

Enfermedad de Hodgkin

Análisis de 309 casos diagnosticados en la Fundación Santa Fe de Bogotá

Diana M. Palacios, Carlos F. García, Rafael E. Andrade, Alfredo García

Objetivo: analizar las relaciones entre los subtipos histológicos, los estudios de inmunohistoquímica y los aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Hodgkin (EH).

Método: estudio descriptivo, retrospectivo de 309 casos, diagnosticados en el departamento de Patología de la Fundación Santa Fe de Bogotá desde 1985 hasta 1996. **Resultados:** la distribución de los subtipos histológicos es 57.9% de casos de esclerosis nodular, 11.7% de celularidad mixta, 11.3% de predominio linfocítico y 3.6% de depleción linfoide, similar a la de países industrializados.

La distribución por edades fue diferente a la informada en la literatura de países en

desarrollo y particularmente en la colombiana, ya que se encontraron picos en adultos jóvenes, en adultos viejos y uno pequeño en niños; este patrón es similar a la presentación rural en países desarrollados, intermedio entre la urbana y la de países en desarrollo.

Conclusiones: la celularidad mixta no es la forma más frecuente, como está establecido en la literatura para los países del tercer mundo. La frecuencia tan baja de la depleción linfoide se debe a cambios en los criterios diagnósticos que ocasionaron la reclasificación de muchos casos a linfoma no Hodgkin. La variante de predominio linfocítico, que se comporta como una enfermedad distinta originada en linfocitos B, se encontró en una frecuencia alta en niños y en ganglios cervicales. Los estudios de inmunohistoquímica son un complemento conveniente para el diagnóstico de las formas usuales y una necesidad para el diagnóstico de las variantes raras y del predominio linfocítico.

Introducción
Desde que Thomas Hodgkin describió en 1832 una lesión inusual de los ganglios linfáticos, la cual 30 años después llevaría su nombre, la enfermedad de Hodgkin (EH) ha sido y continúa siendo un tema de gran interés, por la presentación clínica peculiar, por la apariencia histológica tan singular y por lo controvertido de su histogénesis (1,2).

La EH es una proliferación maligna de las células de Reed-Sternberg (RS), cuya contraparte benigna aún no se conoce, que constituyen menos de 5% del infiltrado que las acompaña y el cual es inflamatorio reactivo. El diagnóstico exige la identificación de estos rasgos y la diferenciación con linfomas no Hodgkin y con linfadenopatías reactivas (3,4).

En los últimos 30 años han ocurrido avances en el entendimiento de los patrones clínicos, patológicos y en los esquemas de radio y quimioterapia de la EH. Aun así, sigue siendo muy intensa la investigación y la controversia al respecto de esta enfermedad, pues a pesar de lo refinado de los criterios patológi-

Drs. Diana M. Palacios, Carlos F. García, Rafael E. Andrade, Alfredo García: Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Instituto Nacional de Cancerología. Santa Fe de I

Enfermedad de Hodgkin

cos y terapéuticos con que se cuenta, la histogénesis exacta no se conoce, como tampoco muchos de sus aspectos moleculares y biológicos (5-7).

El conocimiento y comprensión de esta enfermedad se han beneficiado por estudios clínicos y patológicos recientes, los cuales sugieren que la EH es un síndrome heterogéneo (7).

El diagnóstico de la EH se ha visto muy favorecido en la última década por la posibilidad de realizar estudios de inmunohistoquímica (8-11).

Los rasgos epidemiológicos de la EH indican diferencias entre grupos de edad y subtipos histológicos, dependiendo del origen en países desarrollados o del tercer mundo y de otros factores socioeconómicos, culturales y familiares (12-24). Los trabajos sobre la EH en Colombia (25-27), y los datos existentes en la literatura, indican una incidencia alta de casos en niños y de los subtipos de celularidad mixta y de depleción linfóide (13, 25-27), lo cual no es nuestra experiencia en la práctica de rutina con esta entidad.

Con el propósito de analizar las relaciones sobre aspectos epidemiológicos con subtipos histológicos y con los estudios de inmunohistoquímica, se decidió en 1985 realizar un estudio de casos de EH. Para llevarlo a cabo se acordó analizar una serie conjunta de casos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), de la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) y de aquellos remitidos para consulta de Bogotá y de otras ciudades del país.

Material y método

Se hizo un estudio descriptivo, retrospectivo de 309 casos de

EH diagnosticados en el laboratorio de Patología de la FSFB entre 79.519 quirúrgicos, desde el 1.º de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 1996; los casos fueron observados por patólogos del departamento. El criterio de inclusión fue el diagnóstico definitivo de EH. La casuística pertenece a pacientes de la FSFB, del INC y a especímenes remitidos de otros laboratorios de patología del país. Los datos clínicos, edad, género y localización anatómica, se tomaron de la hoja de remisión del espécimen; no en todos los casos se consiguieron estas variables.

Microscopía de luz

El material se fijó en B5 y formol, los bloques se incluyeron en parafina, los cortes se colorearon con hematoxilina y eosina.

Se utilizaron como criterios histológicos los de la clasificación de Lukes-Butler modificada en Rye (28): esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), depleción linfóide (DL), predominio linfocítico (PL), no clasificable (NC) y otros (compuerto e interfolicular).

