

ENFERMEDAD DE HODGKIN EVOLUCION PATOLOGICA

Dr. Mario G. Padilla E.

Miembro Activo del Instituto Médico "Sucre".

Miembro de la Academia Boliviana de Historia de la Medicina.

Ex – Catedrático de Patología de la Facultad de Medicina

Palabra Clave: Enfermedad de Hodgkin. Evolución Patológica. Linfoma de Hodgkin.

Key Words: Hodgkin's Disease. Pathological Evolution. Hodgkin's lymphoma.

RESUMEN

Se revisan los antecedentes históricos de la enfermedad de Hodgkin y de los personajes médicos que contribuyeron a su conocimiento, así como la clasificación de las Proliferaciones Neoplásicas de los Leucocitos y el sitio que le corresponde a la Enfermedad o Linfoma de Hodgkin. El concepto y definición actual de la enfermedad, su identificación microscópica y las designaciones pasadas. Se mencionan las distintas causas etiológicas de la enfermedad, las características citológicas de la célula gigante de Reed-Sternberg con sus variaciones biológicas, se describe brevemente las manifestaciones clínicas. Finalmente se presentan los cambios sucesivos en las distintas clasificaciones de los tipos histológicos del Linfoma de Hodgkin desde el año 1944 hasta el 2007.

SUMMARY

We review the historical background of Hodgkin's disease and characters that contributed to medical knowledge and the classification of Neoplastic proliferations of leukocytes and the site that corresponds to the disease or Hodgkin lymphoma. The concept

and definition of the disease today, microscopic identification and past designations. It is mentioned the various etiologies of the disease, the cytologic features of giant cell with Reed-Sternberg biological variations; we briefly describe the clinical manifestations. Finally, we present the successive changes in the different classifications of histological types of Hodgkin's lymphoma since 1944 until 2007.

INTRODUCCION.-

Con el transcurso del tiempo, mientras hemos estado con actividad profesional, se ha visto que en diversos capítulos de la Patología, se han ido sucediendo cambios, unos para el progreso de los conocimientos de una determinada enfermedad, o rechazando todo lo pasado o vigente, aún más, algunos cuadros nosológicos han desaparecido y ya no se mencionarán más para las nuevas generaciones. Revisando el pasado nos sorprende que en el tiempo lo que era bueno de acuerdo a los conceptos imperantes ahora se los considera como equivocados u obsoletos.

Durante los estudios universitarios y profesionales médicos se han descrito enfermedades o síndromes clínicos que llevan nombres de personajes médicos del pasado, que en la nomenclatura de la Patología General se llaman designaciones "epónimas". Se han relatado manifestaciones clínicas de estas enfermedades, sin preocuparnos quienes eran esos personajes que merecieron que se ponga su nombre a una determinada enfermedad o síndrome clínico, menos conocer su vida y trabajo.

Aquí nos referiremos a la Enfermedad de Hodgkin (EH) o linfoma de Hodgkin (LH), sin pretender abarcar en su extenso conocimiento, como ser los aspectos clínicos, hemopatológicos o protocolos de tratamiento que ya son el campo de las distintas especialidades médicas. Solo se incursionará en los antecedentes históricos de la enfermedad, los cambios histopatológicos y de clasificación. Mencionándose solamente los avasallados avances en inmunohistoquímica.

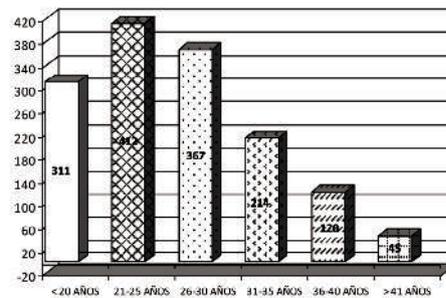
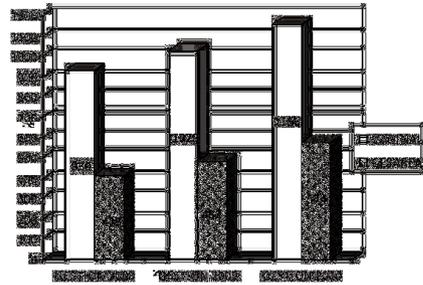
El problema del diagnóstico histopatológico tumoral de los ganglios linfáticos dentro de la práctica ha sido casi siempre conflictivo más que en otros tejidos, y por lo mismo atractivo o apasionante, porque cambios histológicos incipientes de malignidad no se presentan como en otros estructuras, como el epitelial por ejemplo. Por otra parte, en los procesos inflamatorios o inmunológicos del tejido linfoide aparecen cambios reactivos de células germinales que pueden simular malignidad. A consecuencia de estas dificultades, dentro del campo de la Patología han venido surgiendo especialistas en el estudio del tejido linfoide normal y patológico.

