia en su incidencia en diferentes publicaciones tanto en el país como en el exterior.

PL: ocupa un 5% dentro de esta clasificación, también con variantes celulares. Merece especial atención por las dificultades en algunos casos para precisar el diagnóstico, lo cual hace que su frecuencia en otros estudios sea aún menor y en ocasiones sea diagnosticado como linfoma no Hodgkin.

DL: es en promedio 5% de los diferentes grupos, más frecuente en hombres viejos, considerada como una forma agresiva que se presenta en estados IIIB o IV. También en este grupo se describen varios subtipos celulares y un grupo de estos pacientes reestudiados cuidadosamente y con ayuda de inmunohistoquímica son reclasificados como linfomas no Hodgkin (13-15). Teniendo en cuenta los hallazgos histopatológicos de esta enfermedad, es interesante analizar la

distribución de los diferentes tipos histológicos encontrados en algunos centros en Bogotá, especialmente (7, 8, 16, 17) (Tabla 1).

Los hallazgos de Palacios y col. (6) son semejantes a los descritos en países desarrollados donde predomina la SN, diferente de otras publicaciones nacionales donde es más frecuente la CM, especialmente relacionados con condiciones socioeconómicas bajas. La mitad aproximadamente de los pacientes estudiados por Palacios y col. proceden del INC, muchos de ellos de condiciones socioeconómicas deficientes, semejantes a los descritos por Baquero y col. (16). En la casuística de Ospina en un grupo de 321 pacientes del INC, también predomina discretamente la CM, como en la de Camacho y col. (5), en la de Martínez (17) y en la de Lozano y col. (7) con el hallazgo muy llamativo en este grupo, de un alto porcentaje de DL. Por otra parte, en el grupo pediátrico de Tersselich y col. (datos no publicados) también del INC predomina la SN, mientras en el grupo de Onatra y col. del Hospital de La Misericordia (datos no publicados), predomina discretamente la CM; ambos grupos de niños en su mayoría de condiciones socioeconómicas deprimidas. Aún es motivo de controversia la interpretación histológica de los hallazgos en la EN, la CM y el PL, ya que con mejores estudios, posteriormente son identificados algunos, como linfomas no Hodgkin.

La importancia de la biopsia de ganglio linfático empieza desde la toma de la muestra, la cantidad suficiente del tejido tumoral que no debe ser maltratado, la

Autor	No. de casos	EN	CM	PL	DL (%)
Palacios y col.	309	57.9	11.3	3.6	15.5
Ospina y col.	321	45	47	4.3	3.7
Tersselich y col.	134	64.9	23	8.9	0.7
Lozano y col.	132	7	44	9.3	39.7
Camacho y col.	80	33	44	15	7
de Onatra y col.	44	38.6	45.5	2.3	2.3
Martínez	28	4	43	10	43
Baquero	26	46	23	0	30.7

Tabla 1. Diferentes tipos histológicos encontrados en Santa Fe de Bogotá.

técnica de la preparación de los cortes, y de quien interpreta los cortes histológicos, cuyo diagnóstico adecuado depende indiscutiblemente de su experiencia y de la ayuda de métodos inmunohistoquímicos. Existe mayor correlación entre patólogos y los clínicos en el comportamiento, pronóstico y tratamiento en la EH que en los linfomas no Hodgkin. Es importante estandarizar los protocolos diagnósticos fundamentales, las técnicas de inmuno-histoquímica y la colaboración y comunicación entre los diferentes grupos (13-18).

Tratamiento: además de la atención a los síntomas asociados a la enfermedad, el tratamiento se basa fundamentalmente en la radioterapia con técnicas modernas de supervoltaje y en la quimioterapia citostática con protocolos cada vez mejor estructurados, teniendo en cuenta su eficacia y tolerancia.

Radioterapia: con las diferentes técnicas en manto, paraaórtica, Y invertida, irradiación subtotal y total, teniendo en cuenta la clasificación de la extensión de la enfermedad (2, 3, 18, 19). En términos generales podría plantearse así:

Estados I a IIA siipradiafragmático: radioterapia.

Estado I y IIB: radioterapia. Si se detecta compromiso subdiafragmático: quimioterapia.

Estados I y II: con masa mediastinal: quimioterapia-radioterapia-quimioterapia

Estado I-II: subdiafragmático: radioterapia. Si hay compromiso de bazo: quimioterapia

Estados IIIA-IIIB-IV: quimioterapia.

Quimioterapia citostática. Hoy se basa fundamentalmente en dos protocolos, que han mostrado mejores respuestas en remisión completa (RC) y en sobrevida libre de enfermedad.

Mostaza nitrogenada- vincristina- procarbazona- prednisona (MOPP) iniciado por De Vita y colaboradores en 1970 ha mostrado altos porcentajes de RC y sobrevida libre de enfermedad. Posteriormente Bonadonna y col. en 1979 con el protocolo adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazona (ABVD) para casos resistentes inicialmente al MOPP o de mal pronóstico o para disminuir los efectos tóxicos de la mostaza nitrogenada. Los protocolos híbridos o alternos de MOPP/ABVD han mostrado un alto porcentaje de RC y de sobrevida libre de enfermedad. Como el ABVD muestra gran eficacia en el tratamiento de este linfoma,

es de primera elección actualmente.