Inmunohistoquímica

Se realizó estudio de inmunoperoxidasa (IPX) para ayudar a confirmar o establecer el diagnóstico en 180 casos. Se utilizó tejido incluido en parafina, aplicando la técnica del complejo avidina-biotina, (8, 9, 29, 30), con diaminobenzidina como cromógeno. Los anticuerpos utilizados se enumeran en la Tabla 1.

Métodos estadísticos

Se consignó la información en una base de datos EPI.INFO versión 5.1. Para el análisis se utili-

zaron cruces de variables, se evaluó si existían diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba X^2 de Pearson, por ser variables de tipo cualitativo; con valores esperados menores de cinco se utilizó la prueba exacta de Fisher y entre cinco y diez la corrección de Yates. Para detectar si existían diferencias significativas en las variables cuantitativas se utilizó análisis de varianza a una vía paramétrica si cumple con los supuestos (variabilidad homogénea entre los grupos: prueba de Bartlett y los supuestos de los errores del modelo) y no paramétrico (Kruskal-Wallis) en caso de no cumplirse estos supuestos. Para determinar las diferencias entre los grupos se utilizaron pruebas de comparaciones múltiples de Duncan.

Las pruebas estadísticas se evaluaron a un nivel de significación de 5%.

Resultados

Se estudiaron 309 casos de EH que representan 0.4% del total de especímenes quirúrgicos (79.519) procesados en el departamento de patología de la FSFB en este período. La EH presentó 26.5% de los diagnósticos de linfoma en el mismo período. Hubo predominio del sexo masculino (64%), con una relación de 1.8:1 (Tabla 2).

El promedio de edad fue de 34.3 años (± 19.5). El mayor porcentaje de casos se presentó en el grupo de 15 a 40 años con 53.5%, seguido por el de mayores de 55 años con 19.6% y en tercer lugar el de menores de 15 años con 14.7% (Tabla 3).

Como se muestra en la Tabla 4, al hacer la discriminación por edad y sexo, la relación se man-

tuvo a favor de los hombres de 3.4:1 en pacientes de 15 a 40 años hasta 3.9:1 en menores de 15 años.

La Tabla 5 y la Figura 1 muestran los subtipos histológicos de la EH: 57.9% (n=179) de EN, 33.7% (n=36) de CM, 11.3% (n=35) de PL, 3.6% (n=11) de DL, y 15.5% (n=48) de NC, 13 casos correspondientes a 4.2% fueron EH post tratamiento.

El INC remitió 47.9% (n=148) de los casos, la FSFB 18.8% (n=58), otros servicios de patología de Bogotá 21.7% (n=67) y otras ciudades del país 11.7% (n=36).

Las localizaciones ganglionares fueron: 75.9% (n=161) en la región cervical (cervical, supraclavicular y submaxilar), inguinal 9.9% (n=21), axilar 9.0% (n=19), retroperitoneal 2.8% (n=6), mediastinal 2.4% (n=5) (Tabla 6).

Los 14 (5.7%) sitios de localización extranodal primaria fueron: hígado 1.3% (n=4), médula ósea 1.3% (n=4), hueso 0.6% (n=2), tejidos blandos 0.3% (n=1), esófago 0.3% (n=1), glándula mamaria 0.3% (n=1), intestino delgado y colon 0.3% (n=1).

En la Tabla 7 y Figura 2 se aprecia la distribución del subtipo histológico por grupos de edad, en la que el grupo de 15 a 40 años predomina en todos los subtipos, excepto en la DL que predomina en el grupo de mayores de 55 años.

El subtipo histológico EN fue el más frecuente (57.9%), con un promedio de edad de 33.1 años (± 19.4), con relación hombre a mujer de 0.8:1. Predominó en el grupo de 15 a 40 años con 57.2%, y luego en el de mayores de 55 años con 17.2%. En este subtipo se encontraron 14 casos (7.8%)

de la variante sindical. El grado II de la EN, definido como los casos de variante sindical, fibroblástica y de DL, se presentó en 14.6% comparado con el grado I, en el cual se incluyen las otras variantes de EN, con el 85.4% restante; en éstos se conserva la distribución por grupos de edad y la relación hombre a mujer de la EN en general. No hubo diferencias significativas de acuerdo con la institución remitente.

El subtipo CM fue el segundo en presentación con 11.7%, no predominó en ningún grupo de edad, aunque se destaca con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$) en los mayores de 40 años con 53.8% comparado con 29.2% de los otros subtipos.

De los casos de DL, 50% se presentó en el grupo de mayores de 55 años. La localización anatómica fue 85.7% (n=6) en la región cervical y 14.3% (n=1) en la axilar.

La mayoría, 85.7% de los casos del subtipo PL, se presentó en menores de 41 años. Hubo un paciente de 62 años con linfoma compuesto, PL en transformación a linfoma de célula grande. El PL correspondió a 12.5% de los casos de la FSFB y a 5.4%

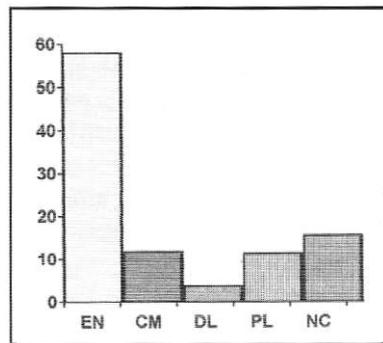


Figura 1. Distribución por subtipos histológicos de los casos EH, FSFB, 1985-1996.