El que se inicia en el estudio de este campo deberá primero conocer las estructuras celulares normales y reacciones fisiológicas hiperplásicas del ganglio linfático.

El médico práctico conoce diversas enfermedades que se acompañan hipertrofia regional o general de los ganglios, como en la mononucleosis infecciosa o en la linfadenitis dermatopática, por ejemplo, por consiguiente, deberá indagar los antecedentes de una hipertrofia ganglionar o linfadenopatía para no caer en errores diagnósticos.

La enfermedad de Hodgkin (EH) fue descrita en 1832 por el médico británico Thomas Hodgkin (17 de agosto de 1798 – 5 de abril de 1866), contando con la edad de 34 años. Es conocido como un prominente patólogo y un pionero en la medicina preventiva.

Fue un médico contemporáneo de **Thomas Addison**, conocido por describir la disfunción de las glándulas suprarrenales, enfermedad que lleva su nombre, o Insuficiencia Suprarrenal Crónica Primaria (enfermedad de Addison), caracterizada por astenia, trastornos gastrointestinales e hiperpigmentación de la piel. También fue contemporáneo de Richard Bright, quien llamó la atención de pacientes con edema y albuminuria, relacionando con lesiones del parénquima renal, demostrando en la orina “una sustancia coagulable a la llama”, cuadro



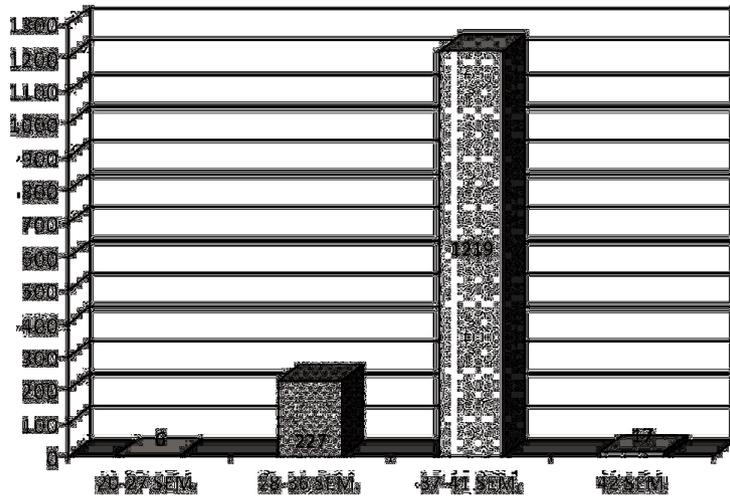
que durante mucho tiempo fue conocido como enfermedad de Bright, que posteriormente se correlaciona con el síndrome nefrótico (albuminuria, hipoalbuminemia, edema generalizado con hiperlipemia). Estos ilustres galenos fueron contemporáneos en el Hospital de Guy de Londres.

En el conocimiento de la enfermedad y su diagnóstico patológico destaca la contribución de una mujer, que a pesar de la resistencia y hostilidad por el sexo contrario en sus estudios universitarios,

las investigaciones de Dorothy Reed, fueron publicadas en 1902, denominándose a esta célula gigante del linfoma de Hodgkin como la célula de Reed, ahora llamada de Sternberg – Reed o Sternberg Reed. Sin embargo, Dorothy Reed prefirió dedicarse a la práctica de la pediatría, atendiendo a recién nacidos, lactantes y niños, donde también tuvo contribuciones importantes.

