

Enfermedad de Hodgkin: Conceptos Contemporáneos de una Enfermedad Clásica

Por Olivia Méndez Quintero

Resumen analítico

Los linfomas de Hodgkin son neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células nativas de los tejidos linfoides y que se distinguen por la presencia de células de Reed-Sternberg. La enfermedad de Hodgkin es una de las neoplasias malignas hematológicas con mayor incidencia y de la cual existen varios subtipos. La descripción y caracterización de diferentes subtipos de enfermedad de Hodgkin ha permitido identificar varios mecanismos patogénicos que constituyen blancos potenciales para el desarrollo de medidas terapéuticas. Aunque en la actualidad la enfermedad de Hodgkin es altamente curable mediante el uso de quimioterapia y radioterapia, existe una pequeña fracción de casos refractarios a tratamiento convencional. La caracterización genética, molecular y celular de la enfermedad ha permitido el desarrollo de terapias de rescate para los casos refractarios y se espera que en el futuro, la enfermedad de Hodgkin sea uno de los primeros eslabones de victoria en la lucha contra el cáncer.

Índice	
Resumen analítico	2
Índice	3
Introducción	5
I. Epidemiología	5
II. Etiología y patogénesis	6
A. Agentes virales	6
B. Alteraciones genéticas y moleculares	7
1. Etiopatogenia de la enfermedad de Hodgkin clásica	8
2. Etiopatogenia de la enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico	10
III. Morfología	10
A. Células tumorales de Hodgkin y Reed-Sternberg	11
B. Variedades histológicas	12
1. Enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico	12
2. Enfermedad de Hodgkin clásica	12
i. Esclerosis nodular	13
ii. Celularidad mixta	13
iii. Depleción linfocítica	14
iv. Clásica rica en linfocitos	14
IV. Presentación clínica	15
A. Historia clínica y exploración física	15
B. Alteraciones de laboratorio	15
V. Diagnóstico	15
A. Elementos esenciales de diagnóstico	15
B. Elementos complementarios de diagnóstico	16
VI. Estadificación	17
VII. Tratamiento	18
A. Elementos terapéuticos esenciales	18
B. Complicaciones del tratamiento y terapia de “rescate”	19
VIII. Conclusiones	19
Fuentes citadas	20
Glosario	24

Anexos

Tabla 1

Tabla 2

Tabla 3

Tabla 4

Figura 1

Figura 2

26

Enfermedad de Hodgkin: Conceptos Contemporáneos de una Enfermedad Clásica

Introducción

Los linfomas son neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células nativas, de los tejidos linfoides, es decir, linfocitos, histiocitos, y sus precursores y derivados. Aunque es usado ampliamente en el ámbito clínico y de investigación, el término linfoma no es correcto en el sentido estricto, puesto que los linfomas son letales, a menos que sean controlados o erradicados mediante terapia. No existen los linfomas benignos; en cambio, si se aplicara la nomenclatura correcta para designar las neoplasias malignas del tejido linfoide, se usaría el término linfosarcoma. Los linfomas pueden ser clasificados en dos grandes categorías: 1) Linfomas de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin) y 2) Linfomas No Hodgkin. Aunque ambos tienen su origen en tejidos linfoides, la enfermedad de Hodgkin se distingue por la presencia de una característica morfológica común en todos sus subtipos: la célula de Reed-Sternberg. Así pues, se deben discutir por separado los linfomas de Hodgkin y los No Hodgkin. Desde 1994, con base en información histológica, genotípica y clínica, la “Revised European-American Lymphoma Classification” subdivide la enfermedad de Hodgkin en dos tipos: Enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico y Enfermedad de Hodgkin clásica. La enfermedad de Hodgkin clásica se subdivide, a su vez, en cuatro variantes: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y difusa rica en linfocitos (Pileri, et al).

I. Epidemiología

De acuerdo con Pileri et al, la enfermedad de Hodgkin constituye el 1% de las neoplasias *de novo* que ocurren cada año en todo el mundo y la tercera parte de todos los linfomas diagnosticados (Pileri et al). La incidencia de la enfermedad de Hodgkin en los países occidentales es de 1 a 3 casos por 100,000 habitantes por año. La enfermedad de Hodgkin muestra un ligero predominio en varones (60%); dicho predominio es más acusado en la infancia y casi inexistente en adultos jóvenes, etapa en la que las mujeres enferman tanto como los varones (Fauci, 1985). Clásicamente, se ha descrito que la incidencia de la enfermedad de Hodgkin tiene una distribución bimodal, según la edad, con un pico entre los 15 y los 34 años y otro después de los 60 años. Sin embargo, desde 1978 hasta la fecha, observaciones realizadas en Europa y Estados Unidos han determinado una baja significativa de la incidencia en todos los grupos de edad por arriba de los 40 años de edad, con un aumento de la incidencia en adolescentes y adultos jóvenes, especialmente para la variante de esclerosis nodular (Hjalgrim et al). Por un lado, se cree que el patrón bimodal que muestra la incidencia de la enfermedad de Hodgkin se debe a que existen diferentes factores patogénicos entre los diversos grupos de edad. Por

otro, se especula que la variación en la incidencia puede ser resultado de los avances en el diagnóstico de la enfermedad (Roskrow et al, 2925). La mortalidad debida a la enfermedad de Hodgkin disminuyó de 1.8/100,000 en los años cincuenta a 0.47/100000 en los noventa. Actualmente, el 6% de las muertes debidas a linfomas se deben a la enfermedad de Hodgkin y se estima una sobrevida a 5 años del 81% (Connors et al, 179).

II. Etiología y patogénesis

La etiología de la enfermedad de Hodgkin es un tema que ha originado controversias durante mucho tiempo. Los avances en el área de biología molecular han permitido caracterizar la enfermedad desde el punto de vista etiopatogénico y morfológico y han permitido identificar potenciales blancos terapéuticos. En general, se puede considerar a la enfermedad de Hodgkin como una entidad multifactorial, pues se ha podido demostrar su relación estrecha con factores ambientales y genéticos muy específicos.

II. A. Agentes virales

La intervención de un factor etiológico viral en la enfermedad de Hodgkin parece muy verosímil. Por una parte, la etiología vírica de neoplasias linfoides en animales está bien establecida. Por otra, los individuos que han padecido mononucleosis infecciosa (causada por el virus Epstein-Barr) presentan un riesgo de contraer la enfermedad tres veces mayor al del resto de la población. Se han descrito “pequeñas epidemias” de enfermedad de Hodgkin, con largos intervalos entre la presentación de los distintos casos en individuos de determinadas poblaciones, como escuelas, lo que sugieren un factor transmisible en el origen de esta entidad nosológica. Mediante análisis con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH), ha sido posible demostrar, la integración del genoma del virus de Epstein-Barr (EBV) en las células tumorales de la enfermedad de Hodgkin, aunque esta integración es variable. De acuerdo con Pileri et al, el EBV puede ser identificado en 20% a 40% por ciento de los casos de enfermedad de Hodgkin de las variedades con esclerosis nodular y depleción linfocítica y en el 50% a 75% de los casos de la variedad con celularidad mixta (Pileri et al).

Pileri et al también mencionan que la positividad de las células tumorales del linfoma de Hodgkin para el EBV depende, también, de la prevalencia de infección por el EBV. En zonas endémicas, como Sudamérica, Kenia y algunas partes de Asia, la asociación de la enfermedad de Hodgkin con la presencia del EBV, especialmente la cepa 2, llega a ser de 90 a 100% (Pileri et al) La

presencia del EBV se detecta a través de la identificación de la expresión de los receptores LMP-1 o EBER1/2 en la superficie de las células tumorales del linfoma de Hodgkin. Dicha expresión es una característica de la infección por el EBV. Sin embargo, la falta de expresión del antígeno nuclear 2 en las células tumorales, la cual ocurre normalmente en infecciones activas, sugiere que el virus se encuentra en estado latente. La falta de expresión de este antígeno, así como el hecho de que la enfermedad de Hodgkin produce una inducción inmune anómala, como se explica adelante, evita que se generen linfocitos citotóxicos que eliminen efectivamente las células tumorales (Roskrow et al, 2926)

El papel de otros virus en la etiología de la enfermedad de Hodgkin, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es menos claro. El VIH puede estar asociado con la enfermedad de Hodgkin y así explicar el aumento de la incidencia de la misma en pacientes jóvenes durante los últimos años. En un estudio en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), Frisch et al describieron que la inmunosupresión causada por la infección por VIH es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Hodgkin, particularmente de las variedades con celularidad mixta y depleción linfocítica. La asociación encontrada por estos autores es tan contundente, que sugieren que se incluya al linfoma de Hodgkin como enfermedad asociada diagnóstica de SIDA (Frisch et al). A pesar de estas evidencias, no se conoce un mecanismo celular o molecular que pueda explicar la asociación entre el VIH y la enfermedad de Hodgkin.