Anticuerpo	Especificidad	Fuente
CD15 (LEUM1)	Células RS	BD
CD30 (Ki1)	Células RS	Dako
CD20 (L26)	Células RS y linfocitos B	Dako
CD 45 (ACL)	Linfocitos	Dako
CD45Ro (UCHL1)	Linfocitos T	Dako
CD57 (LEU7)	Células NK	BD

Beckton Dickinson (San José, CA, EU). Dako Corporation (Santa Barbara, CA, EU), RS=Reed-Sternberg, ACL=antígeno común leucocitario NK=natural killer.

Tabla 1. Anticuerpos utilizados para tinciones de inmunohistoquímica en cortes de tejido incluido en parafina.

Sexo	Frecuencia	(%)	Relación
Femenino	107	36.0	1.0
Masculino	190	64.0	1.8
Total	297	100.0	

Tabla 2. Distribución por sexo.

Grupo de edad	Frecuencia	(%)	% acumulado
4-14 años	6	14.7	14.7
15-40 años	131	53.5	68.2
41-55 años	30	12.2	80.4
>55 años	48	19.6	100
Total	245	100	

Tabla 3. Distribución por grupos de edad.

Grupo de edad	Sexo		Relación Fem. : Masc.
	Femenino %	Masculino %	
4-14 años	20.6	79.4	1 : 3.9
15-40 años	43.1	56.9	1 : 1.4
41-55 años	28.6	71.4	1 : 2.5
> 55 años	38.3	61.7	1 : 1.6
Total	37.2	62.8	

Tabla 4. Distribución por edad y sexo.

Diagnóstico	Frecuencia	(%)
Esclerosis nodular	179	57.9
Celularidad mixta	36	11.7
Depleción linfoide	11	3.6
Predominio linfocítico	35	11.3
No clasificable	48	15.5
Total	309	100

Tabla 5. Distribución por subtipos histológicos.

Enfermedad de Hodgkin

Sitio de presentación	Frecuencia	(%)
Cervical *	161	75.9
Inguinal	21	9.9
Axilar	19	9.0
Retroperitoneal	6	2.8
Mediastinal	5	2.4
Total	212	100

* Cervical, supraclavicular y submaxilar.

Tabla 6. Distribución por localización ganglionar.

Grupo de edad	Diagnóstico				
	EN (%)	CM (%)	DL (%)	PL (%)	Otros %
4-14 años	14.5	11.5	12.5	32.1	5.3
15-40 años	57.2	34.6	37.5	53.6	55.3
41-55 años	11.0	26.9	0.0	7.1	13.2
> 55 años	17.2	26.9	50.0	7.1	26.3
Total	59.2	10.6	3.3	11.4	15.5

Tabla 7. Distribución de subtipos histológicos por grupos de edad.

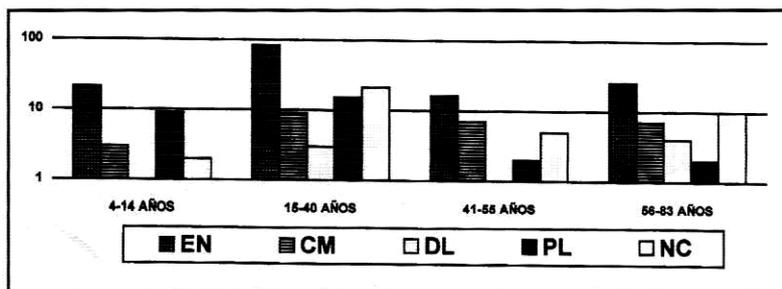


Figura 2. Subtipos histológicos por grupos de edad.

Edad	Sexo	Localización	DX EH	IF EH	DX LNH	IF LNH
62	M	Peripancreático	PL	Células B	LCG	Células B
42	M	SD	CM	CD15 +	Mieloma	Kappa
20	M	SD	EN	CD15 + CD30 +	LACG	Células B
49	M	ID - Colon	NC	CD15 + CD30 +	LDCG	Células B
20	F	Cervical	NC	CD15 + CD30 +	LACG	CD15 + CD30 +

DX=Diagnóstico, EH=enfermedad de Hodgkin, LNH=linfoma no Hodgkin, IF=inmunofenotipo, NC=no clasificable, LCG=linfoma de célula grande, LACG=linfoma anaplásico de célula grande, LDCG=linfoma difuso de célula grande, ID=intestino delgado, SD=sin dato

Tabla 8. Linfomas compuestos.

de los casos remitidos del INC. Se encontraron siete casos de EH interfolicular y cinco de linfoma compuesto: una EH en transformación a linfoma anaplásico de célula grande, una EH NC en transformación a linfoma anaplásico de célula grande, una EH NC en transformación a linfoma difuso de célula grande, una EH PL en transformación a linfoma de célula grande y una EH CM con mieloma (Tabla 8). Todos los casos de linfoma compuesto fueron remitidos a la FSFB.

El estudio de inmunohistoquímica en parafina para los subtipos histológicos EN, CM y DL, mostró reactividad en las células RS en la membrana celular y paranuclear, para el marcador CD 15 (Leu M1) en 96.6% de los casos y para el CD30 (Ki-1) en 92.9%. Para el CD45 (antígeno común leucocitario) estas células fueron negativas en 93.9% de los casos. Las células del fondo correspondieron en su mayoría a linfocitos T (UCHL1-CD45Ro) con escasos linfocitos B (CD20-L26).