Casi no hay datos referentes a Carl Sternberg, mucho menos una imagen de este médico cuyo nombre junto con

Observaciones de C. Stenberg y de D. Reed al microscopio de luz. Diagramas de las variaciones de la célula gigante en la E.H., que posteriormente merecen un nombre



la de Reed se designa a la célula gigante típica de la EH. Nació en Austria en 1872 y murió en Viena en 1935. Asistió a la Universidad de Viena. Se doctoró en 1896, después de su formación profesional ingresó como asistente al Instituto de Patología del Hospital "Rodolf", siendo habilitado como anatomopatólogo bajo la dirección de Richard Paltauf, patólogo y bacteriólogo (1858-1924). Juntos realizaron importantes investigaciones sobre la linfogranulomatosis. Como reconocimiento a estos médicos austriacos la EH se designaba como Enfermedad de Sternberg – Paltauf.

PROLIFERACIONES NEOPLÁSICAS DE LOS LEUCOCITOS.-

Antes de que fuera identificada la EH estaba incluida dentro de los sarcomas maduros, es decir, de los tumores no epiteliales malignos, donde era posible reconocer macroscópicamente e histológicamente el tejido o células de origen, como es el ganglio linfático, y estos tumores de ganglios linfáticos eran conocidos como Sarcomas del tejido linfocitulares. (1, 4, 9)

Pero cuando la enfermedad fue reconocida y descrita por Tomás Hodgkin,

permitted diferenciarla de otras neoplasias malignas y describirla dentro de las enfermedades proliferativas malignas de los leucocitos, conocidas como entidades clínico-patológicas importantes dentro de la práctica clínica, además permitió dividir a los linfomas en linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin y agruparlas dentro de las siguientes categorías:

1.- Linfomas malignos (linfomas No Hodgkin) (LNH), constituyen lesiones tumorales cohesivas, constituidas principalmente por una proliferación de linfocitos y raramente de histiocitos, tipos celulares que crecen en cualquier parte del cuerpo donde existe tejido linfoideo, principalmente en los ganglios linfáticos. En muchos casos el fenotipo de la célula neoplásica se parece mucho a un determinado estado de la diferenciación normal de los linfocitos, dato que se utiliza para el diagnóstico y clasificación de estos procesos. Se aceptaba que estos tumores pueden invadir secundariamente la sangre dando una complicación leucémica.

2.- Enfermedad de Hodgkin (linfoma de Hodgkin) (LH), se describe en forma

aparte dentro de los linfomas no Hodgkin, porque comprende diversos cuadros identificados microscópicamente por la presencia de células gigantes de Reed-Sternberg. Además tiene cantidades variables de linfocitos y/o histiocitos. No produce compromiso leucémico.

3.- Leucemias son neoplasias malignas de las células precursoras hematopoyéticas, que se caracterizan por una sustitución difusa de la médula ósea por las células neoplásicas, secundariamente pasan las células leucémicas a la sangre donde pueden encontrarse en gran cantidad y también infiltran el hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros tejidos. Se clasifican en leucemias agudas y crónicas: linfoides y mieloides.

Clásicamente los términos de linfoma y leucemia han sido descritas como entidades distintas. El límite entre ambos procesos puede ser insensible, hay linfomas que se manifiestan primero por un cuadro leucémico en la sangre periférica y una participación de la médula ósea y también es posible que algunas leucemias aparezcan como masas linfomatosas sin participación medular. Así en la actualidad el término de lin-

foma-leucemia se aplican a determinados procesos, como se observa en la clasificación REAL.

3.- Neoplasias de células plasmáticas, mieloma múltiple y entidades afines, suelen originarse en los huesos y toman la forma de proliferaciones localizadas o diseminadas de células plasmáticas, que son células diferenciadas de los linfocitos B, formadoras de anticuerpos, con la aparición en la circulación sanguínea de niveles anormales de inmunoglobulina y de inmunoglobulinas de cadenas ligeras y pesadas. A veces estos desórdenes se llaman gamopatías monoclonales, porque la inmunoglobulina monoclonal que se encuentra en la sangre se conoce como componente M, por alusión a mieloma, también son conocidas como disproteinemias o paraproteinemias.

