

REVISIÓN

Revisión histopatológica de 20 casos de linfoma de Hodgkin infantil (0-14 años) provenientes de áreas de deficiente situación socioeconómica

Santiago César Besuschio,¹ Jacques Diebold,² Josée Audouin³

¹ Profesor visitante (exProfesor asociado por concurso de las universidades de Francia con sede en el Servicio Central de Anatomía y Citología Patológicas).

² Profesor Consulto del Servicio Central de Anatomía y Citología Patológicas.

³ Jefa del Servicio Central de Anatomía y Citología Patológicas.

Servicio Central de Anatomía y Citología Patológicas, Hôtel Dieu, 1 Place du Parvis- Nôtre Dame

Resumen

Los resultados obtenidos en la revisión histopatológica de 20 casos con confirmación de su baja situación socioeconómica han mostrado que la totalidad de los mismos correspondieron a una forma histológica de mejor pronóstico y, por ende, a una aplicación terapéutica de menor agresividad para el paciente, permitiendo a su vez actuar sobre la hipotética causa primaria de la enfermedad con medidas dedicadas a mejorar la respuesta inmune del niño.

Palabras clave: enfermedad de Hodgkin, inmunodepresión, pobre situación socioeconómica, revisión histopatológica.

Histopathological revision of 20 cases of Hodgkin's lymphoma of infants (AGED 0-14 YEARS) coming from areas of poor socioeconomical conditions

Summary

The results obtained from histopathological revision of 20 cases with corroboration of their bad socioeconomical condition proof about the total of the casuistry to pertain into a good prognostic histological type, and for this reason submitted to a low aggressive chemotherapy treatment for the patient, and consecutively to put in action the therapeutic to restore the immunological response.

Key words: Hodgkin's disease, immunodepression, poor socioeconomical conditions, histopathological revision.

Introducción

Como se mencionaba en un trabajo publicado en los *Anales de la Sociedad Científica Argentina*,¹ no

siempre es simple el diagnóstico histológico de los subtipos del linfoma de Hodgkin como lo atestigua una cita de la Universidad de Glasgow.²

Se destaca también que la clasificación reciente de la Organización Mundial de la Salud de Linfomas y Leucemias³ "no identifica la totalidad de las expresiones histológicas del linfoma de Hodgkin, como por ejemplo las formas de comienzo como la fase celular de la esclerosis nodular^{4,5} y los tipos histológicos que tienen en cuenta la celularidad de los nódulos de la esclerosis nodular, para diferenciarlos de los tipos de celularidad mixta o depleción linfocitaria, así como las formas fronterizas con el linfoma de grandes células anaplásicas".⁵

El objetivo de este trabajo es precisar los tipos histológicos del linfoma de Hodgkin clásico presentados por los 20 casos seleccionados y observar en particular si existen formas histológicas consideradas como de mal pronóstico.

Material y métodos

Una muestra de 20 casos del linfoma de Hodgkin ha sido seleccionada entre la totalidad de la muestra de niños de 0 a 14 años que viven en malas condiciones socioeconómicas (grado III y IV de la escala de evaluación social de Graffar, la cual toma en cuenta el nivel de educación familiar y del niño, condiciones del medio -habitación, sanitarios, agua potable, cloacas-, así como el nivel económico familiar -ingresos, salarios-).

Los casos han provenido de los centros siguientes: Fundación Peluffo-Guiguens de Montevideo, Uruguay; Hospital Universitario de Asunción, Paraguay; Hospital Iturraspe y Clínica Privada de la ciudad de Santa Fe, Argentina; Universidad del Nordeste-Corrientes y Hospital Pediátrico Juan Pablo II de Resistencia, Chaco; Hospital Pablo Soria de Jujuy, Argentina, totalizando los 5 centros 118 casos.

Correspondencia: Santiago César Besuschio
Parera 90, CP 1014. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El análisis histológico ha sido realizado con coloraciones de hematoxilina-eosina por los tres autores (SCB, JD, y JA), separadamente para obtener después de la confrontación de resultados un diagnóstico de consenso.

La clasificación utilizada ha sido la propuesta por la OMS, 2001,³ distinguiendo:

Linfoma de Hodgkin clásico (CHL) en el que se incluyen cuatro subtipos:

- Esclerosante nodular (NS)
- Celularidad mixta (MC)
- Depleción linfocitaria (LD)
- Rica en linfocitos (LR)

Linfoma de Hodgkin nodular a predominio linfocitario.

Las biopsias ganglionares múltiples efectuadas hacia los años 1960-1970 nos han permitido confirmar las descripciones de autores clásicos que insistían a comienzos del siglo XX en elegir para la biopsia un ganglio linfático ni muy grande ni muy pequeño, ni de larga evolución ni muy reciente. En efecto, los ganglios de mayor tamaño y larga evolución muestran una fibrosis importante y frecuentemente grandes áreas de necrosis; los ganglios pequeños y recientes presentan una arquitectura normal con lesiones iniciales limitadas, difíciles de diagnosticar y que pueden pasar inadvertidas.