El estudio de inmunohistoquímica en parafina para el subtipo histológico PL para los marcadores CD20 (L26) y CD45 (ACL) fue reactivo en las células L&H y variantes en el 100% de los casos, y negativo en las mismas células para los marcadores CD15 (Leu M1) y CD30 (Ki1) en 92.9 y 76.9% de los casos respectivamente (Figuras 3 y 4). El marcador CD57 (Leu7) mostró células positivas alrededor de las células L&H.

Discusión

Los resultados de este estudio tienen gran importancia en nuestro medio porque actualizan y

precisan las características de la EH en Colombia. El trabajo de Correa y O'Connor realizado en Cali en 1971 sobre 102 pacientes mostró predominio de CM y de DL y una frecuencia alta en niños para la EH (13). Desde entonces quedó consignado en la literatura el concepto que éste era el patrón de distribución de subtipos de EH para países del tercer mundo (9, 12, 14-21, 29-31); también quedó establecido que en estos países predominaba la EH en los niños (12,14-21, 29, 30). Posteriormente se publicaron tres trabajos con información sobre EH en Colombia: en 1990 JA Camacho, et al y N Daza, et al describieron 80 y 104 pacientes respectivamente con EH y predominio de la CM (25-26); y en 1994 J Lozano et al informaron sobre 132 pacientes con EH y mayor frecuencia de la CM y de la DL (27). Los datos epidemiológicos y la frecuencia de los subtipos histológicos obtenidos están en desacuerdo con los mencionados en la literatura (12-21, 25-27).

En la EH se reconoce un predominio del sexo masculino sobre el femenino en una relación de 1.5:1 (32), similar a la relación de 1.8:1 encontrada en nuestra serie.

En la literatura se describe un comportamiento bimodal de la EH, que en países del tercer mundo se manifiesta con un pico en niños y otro en edad avanzada y en los países industrializados con un pico en adultos jóvenes y otro en edad avanzada (12, 13, 15, 16, 32). La presente serie muestra picos en esos tres grupos de edad, con predominio franco del grupo de 15 a 40 años, con 53.5% de los casos. En el grupo de menores de 15 años se encontraron

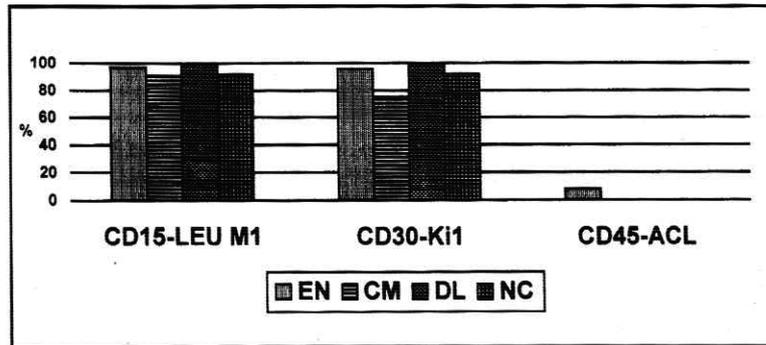


Figura 3. Reactividad de IPX en las células de RS en los casos de EN, CM, DL y NC.

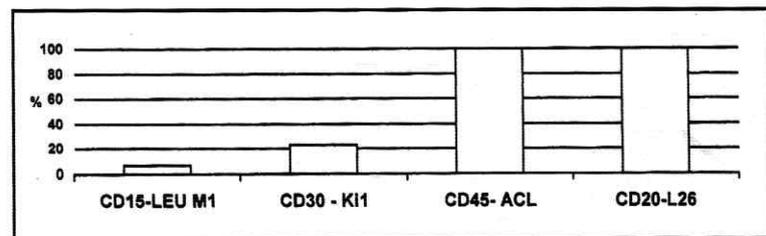


Figura 4. Reactividad de IPX en las células de RS en los casos de PL.

14.7% de los casos, lo cual es llamativo, pues se esperaba un número mayor en niños por tratarse de un país en vía de desarrollo. Puede ser que en la actualidad la situación sea similar, en este medio, a la descrita para una población rural de un país desarrollado, la cual es un intermedio entre las de un país industrializado y uno del tercer mundo (13). MacFarlane et al han descrito una tendencia reciente de los países latinoamericanos a igualar los patrones de presentación por grupos de edad a la de los más desarrollados (33).

En cuanto al sitio de procedencia, INC, FSFB y otros, no se detectaron diferencias significativas con respecto a ninguna variable. Es de resaltar la preponderancia de la variante EN en todas las procedencias y el PL como el segundo subtipo en frecuencia en la FSFB. Estos resul-

tados son llamativos ya que las poblaciones atendidas por estos institutos son de condiciones socioeconómicas distintas.

La distribución por localización anatómica es similar a la informada (34). De los casos de presentación nodal 70%, 9%, y 19% se encontraron en las regiones cervical, axilar e inguinal respectivamente. La presentación extranodal, que es infrecuente, obtenida en un 5.7%, puede reflejar el hecho de que se recibe un número sustancial de casos en consulta. Los sitios encontrados hígado, médula ósea, hueso, tejidos blandos y tracto gastrointestinal hacen parte de aquellos descritos para esta eventualidad (35-38).