4.- Las histiocitosis, son lesiones proliferativas de macrófagos o histiocitos. Como el sistema mononuclear fagocítico (sistema reticuloendotelial) se encuentra diseminado en todo el cuerpo, las histiocitosis pueden asentar en el tejido linfoides, médula ósea o en cualquier tejido u órgano. Sin embargo, son entidades confusas, porque son raras las proliferaciones de histiocitos que se originan en el tejido linfoides y que se incluyen dentro de los linfomas, mientras que otras proliferaciones histiocíticas reactivas, son benignas. Entre estos dos extremos se encuentra un pequeño grupo de neoplasia caracterizada por la proliferación de un tipo especial de histiocito llamado célula de Langerhans, que son células dendríticas presentadores de antígenos, que se observan en la piel y pueden sufrir una proliferación clonal dando lugar a la histiocitosis de células de Langerhans.

Antiguamente, estos procesos se llamaban histiocitos X y se dividían en tres grupos: la enfermedad Letterer-Siwe, la enfermedad de Hans-Schuler-Christian y el granuloma eosinófilo, que actualmente se las considera formas distintas de manifestación de un mismo proceso. Con este término se han venido describiendo lesiones tumorales derivados de los histiocitos que suscitan confusión, como el histiocitoma fibroso benigno

(dermatofibroma, hemangioma esclerosante) y el histiocitoma fibroso maligno, constituidos por células que se parecen mas a los fibroblastos, con presencia de algunas de macrófagos espumosos.

En esta oportunidad solo nos ocuparemos de la enfermedad de Hodgkin (Linfoma de Hodgkin) que se diferencia en varios aspectos. Así los LNH pueden afectar los órganos o tejidos extraganglionares y se extiende en forma no predecible, mientras que el LH aparece en un grupo ganglionar y se extiende por contigüidad, no tiene relación con las leucemias. Se deja aparte a las leucemias, las discrasias de células plasmáticas y enfermedades relacionadas y las histiocitosis. Por otra parte no nos ocuparemos del curso clínico ni del tratamiento. (4,5)

ENFERMEDAD DE HODGKIN.-

La EH constituyen un grupo de afecciones, que a diferencia de los LNH, aparece en un solo ganglio y se extiende a los ganglios por vecindad. Microscópicamente se presenta en varios cuadros, caracterizados por la presencia de células gigantes carácter denominadas de S-R, con acumulación reactiva de linfocitos, histiocitos, granulocitos y también fibrosis.

Es un proceso linfoproliferativo maligno por la expansión de células linfoides activadas, con una morfología y fenotipo peculiar acompañados de una celularidad de tipo inflamatorio. (3)

NOMENCLATURA.-

Ha recibido diversas designaciones: Enfermedad de Sternberg – Paltauf, granuloma criptogenético de Sternberg – Paltauf. El término de granuloma ha estado implícitamente relacionado con el nombre de la enfermedad y su localización ganglionar preferente, así como: linfogranulomatosis maligna, granuloma infeccioso, granuloma maligno, linfoma maligno, granulomatosis maligna. (2, 9)

ETIOLOGIA-

La etiología de la enfermedad, de acuerdo a los tiempos y a los conocimientos en vigencia sostenidos en las distintas épocas ha sido cambiante. Los rasgos clínicos e histológicos de la Enfermedad

de Hodgkin, sugieren, como se dijo, un proceso inflamatorio crónico.

Sus manifestaciones clínicas hasta han sugerido la posibilidad de ser una enfermedad transmisible o contagiosa, como también un trastorno inmune. Se admite en la actualidad que se trata de una enfermedad neoplásica, de un linfoma.

Así se ha atribuido la etiología a diversos gérmenes. Doroty Reed descartó la etiología de una tuberculosis o micosis. Experimental nunca ha sido reproducida la tuberculosis; pero la enfermedad puede complicarse con una tuberculosis grave. De ahí el aforismo médico de Ewing de la asociación de ambas entidades en el ganglio: "La tuberculosis sigue a la enfermedad de Hodgkin como la sombra al cuerpo". Banting y Yates creyeron descubrir el bacilo que lo denominaron *Corynebacterium Hodgkin*

Forbus, citado por Anderson asoció la enfermedad a la *Brucella mlitensis* porque las lesiones producida en la Bruceosis eran parecidas a la de Hodgkin. (1)

Se ha atribuido un mayor riesgo para la E H, en aquellas personas que habían padecido una Mononucleosis Infecciosa, con un riesgo de tres veces más. Se ha dicho que el virus de Epstein Barr es su causa, pero a diferencia del linfoma de Burkitt es raro encontrar el DNA por distintos métodos el virus en los ganglios linfáticos, pero algunas variantes dan positividad para el VEB. En los enfermos con SIDA la infección por VEB parece desempeñar una acción más relevante en los LNH.