II. B. Alteraciones genéticas y moleculares

Un factor central en la patogenia de la enfermedad de Hodgkin, según Küppers et al, es la probable alteración de un gen maestro que regule la identidad del linaje celular (15). Se piensa que alteraciones en el gen codificador de Notch-1, un factor de diferenciación T/B, pueden ser responsables de que las células tumorales de la enfermedad de Hodgkin, también conocidas como células de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), manifiesten un fenotipo celular que no guarda relación con su linaje hematopoyético. Tal hecho fue un factor de confusión en el pasado, cuando se trató de determinar el origen clonal de las células HRS. Debido a la alteración en su programa de expresión génica, las células HRS pueden sobrevivir sin la necesidad de expresar los receptores típicos de células B, necesarios para cumplir sus funciones. Las células HRS pueden manifestar receptores de células T, pero la gran mayoría de las veces presentan una expresión aberrante de los genes de células B. (Küppers et al, 16)

Las células HRS evaden la acción del sistema inmune gracias a la expresión aberrante de sus antígenos de superficie y mediante regulación a la baja de moléculas HLA I (Roskrow et al, 2931). Gran atención se ha dado a la oncogenicidad que puede representar la infección por el EBV, dada su importante asociación epidemiológica. Al respecto, se ha demostrado que en muchos casos de enfermedad de Hodgkin, las células HRS presentan mutaciones en la región 3' del oncogén LMP1, las cuales pueden reducir la antigenicidad de la proteína LMP1 a través de la creación de epítomos no reconocibles por los linfocitos citotóxicos específicos para las células que expresan el LMP1 normal. Aunque no ha sido identificada una predisposición genética para el desarrollo de enfermedad de Hodgkin que radique en el sistema HLA, se ha descrito una mayor frecuencia de la enfermedad entre los individuos con haplotipos HLA-A1, HLA-B5 y, sobre todo, HLA B18 positivos. Por otro lado, los genes Oct-2, Bob-1 y Pu-1 participan en la producción normal de Ig y se ha demostrado que dichos genes presentan una regulación a la baja en células HRS.

El medio de células no neoplásicas que acompaña a las células HRS y que representa más del 97% de la población celular en la enfermedad de Hodgkin es sustentado por un medio parácrino y/o autócrino rico en citocinas, principalmente interleucina (IL) 2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento de transformación β , (TGF β), factor de necrosis tumoral α , (TNF α) y quimiocina asociada a activación y al timo. Estas sustancias son responsables de la sintomatología característica de la enfermedad de Hodgkin, principalmente la fiebre y la pérdida de peso y confieren a las células tumorales la capacidad de evadir la inmunosupervisión. Además, el factor de crecimiento hepático afecta la adhesión, proliferación y supervivencia de las células HRS (Pileri et al). Por otro lado, a través de estudios con microarreglos génicos, se ha determinado que la IL-13, así como su receptor E4BP4/IL13 se sobre expresan en las células HRS. La IL-13 coadyuva en la diferenciación de los linfocitos T normales. Al respecto, Staudt piensa que la IL-13 estimula el desarrollo mantenido de la respuesta inflamatoria, además de tener un efecto autócrino. (210)

II. B. 1. Etiopatogenia de la enfermedad de Hodgkin clásica

A pesar de que la mayoría de las células neoplásicas en la enfermedad de Hodgkin son del linaje B, las distintas variantes de la enfermedad de Hodgkin representan entidades con etiologías celulares y moleculares distintas. (Staudt, 208) Las células tumorales de la forma clásica de enfermedad de Hodgkin se originan de células B pre-apoptóticas de centros germinales. En dichas células se han

descrito mutaciones que ocasionan que los arreglos en el gen variable de la Ig sean no funcionales. Debido a que las células que presentan dichas mutaciones, normalmente, activan mecanismos de muerte celular programada, se cree que las células HRS presentan una alteración adicional que evita la activación de estos mecanismos (Küppers et al, 14). Al respecto, se ha determinado que el factor nuclear κ B (NF- κ B) es muy activo en células HRS. El NF- κ B es un mensajero intracelular central en la proliferación celular y los cambios asociados a fenómenos inflamatorios y la inactivación del NF- κ B origina apoptosis. Se ha demostrado que la sobre expresión del NF- κ B puede deberse a mutaciones del gen del inhibidor del NF- κ B, I κ B β . A pesar de que la IL-13 normalmente inhibe al NF- κ B, las mutaciones del I κ B α pueden conferir resistencia a esta acción. Así mismo, se cree que la proteína LMP-1 del EBV puede activar el NF- κ B, al acelerar la degradación del I κ B α .

Las alteraciones moleculares presentes en la enfermedad de Hodgkin tienen también un reflejo citogenético. Las células HRS se caracterizan por anomalías cromosómicas no balanceadas específicas en 2p 9p y 13q. De hecho, Joos et al describieron cuatro patrones de alteraciones citogenéticas, cada uno de los cuales se correlaciona con una variante distinta de la enfermedad de Hodgkin clásica (1381). Así, la variante con esclerosis nodular, por ejemplo, muestra una alta frecuencia de amplificaciones en 2p. Específicamente, la región 2p15-16 contiene al oncogén REL. Dicho oncogén codifica para una subunidad de los factores de transcripción del NF- κ B. La amplificación genómica del oncogén REL, así como las mutaciones del I κ B β , pueden representar una dosis genética que resulte en proliferación e inmortalidad celular. Por otro lado, la variedad con celularidad mixta manifiesta amplificaciones en 17p, sobre todo en pacientes jóvenes. Tales características citogenéticas pueden ser un reflejo de la diferencia etiológica de la enfermedad de Hodgkin en distintos grupos de edades.

Con respecto a la inmortalidad celular, Norrback et al demostraron que un 80% a 90% de las células HRS tienen gran actividad de telomerasa (567). La telomerasa es un complejo intracelular que compensa la pérdida de terminales teloméricas durante la replicación del DNA. Las terminales teloméricas son repeticiones de DNA y proteínas asociadas que regulan la integridad y localización cromosómica y la expresión génica y que se pierden progresivamente como evento normal durante el periodo de vida de una célula. Ante un acortamiento crítico de los telómeros, las células activan mecanismos de muerte celular programada. La actividad de telomerasa puede compensar la pérdida de telómeros, por lo que su actividad es un requisito para un periodo de vida infinito. Aunque pueden existir otros mecanismos para el mantenimiento de las unidades teloméricas, se cree que las células

HRS retienen la capacidad de expresar actividad de telomerasa, presente en células progenitoras de médula ósea y linfocitos (Figura 1)

II. B. 2. Etiopatogenia de la enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico

En el la variedad con predominio linfocítico, las células tumorales se originan de células B mutantes seleccionadas por antígeno(Küppers et al, 15). Se ha comprobado que las células tumorales de la enfermedad de Hodgkin de la variedad de predominio linfocítico pueden evitar la muerte celular programada debido a que presentan una disminución en la expresión de caspasa-3/ CPP32. De acuerdo con Izban et al, la caspasa-3/ CPP32 es miembro de la familia ICE/ Ced-3 de proteasas de cisteína, de las que existen al menos trece moléculas caracterizadas, y que participan en la activación, inducción y ejecución de varias fases de la apoptosis (1440). La ausencia de caspasa-3 resulta en resistencia de las células tumorales en la enfermedad de Hodgkin al ingreso a la vía apoptótica. La variante con predominio linfocítico también presenta alteraciones citogenéticas características, entre ellas, las deleciones en 11q y 17p y las amplificaciones en 1q,3p,5q y Xq son las más comunes (Joos et al, 1381)

III. Morfología

La enfermedad de Hodgkin se caracteriza por presentar sólo una pequeña fracción (<3%) de células neoplásicas en un contexto de células inflamatorias no neoplásicas. Aunque las células HRS se caracterizan por presentar un elevado índice de proliferación celular, se cree que pueden presentar anomalías que eviten un desarrollo adecuado de la citocinesis y provoquen la activación concomitante de mecanismos de muerte celular programada, depletando la proporción total de células neoplásicas y dando origen a la morfología característica de las células HRS (Pileri et al).

Las células tumorales de la enfermedad de Hodgkin pueden tener dos formas predominantes, la célula clásica binucleada o multinucleada de Reed-Sternberg y la forma mononuclear, también llamada célula de Hodgkin. La distribución de las células de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) es la base a partir de la cual se clasifican los subtipos de enfermedad de Hodgkin. La segunda característica citológica que contribuye a caracterizar esta entidad es el tipo e intensidad de la respuesta inflamatoria, que puede ser muy marcada o estar prácticamente ausente (Flores, 141). Con respecto a su fenotipo molecular, a pesar de haber sido uno de los primeros linfomas descritos, la enfermedad de Hodgkin ha sido uno de los más difíciles de abordar desde este punto de vista, debido a que el fenotipo de las células HRS no se parece al fenotipo de ningún otro precursor hematopoyético, excepto en la variedad con predominio linfocítico. Por ejemplo, los marcadores normales de células B son los antígenos

CD19, CD20 y CD22, pero estos no se suelen expresarse en las células HRS. En cambio, es común que se expresen antígenos superficiales característicos de células T, células dendríticas, monocitos o macrófagos, tales como TARC CD15, CD83, fascina o restina (Küppers et al, 16).