En cuanto a la distribución de los subtipos histológicos se encontró una frecuencia elevada de EN con 57.9% como ha sido informado en países desarrollados

Enfermedad de Hodgkin

(3,4, 10, 11,29, 30). La CM se vio representada por 11.7% de los casos, lo cual es similar a las mismas series, pero contradice el predominio descrito para este subtipo en las de países del tercer mundo (13, 25-27, 39). El PL constituyó 11.3%, similar a otros informes (40-42), pero con un número inesperado de casos en niños y de presentación cervical. Los casos de DL fueron 3.6%, lo cual está de acuerdo con lo informado recientemente, de una disminución significativa de esta variante (13, 14, 40, 43-47), y contrasta con la creencia que en países en desarrollo, ésta es una de las variables predominantes (13). El trabajo de Correa y O'Connor difundió el concepto sobre el predominio de la CM y de la DL para países en desarrollo. En la literatura aparece citado este concepto en varias ocasiones (12, 14-21,29-30). Los resultados de nuestra serie son opuestos a los de Correa y O'Connor (13), Camacho (26), Daza (25) y Lozano (27), por lo cual se debe recomendar extremo rigor en la aplicación de los criterios histológicos y de inmunohistoquímica para el diagnóstico de los subtipos de la EH. Sin embargo, no hay una población específica de referencia que permita generalizar estos hallazgos; sería interesante contar con otra serie similar a ésta, de casos recientes, para comparar los resultados.

La EN es la más frecuente en todos los grupos de edad, y por lo tanto la más representativa de la EH entre nosotros. El promedio de edad fue de 33.1 años. Se presentó en cerca de 60% en el grupo de edad de 15 a 40 años y de 20% en los mayores de 55

años. La fase celular de la EN es un diagnóstico que se utiliza para aquellos casos en los que a pesar de encontrarse una buena cantidad de células lacunares en un fondo mixto con escasas células de RS típicas, no es posible detectar bandas de fibrosis (48); la EN en fase celular correspondió al 5.6% de esta serie. Algunos prefieren hacer el diagnóstico de CM en estos casos (48). Es posible que esta sea una de las razones que explican el gran número de casos de la EN a favor de una frecuencia baja de la CM en esta serie. La variante sindical recientemente descrita (49), se encontró en 8% de los casos de la EN; sin estudios de inmunohistoquímica, hubiera sido imposible confirmarla y distinguirla del linfoma no Hodgkin (49).

La variante CM fue la segunda en frecuencia en esta serie, correspondió a 11.7% de los casos. Es primordialmente una enfermedad de adultos, pues aunque se encontró en todos los grupos de edad, 53.8% ocurrió en mayores de 40 años y solamente se vieron tres casos (11.5%) en menores de 15 años. El diagnóstico se hace en presencia de abundantes células de RS y sus variantes. Si se siguen los criterios histológicos con rigor, este subtipo va a resultar uno de exclusión y de baja frecuencia.

El subtipo DL fue apenas el 3.6% de los casos. Este resultado está de acuerdo con los trabajos recientes que muestran una disminución acentuada en la frecuencia de esta variante (44-47). El 50% ocurrió en mayores de 55 años y la gran mayoría en ganglios cervicales y axilares. Mostraron reactividad con los marcadores CD 15 y CD30, y

negatividad con el marcador CD45. Actualmente se recomienda la aplicación de estudios de inmunohistoquímica y la exclusión de otras entidades, antes de hacer el diagnóstico de DL. Se cree que la desaparición virtual de este subtipo en las últimas series (44-47) se debe a los nuevos criterios para el diagnóstico de linfoma no Hodgkin (50), al acceso a anticuerpos monoclonales, a las técnicas de inmunohistoquímica y a la aplicación de criterios más rigurosos para la asignación de subtipos de EH (44). Nuestra experiencia es la misma, ya que la mayor parte de los casos con una sospecha inicial de EH de DL correspondió a linfomas anaplásicos de célula grande, linfomas T periféricos, linfomas T ricos en células B o a carcinomas metastásicos (44).

Los casos de PL constituyeron 11.3% de la serie. 90% de éstos ocurrió en menores de 42 años, 70% en menores de 30 años y 25% en menores de 10 años. En la literatura se describe predominio del sexo masculino y ocurrencia en todos los grupos de edad, pero en contraste con los presentes hallazgos, se informa un pico en la cuarta década (42, 51-53). La mayoría (91.4%) correspondió a la forma nodular. El inmunofenotipo de esta variante es típico y diferente de la EH clásica. Se caracteriza por la presencia de una variante de las células de RS, las células L&H, las cuales son positivas con el marcador B, CD20 y con el antígeno común leucocitario, CD45 y negativas para CD 15 y CD30 (54-57). La mayor parte de las células del fondo de los nodulos son linfocitos B policlonales (56). El número de linfocitos T es varia-

ble; éstos se encuentran rodeando las células L&H y son de fenotipo CD3, CD4 y CD57 (58-62). Los resultados de los estudios de inmunohistoquímica son estos mismos y también apoyan el concepto unánime que la variante nodular del PL de la EH es una entidad patológica diferente de los otros subtipos (44, 52). También se debe enfatizar la importancia de los estudios confirmatorios de inmunohistoquímica, sin los cuales el diagnóstico definitivo de esta entidad no se puede realizar. Es probable que la alta incidencia de PL en niños y la proporción de 43% de presentación cervical, sea debida a asociación con EBV como informaron O'Grady et al (63).