Otros protocolos se encuentran en estudio como el VBM (vinblastina, bleomicina y metotrexate), el EBVP (epirubicina, bleomicina, vinblastina, prednisona), el CEP (CCNU, etopósido, prednisona), el VE-BEP (etopósido, epirubicina, bleomicina, endoxan, prednisona), etc.

Son frecuentes en los casos avanzados o agresivos, complicaciones como el síndrome de vena cava superior, derrames pleurales, compresión medular, infecciones, lisis tumoral, etc.

Es importante tener en cuenta los efectos tóxicos tempranos y tardíos de la quimioterapia citotática. En recaídas o en casos refractarios al tratamiento, se utilizan protocolos intensivos y trasplante de médula ósea (20, 21). Además de los factores pronósticos ya enunciados, se tiene en cuenta el tipo histológico de la enfermedad, el diagnóstico de la extensión de la enfermedad para determinar el protocolo de tratamiento más adecuado con el objetivo fundamental de curarla con el apoyo de un equipo especializado e interdisciplinario. Expreso mi agradecimiento a los doctores Greta Tersselich del

INC, Susana de Onatra del Hospital de La Misericordia, Carlos Saavedra del Hospital San José y Dimas Contreras y Octavio Martínez del Hospital San Juan de Dios por facilitarme datos estadísticos y por sus observaciones y recomendaciones.

Referencias

1. **Urba WJ, Longo DL.** Hodgkin disease. *N Engl J Med* 1992; 49(10): 678-687.
2. **Horning SA.** Hodgkin disease. En Beutler E, Lichtman MD, Coller BS, Kipps TJ. *Williams Hematology*. 5th. Edit. Mc Graw Hill. 1995: 1057-1075.
3. **Harmon E.** Hodgkin disease. En Lee G.R, Bithell T.C, Foerster J, Atens J.W, Lukens N. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th Edit. Lea & Febiger. 1993: 2054-2081.
4. Grupo de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Cancerología. Enfermedad de Hodgkin. En Ospina L. *Hemopatías Malignas*. 1995: 123-135
5. **Camacho JA, Marulanda M, Gaitán J.** Enfermedad de Hodgkin. Respuesta terapéutica en 80 casos. *Acta Med Colomb* 1990; 15(S): 23.
6. **Palacios DM, García CF, Andrade RE, García A.** Enfermedad de Hodgkin. Análisis de 309 casos diagnosticados en la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Acta Med Colomb* 1997; 22: 268-276.
7. **Lozano J, Cuéllar F, Sarmiento JJ, Maya LM, et al.** Neoplasias linfoides. *Acta Med Colomb* 1994; 10: 24-29.
8. **Carbone P, Kaplan H, Mussoff K, et al.** Report of the committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
9. **Lister TA, Crowter D, Sutcliffe SB, et al.** Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease; Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1602-1610.
10. **Bonadona G, Santoro A, Wiernik PH.** Diagnosis and treatment of Hodgkin disease. En Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA. *Neoplastic Diseases of the Blood*. 3th. Edit. Churchill Livingstone. 1996: 863-892.
11. **Colby TV, Hoppe RR, Warnke RA.** Hodgkin disease. A clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer* 1981; 49: 1848-1858.
12. **Mac Lennan KA, Benneth MH, Tu A, et al.** Relationship of histopathological features to survival and relapsed in nodular sclerosing Hodgkin disease. A study of 1659 patients. *Cancer* 1989; 64: 1686-1693.
13. **Anastasi J, Bitter MA, Vardiman JW.** The Histopathologic diagnosis and subclassification of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989; 3(2): 187-219.
14. **Lukes RJ, Butler JJ.** The pathology and nomenclature of Hodgkin disease. *Cancer Res* 1996; 26: 1063-1281.
15. **Grogan TM.** Hodgkin disease. En Jaffe ES. *Surgical Pathology of the Lymph Nodes and related organs*. 2th. Edit. WB. Sanders Company. 1995: 133-192.
16. **Baquero R.** Análisis comparativo entre los hallazgos de anatomía patológica y de inmunología en ganglio linfático con diagnóstico de linfoma. Hospital San José. Monografía. 1987.
17. **Martínez O.** Enfermedad de Hodgkin. Análisis de casos en 10 años. Hospital San Juan de Dios. Monografía. 1986.
18. **Marcus KC, Buck B, Mauch PM.** Radiotherapeutic Aspects of Hodgkin's disease. En Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA. *Neoplastic Disease of the Blood*. 3th. Edit. Churchill Livingstone. 1996: 893-924.
19. **Mauch PM.** Controversies in the management of early stage Hodgkin disease. *Blood* 1994; 83(2): 318-329.
20. **Tucker MA, Coleman CN, Cox RS.** Risk of second cancer after treatment for Hodgkin Disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 76-81.
21. **Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, et al.** Allogenic, singeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin Disease: The 21 year Seattle Experience. *J Clin Oncol* 1993; 11(12): 2342-2350.