En los últimos años se ha logrado caracterizar molecularmente las células HRS mediante micromanipulación y PCR de DNA y RNA. La clasificación de las variedades de la enfermedad de Hodgkin depende, en gran medida, de su fenotipo celular. Así, las células HRS de la enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico se caracterizan por un fenotipo BCL6⁺, BOB⁺, Oct2, CD138⁻, mientras que las células HRS de la enfermedad de Hodgkin clásica se caracterizan por el fenotipo BCL6^{-/+}, BOB1⁻, Oct2⁻, CD138⁺ (Küppers et al, 16). Además, en la variante clásica, el 80% de las células HRS expresan el receptor CD15.

III. A. Células tumorales de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS)

Las células de HRS miden entre 15 y 45 μ m de diámetro. Con abundante citoplasma eosinofílico, a la microscopía de luz contienen dos o más núcleos o lóbulos nucleares. Su membrana nuclear suele teñirse intensamente y el arreglo en red de la cromatina origina un halo claro peculiar alrededor de los prominentes nucleolos. A partir de estudios para rearrreglos de genes de inmunoglobulina (Ig) mediante PCR de célula única, se ha podido determinar que las células tumorales en la enfermedad de Hodgkin pertenecen a la misma población clonal de células B en el 98% de los casos y de células T en tan sólo el 2% (Pileri et al). La determinación del origen de las células neoplásicas a partir del linaje de células B o T depende de la demostración de rearrreglos en los genes del gen variable de la Ig o el receptor de célula T ? (TCR?) respectivamente. Pueden existir tantos subtipos de células de HRS como variedades histológicas de enfermedad de Hodgkin. La expresión de IL-2 se relaciona con un mal pronóstico en la enfermedad de Hodgkin pediátrica y la del antígeno CD30 correlaciona con la actividad de la enfermedad. Según Pileri et al, la inmunofenotipación no es criterio definitivo para sugerir procedencia de linfocitos B o T, sin embargo se acepta el origen de un precursor linfoide. Los tumores con células CD15⁻ y CD45⁺ tienden a tener más recidivas (Figura 2).

III. B. Variedades histológicas

III. B. 1. Enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico

La variante de enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico representa del 5% al 10% de los casos de enfermedad de Hodgkin y tiene una distribución unimodal en el tiempo y es más común en

varones adultos menores de 35 años (Schwartz, 1147). Esta variante afecta ganglios periféricos (cervicales, axilares o inguinales) y suele respetar el mediastino. Su curso es benigno y crónico, normalmente confinado al estadio I, Tiene un pronóstico excelente. Histológicamente, casi siempre tiene un patrón nodular. La arquitectura del ganglio linfático está parcial o completamente destruida. La célula de HRS de este subtipo de enfermedad de Hodgkin es grande, con un núcleo frecuentemente lobulado y de gran tamaño, en forma de “palomita de maíz”. La proporción núcleo-citoplasma es amplia y la cromatina nuclear es fina y los nucleolos son poco prominentes. La célula HRS típica representa la menor parte de las células neoplásicas. Los marcadores inmunológicos demostrables incluyen los antígenos CD19⁺, CD20⁺, CD74⁺, CD75⁺, cadena J de inmunoglobulina (todos los anteriores típicos de células B), CD45⁺, CD30⁺, receptor para IL-2, antígeno de membrana epitelial^{+/-} y CD15⁻ (Pileri et al).

Además, se puede encontrar expresión de los factores de transcripción Oct2 y BOB1 que juegan un papel básico en la síntesis de inmunoglobulinas, lo cual establece una diferencia importante con las células HRS del linfoma de Hodgkin clásico. Por último, el empleo de Southern blot, PCR, inmunohistoquímica para la proteína latente de membrana (LMP-1) e hibridación *in situ* no ha podido demostrar una asociación con el EBV. Esta variante suele confundirse con linfomas no Hodgkin de células B de bajo grado o con un tipo de hiperplasia linfoide reactiva denominada transformación progresiva de centros germinales.

III. B. 2. Enfermedad de Hodgkin clásica

La enfermedad de Hodgkin clásica suele afectar los ganglios latero cervicales y la mayoría presenta masas mediastínicas. La afección extraganglionar es rara. El 50% de estos pacientes se encuentran en etapa I o II al momento del diagnóstico y el 25% presenta síntomas sistémicos. En general, los subtipos de la variedad clásica del linfoma de Hodgkin se caracterizan por presentar el antígeno CD30, una glicoproteína de 120 kDa con tres dominios membranales que se expresa en células activadas y que es miembro del receptor de la superfamilia del TNF. Los valores de su cuantificación se correlacionan con el tamaño y difusión del tumor y se utilizan clínicamente para establecer un pronóstico. Además el perfil inmunológico incluye los antígenos CD15⁺ (característico de la línea mieloide) y receptor de IL-2⁺. Los pacientes con VIH tienen más riesgo de desarrollar enfermedad de Hodgkin especialmente de la variedad de celularidad mixta y depleción linfocítica; se caracteriza por afección subdiafragmática y extraganglionar de inicio y menor compromiso mediastínico (Pileri et al).

III. B. 3. i. Esclerosis nodular

De acuerdo con Lee et al, la variante con esclerosis nodular es la forma más común de enfermedad de Hodgkin; representa del 60% al 80% de todos los casos. Es más común en jóvenes adultos y es la única variante en la que el sexo femenino es más afectado (2558). Esta forma de enfermedad de Hodgkin se presenta clásicamente en las etapas I o II con afección de ganglios cervicales inferiores, supraclaviculares y mediastínicos (Cotran et al, Lymphoma). Su pronóstico es excelente, con una probabilidad de *cura* del 80 a 90%. Morfológicamente, se puede apreciar un crecimiento linfoide con patrón nodular, producido por la acumulación de las células neoplásicas, con formación de bandas birrefringentes de colágena a su alrededor, que dividen al ganglio en nódulos circunscritos. La cápsula del ganglio linfático se encuentra engrosada y las bandas que se dirigen hacia el parénquima parecen originarse de ella. Existen amplias variaciones en el grado de esclerosis y del fondo celular. Microscópicamente, la variante con esclerosis nodular se caracteriza por la tríada de esclerosis, células HRS y variantes lacunares de la célula RS. Las células lacunares presentan un núcleo multilobulado, con nucleolos de tamaño moderado rodeados por un espacio claro (efecto lacunar). Esta variante puede confundirse con el linfoma anaplásico de células grandes (linfoma no-Hodgkin), tumores de células germinales, timoma y carcinoma metastático (Braziel, 250)

III. B. 2. ii. Celularidad mixta

La variante con celularidad mixta es la segunda variante más común de la enfermedad de Hodgkin; representa del 20% al 30% de los casos. Principalmente ocurre en varones, presentándose como una linfadenopatía generalizada o como enfermedad en sitios extraganglionares; suele presentarse con síntomas sistémicos asociados. Se suele diagnosticar en un estadio más avanzado (usualmente III o IV) y tiene peor pronóstico que la variedad con esclerosis nodular. Los ganglios linfáticos usualmente contienen una gran cantidad de células de HRS sobre un fondo de células inflamatorias, en el que se pueden distinguir linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas e histiocitos. A bajo aumento se identifica un área que semeja el centro de un ganglio linfático con patrón de esclerosis nodular, aunque no suelen apreciarse bandas fibrosas. En ocasiones puede existir fibrosis reticular fina. Las células típicas son las células mononucleares de Hodgkin, que recuerdan a la célula de Reed-Sternberg diagnóstica, pero con un solo núcleo redondo u oval. En esta variedad se puede encontrar el mayor número de células tumorales diagnósticas. La presencia del virus Epstein Barr es demostrable en 40% a 70% de los casos. También se asocia a infección por VIH.