Se encontraron cinco casos de linfoma compuesto que ilustran la estrecha relación entre la EH y los linfomas no Hodgkin (64-65). De éstos hubo un PL con áreas de transformación a célula grande como ha sido descrito (52, 64-66). Los otros eran casos de EH de la forma clásica asociados a linfoma anaplásico de célula grande, a linfoma difuso de célula grande y a mieloma.

Los estudios de inmunohistoquímica mostraron los resultados que están descritos. La práctica rutinaria de éstos en la EH se realiza en tejido procesado en cortes de parafina ya que la interpretación de las reactividades en cortes de tejido congelado se dificulta por la falta de detalle morfológico, que se necesita para distinguir las células de RS y sus variantes (29-30). Para la forma clásica de la EH se vio en las células de RS y sus variantes expresión de CD15 y de CD30 y negatividad de CD45 en 96.4% para la EN, 92.6% para la CM y

93.5% para la DL, en un fondo de linfocitos T.

Para el PL se vio en las células L&H expresión de CD20 y de CD45 en el 100% de los casos y negatividad de CD15 y de CD30 en el 92% y 75% de los casos respectivamente.

Los estudios de inmunohistoquímica son un recurso complementario ventajoso y a veces necesario. En la EN y en la CM, si el manejo del tejido ha sido apropiado, estos estudios tienen valor confirmatorio y pueden no requerirse (66). Por otra parte, para la variante nodular de la EN, la interfolicular, de DL, y de PL es indispensable contar con ellos, para hacer el diagnóstico definitivo (44, 67).

Conclusiones

Se encontró una distribución de subtipos de la EH similar a la de países desarrollados; no se encontró el predominio de CM que había sido informado como típico para países del tercer mundo. La EH no es una, sino por lo menos tres entidades patológicas diferentes. Una es la variante de PL originada en linfocitos B, que se presentó con una frecuencia alta en niños y en ganglios linfáticos cervicales, la cual se comporta como una entidad distinta a la EH clásica. Otra es la CM estrechamente asociada a la infección por virus Epstein Barr. Y la EN probablemente asociada con un evento infeccioso no conocido. La distribución por grupos de edad tampoco mostró los resultados informados para países en desarrollo (13); se encontraron picos en adultos jóvenes, en adultos viejos y uno pequeño en la infancia. Este patrón es similar a la presentación rural en países desarrollados, intermedio entre la

urbana y la de países en desarrollo (13).

La aplicación de estudios diagnósticos de inmunohistoquímica se encontró ventajosa y confirmatoria en los casos clásicos de EH, como es la experiencia general y se demostraron como necesarios para los casos atípicos, difíciles, y en las variantes inusuales de la enfermedad clásica como la DL y para la variante PL.

Estos hallazgos son importantes porque nos permiten cuestionar el concepto tan arraigado en la literatura, que dice que en países como el nuestro esta enfermedad se comporta distinto a los países desarrollados. Esta información es de gran utilidad para los patólogos en el proceso rutinario de diagnosticar y subclasificar casos de EH y por consiguiente para el paciente por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva.

Summary

A descriptive retrospective analysis was done for 309 cases of Hodgkin disease diagnosed between January 1, 1985 through December 31, 1996 at the FSFB. Some of the cases analysed were referred from other pathology labs or patients from the National Cancer Institute. Diagnostic studies included microscopy and immunohistochemistry.

The distribution of disease was that found in industrialized countries and mixed cellularity was not predominant. The distribution by age was not that found in third world countries; peaks of distribution were found in young adults, older adults and a small peak in childhood. We found advantageous the use of immunohistochemistry for difficult cases and unusual variants

Enfermedad de Hodgkin

such as in lymphoid depletion in the variant of lymphocytic predominance. We believe this information may be very useful for pathologists and physicians in our territory who deal with such patients.

Agradecimientos

Al Dr. Francisco J. Cavanzo: por la revisión del manuscrito y sus comentarios; al Dr. Francisco Martín, quien como jefe del Departamento de Patología del INC, con su actitud visionaria y generosa, permitió la realización de este trabajo. Dr. Germán Barbosa y demás patólogos del INC por su colaboración en la remisión de los casos. A la Dra. Nhora de Merino. A los patólogos y otros médicos que remitieron material y suministraron información para el estudio; a los doctores. J.G. Restrepo, M. Duarte, C. Castro, E. Castro, S. Restrepo, M.P. Pérez, A.M. Uribe, A. Jaramillo, A. Camacho, A. Escallón, A. Forero, A.M. Tatis, A. Rojas, H. Alvarado, C. Tabares, C.I. Meló, C. Saavedra, D. Gavina, D. Vargas, E. Bonilla, E. Teusaba, F. Arboleda, F. Camacho, F.J. Henao, F. Herrera, F. Restrepo, F. A. Quintero, Gaitán, G. Bayona, G. López, G. Quintero, G. Rodríguez, I. SanJuan, J. De Francisco, J.A. Hakim, J.A. Pérez, J. Gómez, L. Gutiérrez, L. Jaramillo, J. Prieto, J. García, M. Cadena, M. Fonseca, M.E. García, M. Méndez, M. Meza, M.J. Rodríguez, M.T. Solarte, N. Eidelman, N. Téllez, P. Berman P. Franco, P. Morales, P. Ojeda, R.C. Botero, R. López, S. Onatra, T.C. Durán, Y. Chaves, R. Vega. A Adriana Plata y Sonia Arboleda por el gran esmero y dedicación en la ejecución de las pruebas de IPX. A Milcíades Ibáñez por su ayuda en el análisis estadístico.