El papel de otros virus, como el herpes virus 6, así como las alteraciones genéticas t (14-18), (q32, q21), y la expresión del oncogen bcl 2 que pueden observarse en algunos casos es más raro. Se han referido casos de "epidemias" con largos periodos de presentación de los casos, como en escolares y movimientos juveniles.

Hay raros casos familiares que apoyan una condición genética que facilitaría su desarrollo. En este sentido los estudios del Sistema HLA (Antígenos Leucocita-

rios Humanos) no han sido concluyentes. Una predisposición genética se ha sugerido en algunos casos familiares, pero no se dispone de una información científica que cuantifique los factores genéticos.

En cuanto a un trastorno inmune, la presencia de anergia en estos pacientes a una variedad de antígenos cutáneos. Un mejor pronóstico de las formas que contienen histiocitos benignos, en cambio, las alteraciones en los linfocitos T, llevan a la idea de un trastorno inmune.

Los estudios epidemiológicos muestran una curva bimodal en cuanto a la edad de presentación, con un primer pico alrededor de los 15 y 34 años y otro después de los 50, se ha sugerido que la etiología podría ser diferente según edad de presentación.

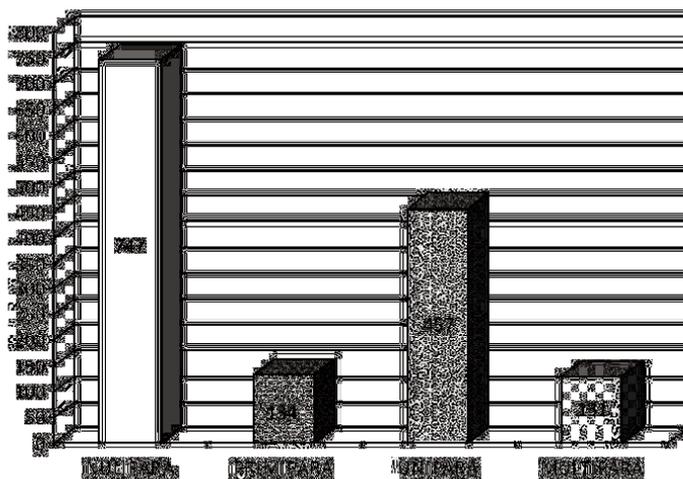
Como una conciliación a las observaciones anteriores se ha planteado las hipótesis de que la enfermedad de Hodgkin puede empezar como un trastorno inflamatorio viral o inmune, y con el tiempo transformarse en un cuadro neoplásico, similar por su evolución a los demás linfomas denominados linfomas no Hodgkin. Pero a diferencia de estos no tiene componente leucémico.

La etiología cancerosa o neoplásica maligna de la enfermedad es aceptada, porque su evolución, en la mayor parte de los pacientes, sin tratamiento produce metástasis viscerales y conduce a la caquexia hasta la muerte, pero se beneficia y obtienen remisiones con la roentgen y quimioterapia.

ASPECTOS CLINICOS.-

Clinicamente el enfermo clásico presenta una linfadenopatía cervical frecuentemente acompañada por un agrandamiento del bazo. La enfermedad se disemina contigüidad por el sistema linfático a los ganglios vecinos, apareciendo nódulos mediastinales, axilares e inguinales. Sin embargo, puede aparecer primariamente en el tejido linfoide de órganos extraganglionares.

Se acompaña de fiebre con periodos variables de remisiones, denominada tipo

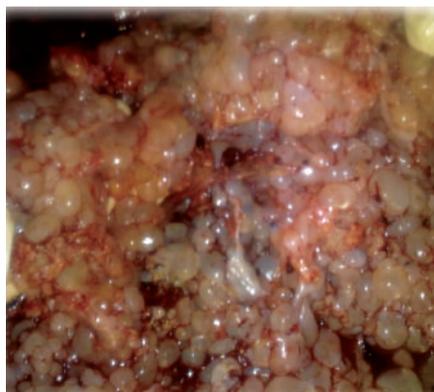


Pel - Ebstein, caracterizado por periodos de fiebre ligera, sudores nocturnos que duran días, separados por intervalos de una o dos semanas de temperatura normal. A veces la fiebre es más seguida,

con leucocitosis y presencia de eosinofilia y monocitosis, dando la impresión de una enfermedad infecciosa. En el momento actual, si la enfermedad es detectada en etapa localizada se puede obtener la curación de más del 90% de los enfermos. Habiéndose logrado un progreso sostenido en la curación de esta enfermedad.