El subtipo esclerosante nodular del linfoma de Hodgkin clásico involucra así dos lesiones denominadas "CHL, NS previa a la fibrosis".⁴⁻⁷ Una de ellas está caracterizada por la presencia de células de Reed-Sternberg de tipo lacunar apareciendo en los mantos perifoliculares hiperplásicos (fase celular) y la otra por un círculo de células tumorales situadas en la periferia de los mantos foliculares, de linfocitos T, polinucleares eosinófilos, plasmocitos e histiocitos, dando la impresión que las células tumorales están situadas entre los folículos (fase interfolicular). La primera fase puede ser confundida con una CHL rica en linfocitos y la segunda fase con una CHL de tipo celularidad mixta. Para finalizar debemos aclarar que utilizamos complementariamente la gradación propuesta por el *British National Lymphoma Study Group* (BNLI) que reconoce, para el CHL de tipo NS, un grado 1 de buen pronóstico y un grado 2 de mal pronóstico.⁸

Resultados

Del total de casos, solamente el N° 20 muestra lesiones reactivas y ninguna localización del linfoma de Hodgkin. Sobre las restantes 19 muestras, 12 correspondieron al linfoma de Hodgkin NS (esclerosis nodular clásica), (casos 1,2,3,5,6,9,10,13,14,16,17, y 19), y 6 fueron linfomas de Hodgkin NS (esclerosis nodular previas a la fibrosis):

fase celular:	1	(caso 11)
Interfolicular:	4	(casos 4, 8, 12, 15)
no precisado:	1	(caso 7)

Un caso (N° 18) involucró dos ganglios linfáticos, uno de tipo NS clásico y el otro en fase celular.

Los seis casos con lesiones previas a la fibrosis no permiten evocar un valor pronóstico para estas lesiones, pues puede ocurrir que otros ganglios de los mismos pacientes puedan corresponder a una forma de mal pronóstico. Estos seis casos comprendían 4 niños y 2 niñas.

Los 12 casos de NS clásica pueden ser clasificados según los dos grados de BNLI.⁸ Ellos comprenden ocho casos de grado 1 y cuatro solamente de grado 2 de mal pronóstico, lo que arroja un resultado final de solamente 4 casos de mal pronóstico sobre 19 casos de CHL. Estos 12 casos últimos comprenden 8 niños y 4 niñas.

Es interesante destacar que ningún linfoma de Hodgkin clásico de tipos celularidad mixta o depleción linfocitaria ha sido observado. Asimismo, ningún caso de otra variedad del linfoma de Hodgkin, como por ejemplo la variedad nodular a predominio linfocitario, ha sido observado en este grupo.

En relación al limitado número de casos, puede tratarse de un problema de selección de pacientes.

Discusión y comentarios

Los hallazgos de la revisión histológica efectuada de acuerdo a los más recientes criterios de subclasificación de las formas histológicas del linfoma de Hodgkin han puesto en evidencia en la totalidad de los casos la forma esclerosis nodular en sus diferentes variedades. Nuestros resultados son diferentes de ciertas publicaciones procedentes de Argentina y Brasil,^{9,10,11} esto es debido esencialmente a la utilización de definiciones histopatológicas diferentes de las nuestras, en particular al rechazo a reconocer las lesiones del "linfoma de Hodgkin clásico de tipo Esclerosis Nodular previo a la Fibrosis". Este hallazgo ha orientado la investigación hacia un mejor pronóstico, comparado el mismo a los diagnósticos individuales de los patólogos de los cinco Centros participantes del estudio sobre la correlación entre la frecuencia del linfoma de Hodgkin en la infancia y la deficiente situación socioeconómica de donde procedían los casos,¹ lo cual nos ha permitido concluir en la indicación de un tratamiento quimioterápico menos agresivo, en comparación a los tratamientos de las formas de tipo celularidad mixta o depleción linfocítica, y a la vez dedicar una importante acción terapéutica al mantenimiento de una respuesta inmune normal.

Actualmente, la hipótesis más sugestiva sobre el linfoma de Hodgkin en la infancia está ligada a la inmunodepresión de los niños de un pobre estado socioeconómico asociada a la presencia de la infección por el virus Epstein-Barr, la cual sería seguida por el linfoma de Hodgkin.¹²

Una publicación reciente proveniente de Estados Unidos¹³ muestra que en los CHL la presencia de células tumorales EBV+ está asociada a una mejor sobrevida en los pacientes jóvenes de menos de quince años. En los pacientes de edades entre 15 y 44 años la expresión de EBV no afecta la evolución de los CHL, mientras que su presencia en los sujetos

de mayor edad (de 45 a 96 años) prevee una evolución más desfavorable.¹³ Es necesario aclarar que los pacientes jóvenes comprendidos en el trabajo antes citado no vivían en condiciones socioeconómicas desfavorables.