Referencias

1. **Hodgkin T.** On some morbid appearances of the absorbent glands and the spleen. *Med Chir Trans* 1832; **17**: 68-114.
2. **Wilks S.** Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or, Hodgkin's disease), with remarks. *Guys Hosp Rep* 1865; **11**: 56-67
3. **Warnke RA, Weiss LM, Chang JK, Cleary M, Dorfman RF.** Classic Hodgkin's disease In: Rosai J, ed. Tumors of the lymph nodes and spleen. Armed Forces Institute of Pathology. Washington. 3rd ed; 1995
4. **Warnke RA, Weiss LM, Chang JK, Cleary M, Dorfman RF.** Nodular Lymphocyte predominance (L&H) Hodgkin's disease En: Rosai J. Tumors of the lymph nodes and spleen. Armed Forces Institute of Pathology. Washington. 3rd ed; 1995
5. **Kaplan HS.** Hodgkin's disease: unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer* 1980; **45**: 2439-2474.
6. **Kaplan HS.** Hodgkin's disease: "biology," treatment, prognosis. *Blood* 1981; **57**: 813-822.
7. **Rosenberg SA.** Hodgkin's disease: challenges for the future. *Cancer Res* 1989; **49**: 767-769.
8. **Said JW.** The immunohistochemistry of Hodgkin's disease. *Semin Diagn Pathol* 1992; **9**: 265-271.
9. **Guedson JL, Ternynck T, Avrameas S.** The use of avidin-biotin interaction in immunoenzymatic techniques. *J Histochem Cytochem* 1979; **27**: 1131-1139.
10. **Sheibani K.** Immunohistochemical analysis of lymphoid tissue en: Knowles DM, Neoplastic Hematopathology. 1st ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992.
11. **Burke JS.** Hodgkin's disease: Histopathology and deferential diagnosis en: Knowles DM, Neoplastic Hematopathology. 1st ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992.
12. **MacMahon B.** Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; **26**: 1189-1200.
13. **Correa P, O'Connor GT.** Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1971; **8**: 192-201.
14. **Hu E, Hufford S, Lukes R, et al.** Third world Hodgkin's disease at Los Angeles County University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol* 1988; **6**: 1285-1292.
15. **MacMahon B.** Epidemiological evidence on the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 1957; **10**: 1045-1054.
16. **Grufferman S, Delzell E.** Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984; **6**: 76-106.
17. **Gutenshon N, Cole P.** Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. *Int J Cancer* 1977; **19**: 595-604.
18. **Akazaki K, Wuakasa H.** Frequency of lymphoreticular tumors and leukemias in Japan. *JNCI* 1974; **52**: 339-343.
19. World Health Organization. Mortality from Hodgkin's disease and from leukemia and aleukemia. *WHO Epidemiol and Vital Statist Rep* 1955; **3**: 81-114.
20. **Boring CC, Squires TS, Tong T.** Cancer statistics. 1973. *K Cancer J Clin* 1993; **43**: 7
21. **Gutenshon N, Cole P.** Epidemiology of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1980; **7**: 92.
22. **Gutenshon N, Cole P.** Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981; **304**: 135.
23. **Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al.** Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995; **332**: 413.
24. **Marshall Wh, Barnard JM, Buehler SK, et al.** HLA in familial Hodgkin's disease: results and new hypothesis. *Int J Cancer* 1977; **19**: 450.
25. **Daza N, Serpa EM, Baez L.** EH en el Oriente colombiano. *Revista UIS.* 1990; **18**: 43-52.
26. **Camacho JA, Marulanda M, Gaitán J.** EH, respuesta terapéutica en 80 casos. *Acta Med Colomb* 1990; **15**(S): 238.
27. **Lozano J, Cuéllar F, Sarmiento JJ, Maya LM, Alvarez ML, Murillo ML.** Neoplasias linfoides. *Acta Med Colomb* 1994; **19**: 24-29
28. **Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P.** Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 1966; **26**: 1311.
29. **Strickler JG, Burgart LJ, Weiss LM.** Classical Hodgkin's Disease en: Weiss LM, Pathology of lymph nodes. 1st ed; New York: Churchill Livingstone. 1996.
30. **Poppema S.** Lymphocyte predominance Hodgkin's Disease en: Weiss LM, Pathology of lymph nodes. 1st ed; New York: Churchill Livingstone. 1996.
31. **Medeiros JL, Greiner TC.** Hodgkin's disease. *Cancer* 1995; **75**(1): 357-369.
32. **Berard CW, Thomas LB, Axtell LM, Kruse M, Newell G, Kagan R.** The relationship of histopathological subtype to clinical stage of Hodgkin's disease at diagnosis. *Cancer Res* 1971; **31**: 1776-1785.
33. **MacFarlane GJ, Eustifecua T, Boyle P, Grufferman S.** International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young males. *Int J Cancer* 1995; **61**: 165-9.
34. **Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, et al.** Patterns of presentation of Hodgkin's disease: implications for etiology and pathogenesis. *Cancer* 1993; **71**: 2062.
35. **Dorfman RF, Colby TV.** The pathologist role in management of patients with Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; **66**: 675-680.
36. **Devaney K, Jaffe ES.** The surgical pathology of gastrointestinal Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1991; **95**: 274.
37. **Dich NH, Goodman ZD, Klein MA.** Hepatic involvement in Hodgkin's disease: clues to histologic diagnosis. *Cancer* 1989; **64**: 2121.
38. **Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al.** Assessment of bone marrow histology in Hodgkin's disease: correlation with clinical factors. *Br J Haematol* 1982; **51**: 345.
39. **MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, et al.** Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease: a study of 1659 patients. *Cancer* 1989; **64**: 1686-1693.
40. **Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA.** Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer* 1981; **49**: 1848-1858.
41. **Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB.** Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 1966; **19**: 317-344.
42. **Lukes RJ, Butler JJ.** The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; **26**: 1063-1081.
43. **Georgii A, Fischer R, Hübner K, et al.** Classification of Hodgkin's disease biopsies by a panel of four histopathologists. Report of 1140 patients from the German National Trial. *Leuk Lymphoma* 1993; **9**: 365.