ASPECTOS HISTOLOGICOS.-

Las primeras descripciones de los hallazgos microscópicos de la enfermedad



describen un aumento de volumen y pro-liferación de las células retículo-endoteliales del ganglio linfático de las áreas interfolliculares e intersinusoidales, relacionadas con células reticulares.

Estas células tienen núcleos irregulares, pleomórficos parecidas a los megacariocitos, otras veces muestran núcleos separados parecidos a las células de Langhans. Las grandes células mononucleares y gigantes se las denominaba células de Dorothy - Reed o células gigantes de Sternberg. Asimismo aparecen otras células como células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos y fibroblastos.



Los eosinófilos destacan dentro del campo microscópico, aunque no siempre están presentes. Fenómenos de necrosis celulares o en áreas pueden aparecer. En las fases avanzadas la fibrosis es progresiva que pueden dificultar el diagnóstico. Para el diagnóstico histopatológico de la enfermedad deben identificarse las células de Sternberg – Reed (CSR) características, aunque también pueden aparecer variantes morfológicas de esta célula que parecen tener poca similitud.

1.- La CSR clásica es una célula tumoral gigante que alcanza incluso un diámetro hasta de 15-40 micras, multinucleada, casi siempre binucleada o bilobulada, con las dos mitades muchas veces como "imagen en espejo" una de otra, con citoplasma abundante, basófilo o anfófilo, los núcleos son grandes y en ellos destacan nucleolos voluminosos, acidófilos o anfófilos, rodeados por un halo claro "en ojo de lechuza".

No se ha precisado el origen de esta célula. En el transcurso de los años se ha atribuido ser una forma tumoral anaplásica o tener su origen en una célula del retículo, inmunoblasto o células T malignas. Actualmente se acepta que proviene de células B del centro germinal, en una pequeña proporción se produciría un reordenamiento de los genes de receptores de células. En conclusión las CSR constituyen una activación de las células B y es así que los tipos histológicos clásicos de la EH tiene un inmunofenotipo de células B. Entre las variantes biológicas que se describen tenemos: que se describen tenemos:

2.- La CSR L – H (linfocítica – histiocítica), llamada también "en palomita de maíz" (popcorn= maíz tostado, rosetas), es decir, en nuestro medio "en pipoca" por la forma de su núcleo, que aparece en la forma de predominio linfocítico. Es una célula más pequeña que la anterior, de núcleos lobulados, de membranas finas, nucleolos pequeños de cromatina finamente granular. (9)