III. B. 2. iii. Depleción linfocítica

La variedad con depleción linfocítica representa el 5% de los casos de enfermedad de Hodgkin. Se diagnostica en personas de edad avanzada y se encuentra más en países en vías de desarrollo. Se caracteriza por producir síntomas sistémicos y afección ganglionar retroperitoneal en la mayoría de los casos. El 50% de los pacientes tiene afección de la médula ósea. Al diagnosticarse, la mayoría se encuentra en etapa avanzada. El cuadro clínico de la variedad con depleción linfocítica es agresivo y tiene el peor pronóstico de todas las variantes de enfermedad de Hodgkin. Aun así, la enfermedad avanzada probablemente es tan curable con quimioterapia como los otros tipos histológicos de enfermedad de Hodgkin. Anteriormente muchos casos eran mal diagnosticados como variante de depleción linfocítica y ahora son catalogados como linfoma no-Hodgkin (linfomas de células T periféricas o linfomas de células grandes anaplásicas). Al igual que en la variedad con celularidad mixta, existe una relación de esta variante con la infección por VIH. En la variante con depleción linfocítica, se encuentran escasas células de HRS altamente pleomórficas, por lo que también se conoce este subtipo como sarcomatoso; Al microscopio, se observa un predominio de histiocitos y linfocitos, con un número variable de eosinófilos y células HRS. La reacción del hospedero es pobre con respecto al número de células gigantes malignas, haciendo difícil el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. Los linfocitos son aberrantes y usualmente sarcomatosos. Usualmente hay una gran cantidad de células de HRS, las cuales pueden ser pleomórficas. El fondo celular es disperso y puede haber fibrosis difusa y necrosis. Existen dos subtipos del linfoma de Hodgkin de la variedad de depleción linfocítica: reticular y fibrosis difusa. El subtipo reticular se compone de capas de células neoplásicas en diferenciación y semeja un linfoma no-Hodgkin de células grandes y transformadas. El subtipo de fibrosis difusa tiene pocas células HRS, rodeadas de linfocitos y fibrosis desorganizada; cuando se ve a través de la luz polarizada, no es birrefringente, a diferencia de las bandas fibrosas de la esclerosis nodular.

III. B. 2. iv. Clásica rica en linfocitos

La presentación clínica de la variante de la enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos es similar a la de predominio linfocítico, pero difieren en la frecuencia y pronóstico de recidivas. Esta variedad suele presentarse en una etapa avanzada y con menos afección mediastínica que los pacientes con las variedades de esclerosis nodular o celularidad mixta. Histológicamente, la variante de enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos se asemeja, en términos de crecimiento nodular y abundancia de linfocitos, a la variedad con predominio linfocítico nodular y, en términos de inmunofenotipo de las células tumorales, a la enfermedad de Hodgkin clásica. Esta variante se

caracteriza por centros germinales atróficos periféricos que contienen células B (IgM⁺ y IgD⁺) (Anagnostopolous et al, 1890)

IV. Presentación clínica

IV. A. Historia clínica y exploración física

La enfermedad de Hodgkin se presenta, en forma inicial, casi siempre como una linfadenopatía insidiosa cervical y supraclavicular (aunque puede involucrar cualquier cadena ganglionar) en la que los ganglios son móviles, suaves e indoloros. En 2% a 5% de los pacientes la adenopatía se vuelve dolorosa tras la ingesta de alcohol (Lee, 2567). La enfermedad de Hodgkin suele ser descubierta en estudios imagenológicos de rutina. La mayoría de los pacientes no tiene síntomas agregados cuando acuden al médico, sin embargo, un 25% a 30% de los pacientes son sintomáticos. Según Hudson, el síntoma más frecuente de la enfermedad de Hodgkin es la fiebre, sobre todo en pacientes mayores. (326). Ésta puede durar varias semanas e ir seguida de intervalos apiréticos (fiebre de Pel-Ebstein). Adicionalmente, se encuentran síntomas como prurito (10% de los casos); tos, dolor torácico, disnea (por compresión traqueal, especialmente en los niños) y osteoartropatía hipertrófica, debido al compromiso mediastínico, pulmonar, pericárdico o pleural.

IV. B. Alteraciones de laboratorio

La enfermedad de Hodgkin produce anomalías de laboratorio inespecíficas como leucocitosis neutrofilica, linfopenia, eosinofilia, monocitosis y velocidad de sedimentación globular aumentada. Hay anemia por movilización anómala de las reservas de hierro en las etapas avanzadas o anemia hemolítica con Coombs positivo. (Rubio-Nazabal et al). Además se pueden detectar otras anomalías del sistema inmune, como retardo en las pruebas de hipersensibilidad cutánea, aumento de inmunoglobulinas y complejos inmunes circulantes y disminución de la citotoxicidad mediada por células *natural killer* (NK). En raras ocasiones puede haber púrpura trombocitopénica idiopática (De Vita *et al*, 1994)

V. Diagnóstico

V. A. Elementos esenciales de diagnóstico

El abordaje diagnóstico actual de la enfermedad de Hodgkin está encaminado a clasificar histopatológicamente y estadificar el tumor, pues ambos determinan el tipo de tratamiento. El abordaje diagnóstico debe incluir una historia clínica completa, con especial atención al sexo, edad, pérdida de peso inexplicable y fiebre; exploración física (Eyre, 2576), velocidad de sedimentación globular (ESR),

citometría hemática, química sanguínea (calcio sérico, albúmina y LDH), pruebas de función hepática (Hasenclever y Volker, 1510), y tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis (Hopper, 20). Sin embargo, el aspecto más importante del abordaje diagnóstico es la realización de una biopsia de la lesión tumoral y análisis realizado por un hematopatólogo experto. La biopsia de médula ósea está indicada en los casos en los que se presentan síntomas sistémicos o en estadio III (Aisenberg, 762). El análisis histológico debe incluir la identificación de marcadores de superficie típicos de la enfermedad de Hodgkin, principalmente CD30 y CD15. El antígeno CD30 está presente en más del 98% de las células HRS. Este receptor produce patrones membranales y puntiformes en el aparato de Golgi exclusivos de células linfoides y difuso (en muchos tipos de células malignas como carcinoma o melanoma), con el uso de inmunohistoquímica. Por ello siempre se deben utilizar otros marcadores celulares como citoqueratinas, antígenos asociados a melanoma, antígeno carcinoembriónico y fosfatasa alcalina placentaria.

V. B. Elementos complementarios de diagnóstico

En el pasado, la laparotomía exploradora permitió entender el comportamiento del tumor; hoy, sólo se indica si permite un tratamiento más efectivo, a través de una estadificación más precisa, con base en estudios previos o si reduce significativamente la mortalidad asociada a tratamiento (Aisenberg, 766). Además, se puede considerar la exploración o remoción del bazo o biopsia en cuña del hígado. Debido a la gran sensibilidad en los ganglios paraaórticos y pélvicos, la linfangiografía pedia bilateral está indicada en pacientes en los que la TAC es negativa, particularmente en los casos que se presentan con masas inguinales y son considerados para radioterapia (Libson et al, 757). Algunos autores apoyan el uso de técnicas ultrasonográficas (Munker et al, 14060). La gamagrafía con galio-67 puede ser utilizada para dar seguimiento de la lesión, después del tratamiento, principalmente en el mediastino, pues evalúa la actividad de cicatrización. Por otro lado, la resonancia magnética nuclear (RMN) permite delimitar la extensión de las lesiones, en relación con el mediastino, la columna vertebral y la médula ósea. Además de la historia, la exploración y los resultados de laboratorio, la detección de recurrencia depende de estudios de imagen con TAC, MRI y gamagrafía. (Schöeder et al) (Feigin, Novocsatra Laboratories, Figura 3)

Nuevas técnicas de imagen, como la imagenología metabólica con 18F-FDG y tomografía por emisión de positrones (PET) es útil en la estadificación, pronóstico y el monitoreo de la enfermedad de Hodgkin. El metabolismo oxidativo en el ciclo de Krebs está abolido en las células tumorales, por lo que dependen de la energía generada en la vía glucolítica. Así, consumen 19 veces más glucosa por

mol de ATP producido. La PET con 18F-FDG permite una diferenciación muy precisa del tejido maligno y el normal. Por un lado, un resultado positivo en la PET ha permitido determinar con mejor detalle el estadio de los pacientes y así modificar la conducta terapéutica. Por otro lado, un resultado negativo se asocia a un periodo de supervivencia libre de progresión más prolongado que si el resultado es positivo. Además, el PET tiene una gran sensibilidad y valor predictivo positivo a 18 meses después del inicio de la terapia (Kostakoglu et al).

VI. Estadificación

Para poder estadificar a un paciente eficientemente, se deben conocer los patrones normales de presentación, desarrollo y diseminación de la enfermedad de Hodgkin. Al principio, la linfadenopatía tiende a ser centrípeta, casi siempre supradiafragmática y sólo en 3% de los casos subdiafragmática. Por frecuencia, los primeros sitios involucrados, en orden descendente, son los ganglios linfáticos cervicales y supraclaviculares (70 a 75% de los casos); ganglios axilares y mediastínicos (5 a 10%) y linfadenopatía abdominal, inguinal o extraganglionar (menos del 5%). Los sitios linfoides que raramente pueden estar involucrados en un inicio son los ganglios mesentéricos, epitrocleares, anillo de Waldeyer y ganglios poplíteos. Los sitios extraganglionares comúnmente afectados son el bazo (35%-40%), el parénquima pulmonar (5%-10%) y la médula ósea (5%-10%). Los sitios extraganglionares más raramente afectados son el hígado (especialmente sin bazo afectado), sistema gastrointestinal, sistema nervioso central y tracto genitourinario.