44. **Butler JJ.** The histologic diagnosis of Hodgkin's disease. *Semin Diagn Pathol* 1992; **9**:252-256.
45. **Greer JP, Kinney MC, Cousar JB, et al.** Lymphocyte depleted Hodgkin's disease: Clinicopathologic review of 25 patients. *Am J Med* 1986; **81**: 208.
46. **Kant JA, Hubbard SM, Longo DL, et al.** The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte depleted Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 284.
47. **Kinney, Greer JP, Collins RD.** Assessment of lymphocyte depleted Hodgkin's disease, reticular variant by monoclonal antibodies reactive in paraffin sections, abstracted. *Mod Pathol* 1991; **4**: 75A.
48. **Lukes RJ.** Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; **31**: 1755-1767.
49. **Ben-Yehuda-Salz D, Ben-Yehuda A, Polliak A, et al.** Syncytial variant of nodular sclerosing Hodgkin's disease: a new clinicopathological entity. *Cancer* 1990; **65**: 1167
50. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chang JKC, et al.** A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; **84**: 1361-1392.
51. **Poppema S, Kaiserling E, Lennert K.** Epidemiology of nodular paraganuloma (Hodgkin's disease with lymphocytic predominance, nodular) *J Cancer Res Clin Oncol* 1979; **95**:57-63.
52. **Poppema S.** Lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Semin Diagn Pathol* 1992; **9**:257-264.
53. **Kaplan HS.** "Hodgkin's disease." 2nd ed. Cambridge MA: Harvard University Press, 1980.
54. **Pinkus GS, Said JW.** Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular - further evidence for a B cell derivation. L&H variants of Reed Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol* 1988; **133**: 211-217.
55. **Chittal SM, Alard C, Rossi JF, et al.** Further phenotypic evidence that nodular, lymphocyte predominant Hodgkin's disease is a large B cell Lymphoma in evolution. *Am J Surg Pathol* 1990; **14**: 1024-1035.
56. **Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al.** The expression of Hodgkin's disease associated antigen Ki 1 in reactive neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; **66**:848-858.
57. **Pinkus GS, Said JW.** Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular A distinct entity? Unique staining profile for L&H variants of Reed Sternberg cells defined by monoclonal antibodies to leucocyte common antigen, granulocyte specific antigen, and B cell specific antigen. *Am J Pathol* 1985; **118**: 1-6.
58. **Pinkus GS, Barbuto D, Said JW, Churchill WH.** Lymphocyte subpopulations of lymph nodes and spleens in Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; **42**:1270.
59. **Abdulaziz Z, Mason DY, Stein Y, et al.** An immunohistological study of the cellular constituents of Hodgkin's disease using a monoclonal antibody panel. *Histopathology* 1984; **8**: 1.
60. **Valente G, Ferrara P, Stramignoni A.** Lymphocyte populations of nonsclerodular Hodgkin's disease subtypes in different stages of lymphocyte depletion: an immunophenotypic and quantitative study. *Virchows Arch [B]* 1990; **58**: 289.
61. **Romagnani S, Del Prete GF, Maggi E, et al.** Displacement of T lymphocytes with the helper/inducer phenotype from peripheral blood to lymphoid organs in untreated patients with Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* 1983; **31**: 305.
62. **Poppema S, Visser L.** Absence of HLC class I expression by Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol* 1994; **145**: 37.
63. **O'Grady, Stewart S, Elton RA, Krajewski AS.** Epstein Barr virus in Hodgkin's disease and site of origin of tumour. *Lancet* 1994; **343**: 265-266 .
64. **Miettinen M, Fransilla KO, Saxen E.** Hodgkin's disease. Lymphocyte predominance, nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983; **54**: 2293-2300.
65. **Jaffe ES, Zarate-Osorno A, Medeiros J.** The interrelationship of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas-Lessons learned from composite and sequential malignancies. *Diagn Pathol* 1992; **9**: 297-303.
66. **Harris NL.** The relationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 1992; **9**(4): 304-310.
67. **Banks PM.** The pathology of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990; **17**: 683.
68. **Blaustein JC, Lewkon L.** Recurrent "syncytial variant" of Hodgkin's disease: and immunohistologic diagnosis. *Hum Pathol* 1987; **18**: 746-55.