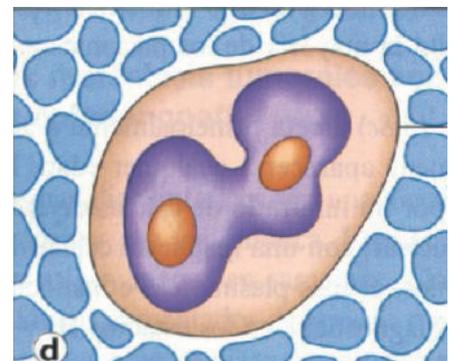
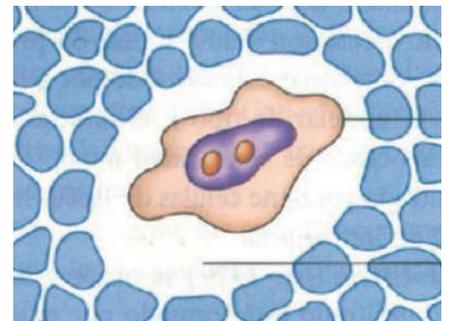
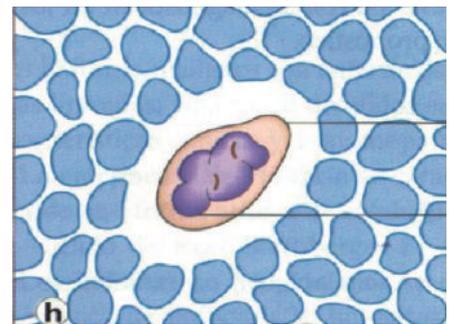
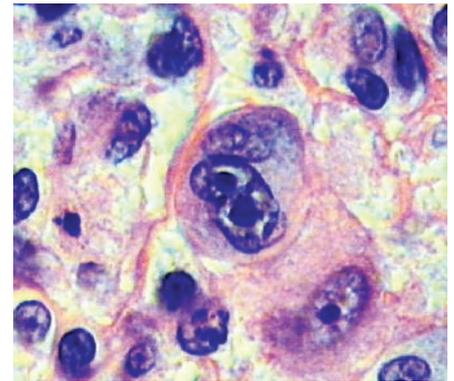
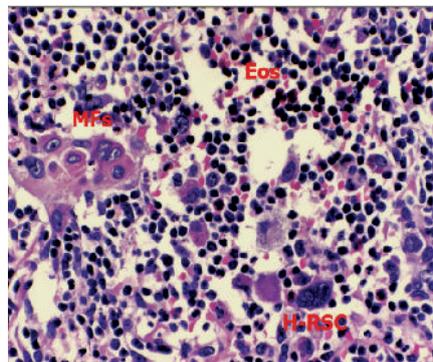
3.- La CSR lagunar que se observan en el subtipo esclerosis nodular, con núcleos multilobulados o replegados,

nucleolos poco apreciables, rodeados de abundante citoplasma claro, que en las secciones histológicas aparece el núcleo como rodeado de un vacío que da la impresión de una laguna.

4.- La CSR pleomórfica, que se observa en las formas más agresivas, principalmente en la depleción linfocítica. Es de aspecto atípico, con uno o varios núcleos, lobulados, nucleolos grandes.

Sin embargo, que la CSR, con su aspecto morfológico parecido o similar pueden aparecer en otros procesos como en la mononucleosis infecciosa, en cánceres de tejidos sólidos y en los linfomas no Hodgkin, pero en la enfermedad de Hodgkin las células de Sternberg-Reed aparecen rodeadas de un fondo de células inflamatorias no neoplásicas como linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos. El cuadro de celularidad mixta microscópicamente muestra células plasmáticas, eosinófilos y a veces zonas de necrosis, que semeja a un proceso inflamatorio granulomatoso antes que a una neoplasia. La reacción fibrosa en la esclerosis nodular y la fibrosis difusa en ausencia de linfocitos puede ser compatible con un proceso inflamatorio crónico. Incluso se han descrito remisiones espontáneas de la enfermedad, aún sin tratamiento. Hechos que convalidan una naturaleza infecciosa. (9)

Su identificación por Thomas Hodgkin ha permitido clasificar a los LINFOMAS en Linfomas No Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin o Linfoma de Hodgkin.