En la gran mayoría de los casos el tumor se disemina por canales linfáticos de un ganglio a otro contiguo; es decir, el linfoma de Hodgkin no suele saltar cadenas ganglionares. Si la región cervical y el bazo están afectados, necesariamente los ganglios mediastínicos serán positivos. Por esta razón, no se utiliza el sistema TNM de estadificación (Moomier et al, 215). En cambio, los linfomas No-Hodgkin sí pueden presentarse sin afección de cadenas ganglionares contiguas. (Tabla 1)

VII. Tratamiento

VII. A. Elementos terapéuticos esenciales

Tradicionalmente, han existido dos modalidades terapéuticas curativas en la enfermedad de Hodgkin: radiación y quimioterapia. En la actualidad, estas modalidades terapéuticas permiten curar al 80% de los pacientes en etapa temprana y al 60% de los mismos en etapa tardía. La mayoría de los pacientes que mueren se encuentran en etapas IIIB o IV o tienen más de 60 años (Tablas 3 y 4) (Kennedy, 1045)

En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin depende en gran medida, de la estadificación y no tanto del subtipo histológico. Aunque en etapas tempranas de la enfermedad de Hodgkin, el pilar terapéutico solía ser la radioterapia, en los últimos años ha habido una tendencia a disminuir el uso de radioterapia, debido a los efectos adversos de esta modalidad terapéutica. Así, se indica quimioterapia en etapas iniciales (I y II), sobre todo en pacientes fumadores o mujeres menores de 27 años, debido al riesgo de cáncer de pulmón y de mama. Los pacientes en etapa I y II pueden tener un pronóstico, muy favorable, favorable o no favorable, dependiendo de diversos parámetros clínicos que consideran la posibilidad de presentar un linfoma abdominal no detectado, lo cual es la causa más común de falta de efectividad en la terapia. La mayoría de los pacientes se presentan con pronóstico favorable y reciben una combinación de quimioterapia y radioterapia.

El hecho de que la enfermedad se disemina por vía linfática llevó a idear la irradiación en tres campos para cubrir las probables localizaciones: campo del manto (ganglios submandibulares, cervicales, supraclaviculares, infraclaviculares, axilares, mediastínicos e hiliares); campo paraaórtico (apófisis transversas y bazo) e irradiación pelviana (ganglios iliacos, hipogástricos e inguinales). La dosis usual de irradiación suministrada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin varía entre 3000 a 4600 cGy. Por otro lado, la quimioterapia de combinación con MOPP (mecloretamina-mostaza nitrogenada-, Vincristina –Oncovin-, procarbazona y prednisona) es el tratamiento de elección para las fases avanzadas de la enfermedad. En pacientes resistentes se usa ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) o incluso MOPP/ABVD. Un ciclo de MOPP incluye 6 mg/m² de mostaza nitrogenada y 1.4 mg/m² (máximo 2 mg) de vincristina, ambas por vía intravenosa, los días 1-8, del ciclo. Además se administran 100 mg/m² de procarbazona, los días 1 al 10 y 40 mg/m² de prednisona los días 1 a 14, ambos por vía oral, en ciclos de 28 días. La terapia con ABVD incluye doxorubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m², bleomicina 15 U y DCTIC (imidazol carboxamida) 375 mg/m², todos por vía intravenosa, los días 1 y 14 de un ciclo de 28 días; en el esquema MOPP/ABVD se suministran los ciclos en forma alterna cada 28 días (Tabla 2) (Aisenberg, 770)

VII. B. Complicaciones del tratamiento y terapia de “rescate”

Tanto la radioterapia como la quimioterapia producen diversas complicaciones y la mortalidad por las mismas se aproxima a la mortalidad debida a la enfermedad de Hodgkin *per se* (Lee, 2597). A 15 años, la mortalidad por otras causas supera la mortalidad por enfermedad de Hodgkin y dicha mortalidad es representada por causas relacionadas a la terapia.

Las complicaciones comunes de la radioterapia son neumonitis y pericarditis post-irradiación, fibrosis mediastínica y fibrosis pulmonar. Además, la radiación induce un riesgo adicional de una segunda neoplasia (tiroides, estómago, melanoma y mama) y de infarto al miocardio. Dentro de los efectos adversos de la terapia inicial se encuentran en desarrollo de leucemia, otros tumores, cardiotoxicidad y pneumotoxicidad. La radioterapia eleva 3.5 veces el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna. Las neoplasias más comunes son leucemia, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón, mama, tracto digestivo, sarcoma, carcinoma de tiroides y melanoma. El riesgo de leucemia aumenta 70 veces y un 2% a 3% de los pacientes que reciben terapia con MOPP desarrollan leucemia a 10 años. Además, el MOPP se asocia a toxicidad medular en pacientes de edad avanzada y a infecciones. Puede presentarse osteomielitis esternal asociada a cirugía o trauma por *Staphylococcus aureus*, organismos Gram negativos, micobacterias y *Aspergillus* (Allen et al). Otros padecimientos asociados a radioterapia son infarto agudo del miocardio, pericarditis, cardiomiopatía, defectos valvulares y defectos de conducción eléctrica cardíaca. La bleomicina induce toxicidad pulmonar.

Debido a los efectos adversos, se han buscado nuevas formas terapéuticas que permitan mantener o mejorar la tasa de cura, evitando la alta mortalidad asociada a la toxicidad por los agentes quimioterapéuticos y la irradiación. Las opciones de tratamiento secundario se prueban en pacientes con recidivas o que muestran resistencia al tratamiento primario. Una de las terapias de “rescate” más prometedoras es el trasplante autólogo de células madre de médula ósea (ASCT). Con esta modalidad terapéutica se ha logrado sobrevida libre de eventos (no recidivas o muerte por toxicidad) en 40 a 50% de los casos (Schmitz et al). Además otros avances terapéuticos que podrían tener aplicación en el futuro incluyen la inmunoterapia dirigida (Connors et al, 180), la terapia antitelomerasa (Norrback et al, 567) y la terapia con células citotóxicas (Roskrow et al, 2925). Por último, las herramientas farmacogenómicas prometen poder identificar pacientes susceptibles de tener recidivas para ofrecerles terapias agresivas o alternas desde el inicio del abordaje terapéutico (Staudt, 212).

VIII. Conclusiones

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia maligna de los tejidos linfoides con una caracterización clínica, morfológica, bioquímica y genética muy detallada. Esta enfermedad es una de las neoplasias malignas con índices de curabilidad más altos. El control tan amplio de la enfermedad, ha sido posible, indudablemente, al conocimiento de los diferentes mecanismos patogénicos que le

originan y que han sido descritos gracias a los avances en biología molecular y genética. La creación de nuevas armas terapéuticas para los casos refractarios al tratamiento con radioterapia y quimioterapia podrán permitir, en un futuro no muy lejano, curar por completo esta enfermedad. De esta forma, el éxito resultante de la conjunción de los conocimientos epidemiológicos, clínicos, patológicos, diagnósticos y terapéuticos en el manejo óptimo de la enfermedad de Hodgkin, es un ejemplo contundente de la importancia de la integración de los conocimientos de las diversas disciplinas médicas en la lucha de enfermedades trascendentes por su alta incidencia o mortalidad y es un aliciente más para procurar la cooperación y el fomento de nexos cada vez más estrechos entre las ciencias básicas y las ciencias clínicas.

Fuentes citadas

Aisenberg A. "Problems in Hodgkin's Disease Management." *Blood*. Febrero, 1999: 761-779

Allen D, Ng S, Beaton K y Taussig D. "Sternal osteomyelitis caused by *Aspergillus fumigatus* in a patient with previously treated Hodgkin's disease." *Journal of Clinical Pathology*. Marzo, 2002.

Biblioteca Digital, Noviembre, 2002

<http://proquest.umi.com/pqdweb?Did=000000152582681&Fmt=4&Deli=1&Mtd=1&Idx=6&Sid=0&RQT=309&LDId=000000148376871&LSid=1&L=1>

Anagnostopoulous I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V y Stein H. "European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin Disease: histologic and immunologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with nodular growth pattern and abundant lymphocytes." *Blood* Abril, 2000: 1889-1899

Braziel, R. "Mistaken Diagnoses in Hodgkin's Disease." *Hematology/Oncology Clinics of North America*. Septiembre, 1997: 245-260

Connors JM, Noordijk EM y Horning SJ. "Hodgkin's Lymphoma: Basing the Treatment on Evidence." *Hematology* Junio, 2001: 178-193

Cotran, RS, Kumar V y Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6a ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1999. MDCConsult. 21 de noviembre de 2002.