Como comentario final constatamos la posibilidad de ser menos agresivos con el tratamiento propiamente dicho de la enfermedad y dedicarnos prioritariamente al mejoramiento de la respuesta inmune del pequeño paciente.

Tabla 1.

Nº de caso	Diagnóstico histopatológico de revisión
1	HL, NS, Clásico, grado 1
2	HL, NS, Clásico, grado 2 (fibrohistiocítico)
3	HL, NS, Clásico, grado 1
4	HL, NS, Interfolicular, previo a la fibrosis
5	HL, NS, Clásico, grado 1
6	HL, NS, Clásico, grado 1
7	HL, NS, previo a la fibrosis
8	HL, NS, Interfolicular, previo a la fibrosis
9	HL, NS, Clásico, grado 1
10	HL, NS, Clásico, grado 2 (fibrohistiocítico)
11	HL, NS, Fase celular, previo a la fibrosis
12	HL, NS, Interfolicular, previo a la fibrosis
13	HL, NS, Clásico, grado 1
14	HL, NS, Clásico, grado 1
15	HL, NS, Interfolicular, previo a la fibrosis
16	HL, NS, Clásico, grado 2 (fibrohistiocítico)
17	HL, NS, Clásico, grado 1
18	Ganglio 1 : HL, NS, Clásico, grado 1 Ganglio 2: HL, NS, Fase celular previo a la fibrosis
19	HL, NS, Clásico, grado 2 (fibrohistiocítico)
20	Simple hiperplasia folicular y cortical profunda con histiocitosis sinusoidal, sin linfoma de Hodgkin.

Bibliografía

- Besuschio SC, Castillo LA, Bellasai J, Bertoli J, Gorodner OZ, Baldovinos B, Marín O, Diebold J, Audouin J. Correlación entre la frecuencia del linfoma de Hodgkin infantil y la deficiente situación socioeconómica regional. *Anales de la Soc Científica Arg*, 2004;233(1):5-19.
- Jarrett RF, Krajewski AS, Angus B, Freeland J, Taylor PR, Taylor GM, Alexander FE. The Scotland and Newcastle Epidemiological Study of Hodgkin's disease: Impact of histopathological review and EBV status on incidence estimates. *J Clin Pathol*, 2003;56:811-816.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid tissues. IARC, Lyon, 2001.
- Audouin J, Besuschio SC, Le Tourneau A, Molina T, Diebold J. Las lesiones iniciales del linfoma de Hodgkin clásico de tipo esclerosante nodular. *Pren Med Argent*, 2005;92:484-487.
- Diebold J, Audouin J. Maladie de Hodgkin. Une ou plusieurs maladies? *Ann Pathol* 1989;9:84-91.
- Cazals-Hatem D, Andre M, Mounier N, Copin MC, Divine M, Berger F, Bosly A, Kerneis Y, Briere J, Quesnel B, Diebold J, Gaulard P. Pathologic and clinical features of 77 Hodgkin's lymphoma patients treated in a lymphoma protocol (LNH87): a GELA study. *Am J Surg Pathol* 2001;25:297-306.
- de Jong D, Bosq J, Mac Lennan KA, Diebold J, Audouin J, Chasle J, Mandard AM, Marnay J, Henry-Amar M. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group; Groupe D'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (LRCHL): clinico-pathological characteristics and outcome of a rare entity. *Ann Oncol* 2006;17: 141-145.
- Bennett MH, Mc Lennan KA, Easterling MJ, Vaughan HB, Jelliffe A, Vaughan HG. The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: an analysis of 271 non-laparotomised cases (BNLI report Nº 222). *Clin Radiol*, 1983;34:497-501.
- Araujo I, Bittencourt AL, Barbosa HS, Netto EM, Mendoca N, Foss HD, Hummel M, Stein H. The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahía, Brazil. *Virchows Arch*, 2006;449:315-319.
- Chabay PA, Barros MH, Hassan R, De Matteo E, Rey G, Carrico MK, Renault IZ, Preciado MV. Pediatric Hodgkin lymphoma in 2 South American series: a distinctive epidemiologic pattern and lack of association of Epstein-Barr virus with clinical outcome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:285-291.
- De Matteo E, Baron AV, Chabay P, Porta J, Dragosky M, Preciado M. Comparison of Epstein-Barr virus presence in Hodgkin lymphoma in Pediatric versus adult Argentine patients. *Arch Pathol Lab Med*, 2003;127:1325-1329.
- Schuster V, Kreth HW. Epstein-Barr virus infection and associated diseases in children. I Pathogenesis, epidemiology and clinical aspects. *Eur J Pediatr*, 1992;151: 718-725.
- Keegan TH, Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FFE, Diguseppe JA, Dorfman RF, Mann RB, Ambinder RF. Epstein-Barr virus as a marker of survival after Hodgkin's lymphoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23:7604-7613.