[/das/book/view/23359440/891/1.html/top](http://das/book/view/23359440/891/1.html/top)

De Vita, et al. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5a ed, Edit. Lippincott-Raven, EEUU 1997:1975-2006

Eyre, Harmon J. "Hodgkin Disease." *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lea & Febiger, London, 1993.

originan y que han sido descritos gracias a los avances en biología molecular y genética. La creación de nuevas armas terapéuticas para los casos refractarios al tratamiento con radioterapia y quimioterapia podrán permitir, en un futuro no muy lejano, curar por completo esta enfermedad. De esta forma, el éxito resultante de la conjunción de los conocimientos epidemiológicos, clínicos, patológicos, diagnósticos y terapéuticos en el manejo óptimo de la enfermedad de Hodgkin, es un ejemplo contundente de la importancia de la integración de los conocimientos de las diversas disciplinas médicas en la lucha de enfermedades trascendentes por su alta incidencia o mortalidad y es un aliciente más para procurar la cooperación y el fomento de nexos cada vez más estrechos entre las ciencias básicas y las ciencias clínicas.

Fuentes citadas

Aisenberg A. "Problems in Hodgkin's Disease Management." *Blood*. Febrero, 1999: 761-779

Allen D, Ng S, Beaton K y Taussig D. "Sternal osteomyelitis caused by *Aspergillus fumigatus* in a patient with previously treated Hodgkin's disease." *Journal of Clinical Pathology*. Marzo, 2002.

Biblioteca Digital, Noviembre, 2002

<http://proquest.umi.com/pqdweb?Did=000000152582681&Fmt=4&Deli=1&Mtd=1&Idx=6&Sid=0&RQT=309&LDid=000000148376871&LSid=1&L=1>

Anagnostopolous I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V y Stein H. "European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin Disease: histologic and immunologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with nodular growth pattern and abundant lymphocytes." *Blood* Abril, 2000: 1889-1899

Braziel, R. "Mistaken Diagnoses in Hodgkin's Disease." *Hematology/Oncology Clinics of North America*. Septiembre, 1997: 245-260

Connors JM, Noordijk EM y Horning SJ. "Hodgkin's Lymphoma: Basing the Treatment on Evidence." *Hematology* Junio, 2001: 178-193

Cotran, RS, Kumar V y Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6a ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1999. MDCConsult. 21 de noviembre de 2002.

[/das/book/view/23359440/891/1.html/top](http://das/book/view/23359440/891/1.html/top)

De Vita, et al. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5a ed, Edit. Lippincott-Raven, EEUU 1997:1975-2006

Eyre, Harmon J. "Hodgkin Disease." *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lea & Febiger, London, 1993.

- Fauci Harrison's. Principles of internal medicine. Mc Graw Hill. 13thed, 1994 :1785-88.
- Feigin DS. "Case Studies. Abnormal Chest." Uniformed Services University. Noviembre 2002
<rad.usuhs.mil/rad/handouts/feigin/abnlcxr/case013/all.htm> (Figura 3)
- Flores, Guillermo. Patología Oncológica. Mc Graw-Hill Interamericana. 1999: 141.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA y Goedert JJ. "Association of Cancer With AIDS-Related Immunosuppression in Adults.." *Journal of the American Medical Association*. 2001. Biblioteca digital. Noviembre 30, 2002
<<http://proquest.umi.com/pqdweb?INT=0&SellLanguage=0&TS=1038288963&Did=000000070505589&Fmt=4&Deli=1&Mtd=1&Idx=101&Sid=1&RQT=309&L=1>>
- Hasenclever, D. y Volker D. "A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease." *New England Journal of Medicine*. Noviembre, 1998: 1506-1513.
- Hjalgrim H, Askling J, Pukkala E, Hansen S, Munksgaard L, Frisch M. "Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries." *Lancet* 2001. Biblioteca digital. Noviembre, 2002
<<http://proquest.umi.com/pqdweb?INT=0&SellLanguage=0&TS=1038288779&Did=000000076834034&Fmt=6&Deli=1&Mtd=1&Idx=80&Sid=1&RQT=309&Q=1&L=1&IE=x.pdf>>
- Hopper, K. D. et al "Hodgkin Disease: Clinical Utility of CT in Initial Staging and Treatment." *Radiology*. Agosto, 1988: 17-22.
- Howard S. "Third Age." Adam. Noviembre 2002 www.thirdage.com/health/adam/ency/article/000580.htm (figura 3)
- Hudson, M. "Hodgkin Disease." *Pediatric Clinics of North America*. Noviembre, 1997: 322-334
- Izban KF, Wrone-Smith T, His ED, Schinitzer B, Quevedo ME y Alkan S. "Characterization of the Interleukin-1b-Converting Enzyme/Ced-3-Family Protease, Caspase-3/CPP32, in Hodgkin's Disease." *American Journal of Pathology*. Octubre, 1999: 1439-1447
- Joos S, Menz C, Wrobel G, Siebert, Gesk, Ohl S, Mechttersheimer G, Trümper L, Möller P, Lichter P y Barth TE. "Classic Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy gains of the short arm of chromosome 2." *Blood* Febrero, 2002: 1381-1387
- Kennedy, B.J. "The National Cancer Data Base Report on Hodgkin's Disease 1985-1989 and 1990-1994." *Cancer*. Septiembre, 1998: 1041-47.
- Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Cují I, Zoe H y Goldsmith SJ. "PET Predicts Prognosis After Cycle 1 of Chemotherapy in Aggressive Lymphoma and Hodgkin's Disease." *Journal of Nuclear Medicine*. Abril, 2002. Biblioteca Digital. Noviembre, 2002
< <http://biblioteca.itesm.mx/cgi-bin/nav/salta?cual=bases:15> >

- Küppers R, Schwering I, Bäuninger A, Rajewsky K y Hansmann M-L. "Biology of Hodgkin's lymphoma." *Annals of Oncology* Enero, 2002: 11-18
- Lee, et al Wintrobe's Clinical Hematology. 10a ed. Lippincott Williams & Willkins. EEUU, 1999: 2534-2610
- Libson E. *et al.* "Value of Lymphangiography in the Staging of Hodgkin Lymphoma." *Radiology*. Diciembre, 1994: 757-59
- Moomeier, Jill A. Et al. "The Staging of Hodgkin's Disease." *Hematology/Oncology Clinics of North America*. June 1989. 215-228
- Munker, R. et al. "Diagnostic Accuracy of Ultrasound and Computed Tomography in the Staging of Hodgkin's Disease: Verification by Laparotomy in 100 Cases." *Cancer*. Enero, 1995:14060-14066.
- Norrback KF, Enblad G, Erlanson M, Sundström C y Roos G. "Telomerase Activity in Hodgkin's Disease." *Blood*. Septiembre, 1998: 567-573
- Novocastra Laboratories. Clusters of Differentiation. Noviembre 2002 <www.novocastra.co.uk/cdmph1.htm> (Figura 3)
- Roskrow MA, Suzuki N, Gan Y, Sixbey JW, Ng C, Kimbrough S, Hudson M, Brenner MK, Heslop HE y Rooney CM. "Epstein-Barr Virus (EBV)-Specific Cytotoxic T Lymphocytes for the treatment of Patients With EBV-Positive Relapsed Hodgkin's Disease." *Blood*. Enero, 1998: 2925-2934.
- Rubio-Nazabal E, Marey-Lopez J, Torres-Carrete JP, Álvarez-Pérez JP y Rey del Corral P. "Miller Fisher Síndrome and Hodgkin's Disease" *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. Septiembre, 2000. Biblioteca Digital. Noviembre, 2002.
<<http://proquest.umi.com/pqdweb?INT=0&SelLanguage=0&TS=1039741617&Did=000000155372551&Fmt=2&Deli=1&Mtd=1&Idx=4&Sid=1&RQT=309&L=1>>
- Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, Pileri Jr A, Giunti M, Falini B, Bolis GB y Stein H. "Hodgkin's Lymphoma: The Pathologist Viewpoint." *Journal of Clinical Pathology*. 2002. Biblioteca Digital. 31 de noviembre de 2002
<<http://proquest.umi.com/pqdweb?INT=0&SelLanguage=0&TS=1038287972&Did=00000011666213&Fmt=4&Deli=1&Mtd=1&Idx=43&Sid=1&RQT=309&L=1>>
- Roberts R. "Cutaneous Manifestations, Lymphadenopathy & Wasting Syndrome in HIV Infection" Weill Medical College of Cornell University. Noviembre 2002
<http://edcenter.med.cornell.edu/Pathophysiology_Cases/HIV/Cutaneous_Manifestations/30177.gif>

- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet*. Junio, 2002. Biblioteca digital. Noviembre 2002.
- <http://proquest.umi.com/pqdweb?INT=0&SelLanguage=0&TS=1039742119&Did=000000130635371&Fmt=1&Deli=1&Mtd=1&Idx=17&Sid=1&RQT=309&L=1>
- Schöeder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME, Valk PE, Sayre J y Czernin J. "Effect of Whole-Body 18F-FDG PET Imaging on Clinical Staging and Management of Patients with Malignant Lymphoma." *Journal of Nuclear Medicine*. Febrero, 2001. Biblioteca Digital. Noviembre, 2002
- <http://proquest.umi.com/pqdweb?INT=0&SelLanguage=0&TS=1038286283&Did=000000106833180&Fmt=4&Deli=1&Mtd=1&Idx=40&Sid=0&RQT=309&LDid=000000080533812&LSid=1&L=1>
- Schwartz, R. "Hodgkin's Disease: Time for a Change." *New England Journal of Medicine*. Marzo. 1999: 1145-1149
- Staudt LM. "The molecular and cellular origin of Hodgkin's disease." *Journal of Experimental Medicine*. Enero, 2000: 207-212.
- Tubiana M. "Late mortality in Hodgkin's disease: can we reduce it?" *Annals of Oncology*. Septiembre, 2002: 5-9

Glosario

- Antígeno de superficie.** Molécula localizada en la porción externa de la membrana celular que tiene una función específica y que tiene la capacidad de inducir una respuesta del el sistema inmune. Se utiliza para diferenciar células.
- Apoptosis.** Complejo mecanismo celular en el que se activa un programa para autodestrucción ante estímulos nocivos específicos.
- Citogenética.** Parte de la genética diagnóstica que utiliza las alteraciones del DNA en forma de cromosomas para determinar anomalías.
- Citosina.** Molécula que actúa como mensajero celular.
- Estadificación.** Proceso de determinación de la progresión del cáncer en un paciente.
- Etiología.** Causa de una enfermedad.
- Fenotipo.** Conjunto de características físicas que diferencian a un individuo o célula.
- Genotipo.** Conjunto de información genética distintiva de cada organismo y que determina el fenotipo
- Inmunoglobulina.** Molécula producida por las células plasmáticas que tiene la función de identificar partículas extrañas en forma específica y activar mecanismos humorales y celulares de defensa a través de su interacción con receptores específicos en células del sistema inmune.
- Laparotomía.** Intervención quirúrgica en la que se realiza una incisión en la pared abdominal y tiene como finalidad acceder en la cavidad peritoneal
- Linfocito.** Célula del tejido sanguíneo encargada de mediar los mecanismos de defensa celular
- Linfoma.** Neoplasia de células linfoides.
- Marcador celular.** Molécula utilizada para identificar y diferenciar células.
- Mediastino.** Compartimiento virtual del tórax delimitado por los pulmones, el diafragma, el cuello, el esternón y la columna vertebral y que contiene los grandes bazos, el corazón, el timo y tejido linfoide.
- Neoplasia.** Crecimiento descontrolado y autónomo de células, en general, es maligno si es capaz de diseminarse.
- Oncogén.** Gen que es susceptible de producir cáncer cuando es alterado, normalmente asociado a proteínas que regulan el crecimiento y ciclo celular.
- Parácrino.** Efecto que puede producir una sustancia en células contiguas a la célula que origina la misma.
- Patogenia.** Conjunto de pasos bioquímicos, morfológicos y clínicos que tienen que llevarse a cabo para que se manifieste una enfermedad desde su origen hasta su estado florido típico.

Regulación a la baja. Proceso en el que un estímulo celular externo provoca disminución de la expresión de receptores de membrana para mantener la homeostasia celular.

Tejido linfoide. Conjunto celular formado por células mononucleares, bazo, timo, ganglios y otras estructuras, encargadas de llevar a cabo los mecanismos de defensa.

Virus de Epstein-Barr. Virus DNA de la familia Herpesviridae, agente causal de mononucleosis infecciosa y asociado a neoplasias como Linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y enfermedad de Hodgkin.

Tabla 1. Estadificación de Ann Arbor, modificada por Costwol, para enfermedad de Hodgkin

ETAPA	DESCRIPCIÓN
I	Afección de una sola cadena ganglionar o estructura linfoide extraganglionar (e.g. bazo, timo, anillo de Waldeyer) o afección de un sitio extra linfático (IE)
II	Afección de dos o más regiones linfáticas del mismo lado del diafragma (en ganglios hiliares, aunque estén de ambos lados aún es etapa II); Afección de una cadena ganglionar y afección contigua y localizada de un órgano extraganglionar del mismo lado del diafragma (IIE). El número de sitios anatómicos debe ser designado con un número subíndice (e.g. II ₃)
III	Afección de regiones linfáticas de ambos lados del diafragma, lo cual pueden ser acompañado de afección del bazo (III _S) o de afección contigua de un órgano extraganglionar (IIISE) III ₁ : Con o sin afección de ganglios esplénicos, hilares, celiacos o portales III ₂ : Con o sin afección de gánglios para-aórticos, iliacos y mesentéricos
IV	Afección difusa de uno o más órganos o tejidos extraganglionares con o sin afección linfática ganglionar

Designación aplicable a cualquier etapa de la enfermedad:

A: Sin síntomas

B: Fiebre (Temperatura > 38°C), diaforesis nocturna, pérdida de peso > 10% en 6 meses

X: Enfermedad voluminosa (“bulky”: un ensanchamiento del mediastino de más de un tercio o la presencia de una masa nodular con una dimensión por encima de 10 cm).

E: Afección de un sitio extraganglionar que es contiguo o proximal al sitio ganglionar previamente conocido

S: Bazo involucrado

CS: Etapa clínica (eg CSIIA)

PS: Etapa patológica (Determinado por laparatomía y estudios histopatológicos)

Tabla 2. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin

Etapa	Tratamiento
<i>Etapa I y II</i>	
<p>Muy favorable (5-15% de los pacientes) meta: 80-90% de sobrevida libre de recidiva a 10 años Mujer; IA, IANSHD o <3 sitios ganglionares y <26 años Hombre; IA LPHD, cuello, ingle 11-60 años ESR <50 Estos criterios eliminan la posibilidad de linfoma abdominal no detectado (la causa más común de falla de la terapia)</p>	<p>Radioterapia extensa o radiación del manto con laparotomía negativa; ABVD x 6 en fumadores y mujeres <27 años (debido al riesgo de cáncer de mama y pulmón)</p>
<p>Favorable (la más frecuente) <3 sitios ganglionares ESR <50</p>	<p>Radiación extensa después de laparotomía exploratoria negativa o ABVD x 6 + radioterapia en enfermedad residual.</p>
<p>No favorable (50% de sobrevida libre de recidiva a 10 años) >3 sitios ganglionares Large Mediastinal Adenopathy o bulky (>10 cm) adenopatía ESR >50 Fiebre o pérdida de peso Adenopatía hiliar bilateral Afección pericárdica, pleural, pulmonar u ósea Linfadenopatía obstrucción gruesa</p>	<p>ABVDx6 + RT a residual o ABVDx6-8 + radiación del manto para MLA Considere ABVDx4 + radiación del manto considerar MOPP/ABVD x 6-8 en < 40 años</p>
<p><i>estadio avanzado</i> Normalmente Dx con linfangiografía o TAC de abdomen</p>	<p>ABVD x 6-8 + radioterapia a enfermedad residual; considerar laparotomía exploratoria o linfangiografía cuando hay TAC incierta.</p>
<p>IIIA</p>	
<p>IIIB y IV</p>	<p>ABVD x 6-8+ radioterapia en enfermedad residual</p>

Tabla 3. Pronóstico de vida de acuerdo a la etapa en enfermedad de Hodgkin, con terapia adecuada.

Etapa	% Sobrevida a 5 años
I	89.5
II	89.7
II	83.8
IV	65.4

Tabla 4. Pronóstico de vida de acuerdo a la edad, en enfermedad de Hodgkin, con terapia indicada.

Edad	% Sobrevida a 5 años
<15	94.5
15-24	93.2
25-34	90.8
35-49	88.3
50-64	76.6
65 +	55.2

Figura 1. Patogenia de la enfermedad de Hodgkin clásica

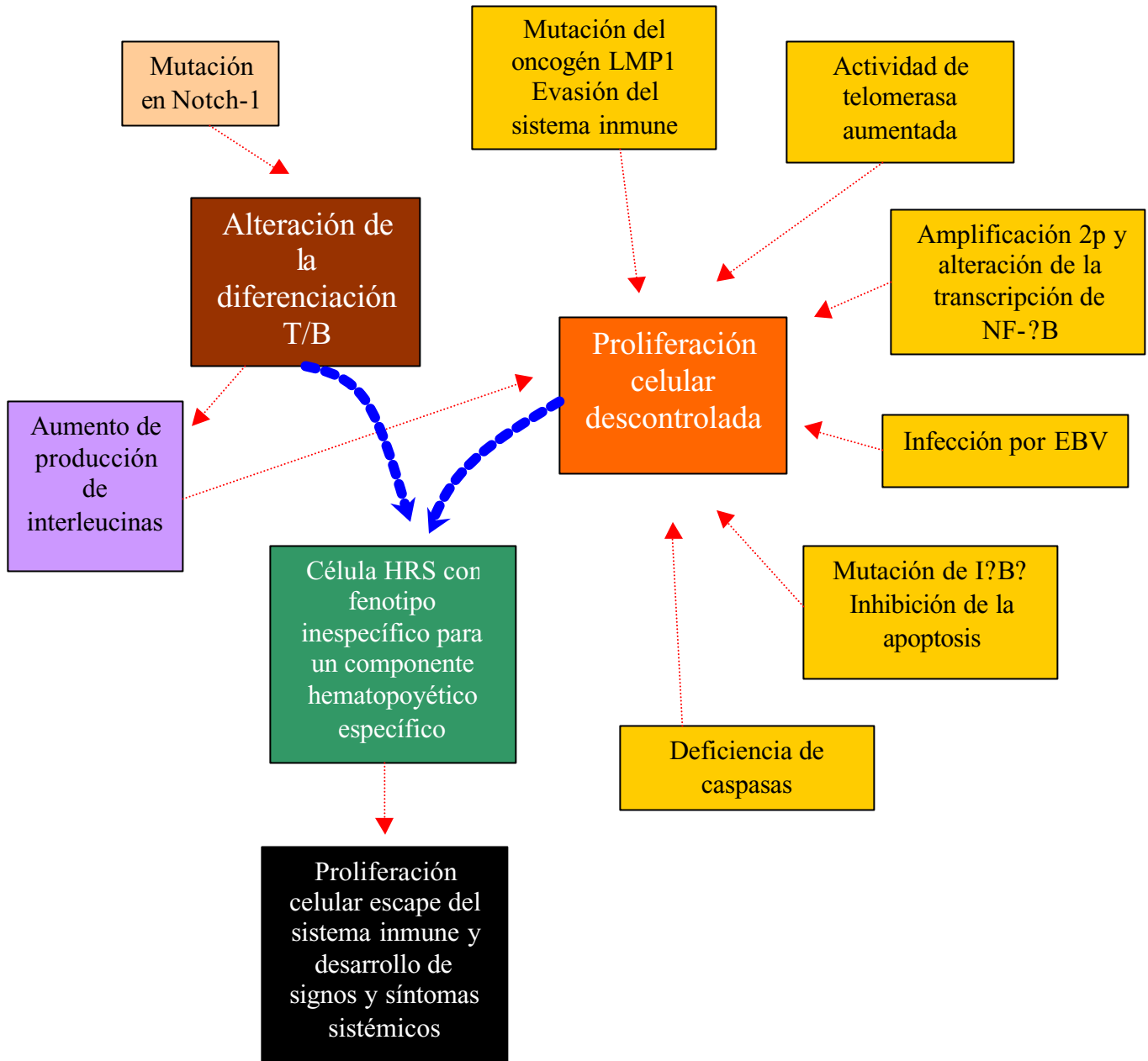


Figura 2. Célula de Hodgkin/Reed-Sternberg, de acuerdo a la variedad histológica

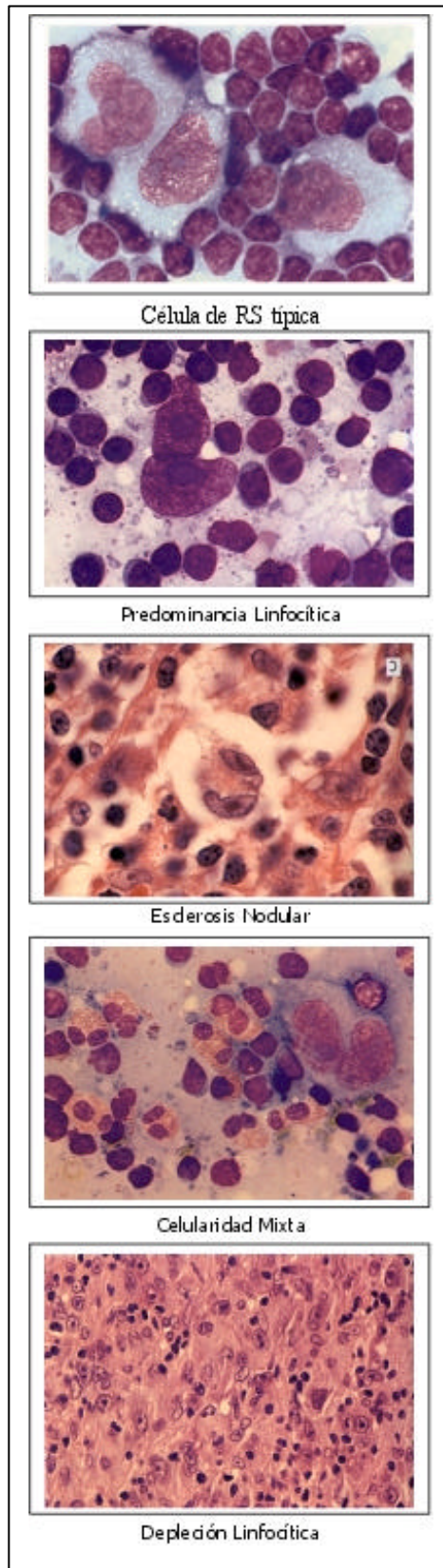
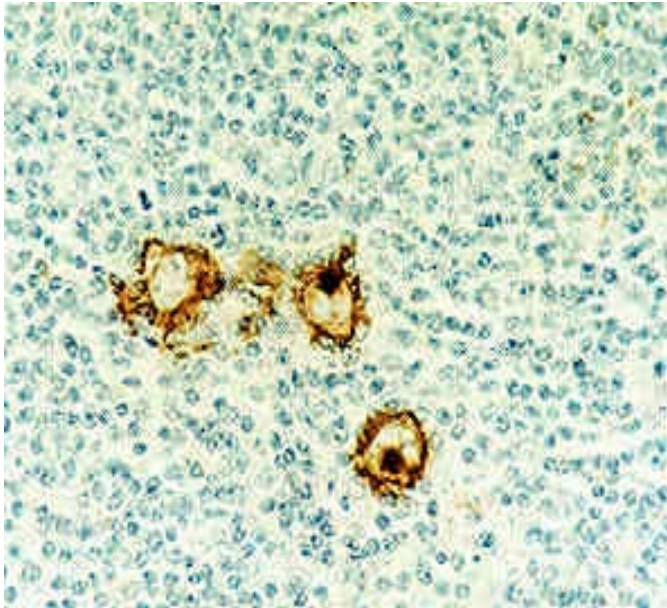
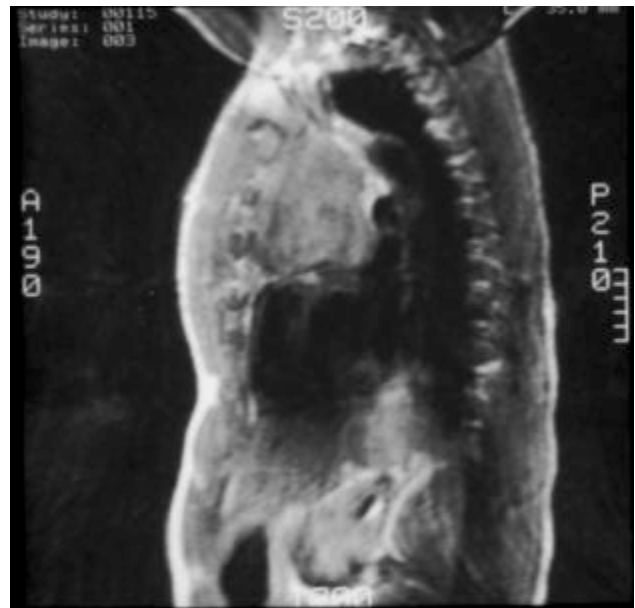


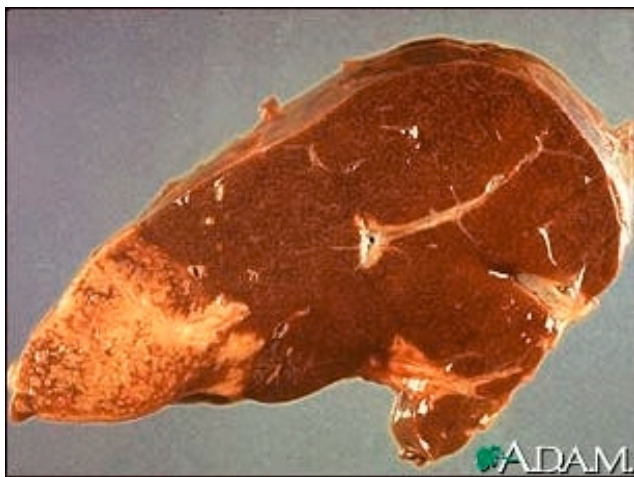
Figura 3. A. Diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. Inmunocitoquímica para Enfermedad de Hodgkin; tinción para CD15. B. Afección mediastínica detectada mediante resonancia magnética nuclear, vista sagital, T1. C. La laparotomía exploradora puede revelar afección a órganos como el hígado. D. Linfadenopatía cervical anterior.



A



B



C



D

Nombre del profesor del curso: Dr. Noe Nuñez Jasso

Nombre de la materia: Cirugía I

Categoría: Licenciatura

Nombre del autor: Olivia Méndez Quintero