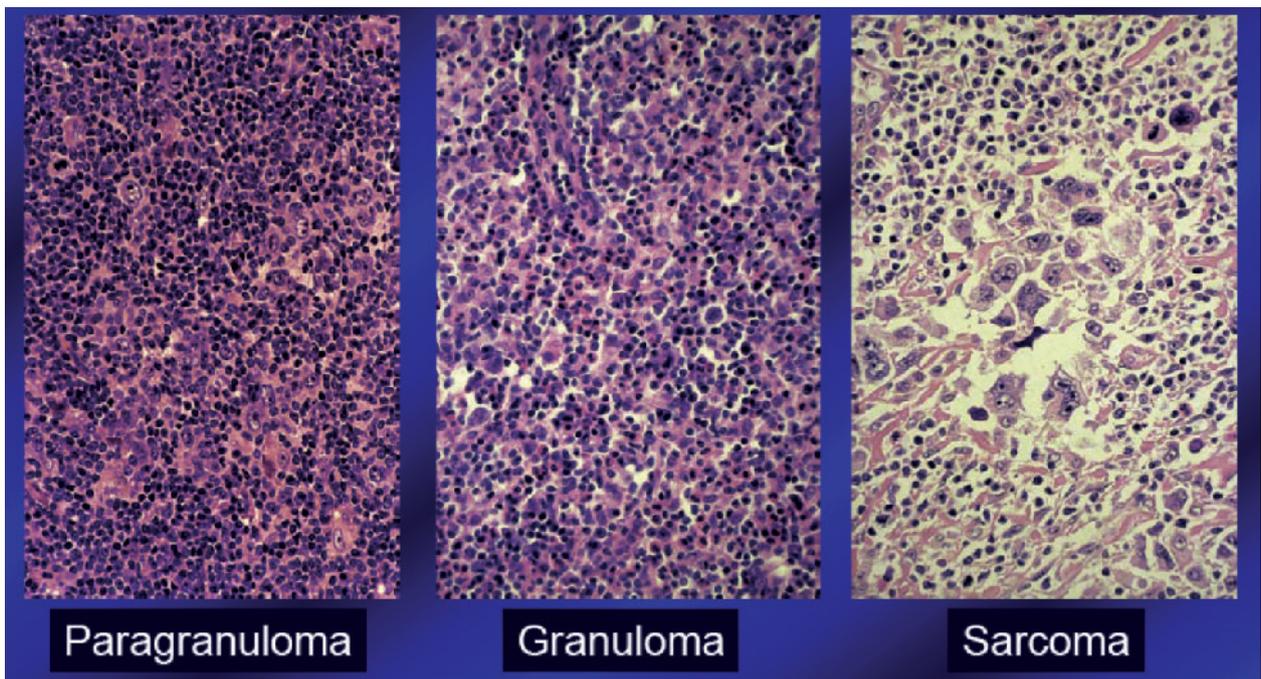
CLASIFICACION. TIPOS HISTOLOGICOS.-

En un principio la enfermedad ha estado integrada dentro de los tumores malignos de los ganglios linfáticos. Su identificación dentro de la patología se la incluía dentro de los Sarcoma del tejido linforeticular o linfosarcomas

En el transcurso de más de medio siglo han propuesto dividir la enfermedad desde un punto de vista histológico, tratando de correlacionar el curso clínico y procurar establecer un pronóstico. La clasificación más antigua fue la de Jackson y Parker (1.947), que ya esta en desuso, dividía la enfermedad en tres tipos:

paragranuloma, granuloma y sarcoma de Hodgkin. Pero el diagnóstico de cualquier de los tres tipos estaba basado en la identificación patognomónica de una célula gigante llamada de Sternberg-Reed. Posteriormente Lukes, Butler y Hicks en 1963, miembros del Comité de Nomenclatura, propusieron una nueva clasifica-

CLASIFICACION DE JACKSON Y PARKER (1947)		
CELULA PROLIFERANTE	LINFOMA	LEUCEMIA
Linfocito	Linfocitoma	Leucemia linfática crónica
Linfoblasto	Linfosarcoma	Leucemia linfática aguda
	Linfosarcoma	Leucemia linfática aguda o crónica
	Linfoma folicular gigante	Leucemia linfática aguda o crónica
Célula del retículo	Sarcoma de células del retículo (rara)	Leucemia histiocítica (raramente) (célula del reticulo)
	Enfermedad de Hodgkin	Leucemia histiocítica
	Paragranuloma	
	Granuloma	
	Sarcoma	
Célula plasmática	Plasmocitoma	Leucemia histiocítica
		Leucemia de células plasmáticas



(Fuente: Massarelli, G.)

ción, que fue revisada y aprobada en la Conferencia de Rye en 1966, donde se redefinieron 5 tipos, que se denomina clasificación de Rye: 1) Predominio linfocítico, 2) Esclerosis Nodular, 3) Celularidad Mixta, 4) Depleción Linfocítica y 5) No clasificados. En realidad la enfermedad no cambia, sino las justificaciones para una nueva clasificación, que son los siguientes: 1) Un nuevo concepto sobre la significación de los componentes linfocítico e histiocítico y 2) el reconocimiento de la variante de esclerosis nodular y su pronóstico más favorable. Cuando se publicó la clasificación de Jackson y Parker, poco se sabía de inmunidad celular y el importante papel de los linfocitos e histiocitos en tal respuesta.

LUKES – BUTLER – HICKS 1963
Linfocito – histiocítico

Nodular o difuso

- Esclerosis nodular
- Celularidad mixta
- Fibrosis difusa
- Reticular

LUKES – BUTLER 1966
Clasificación de Rye

- Predominio linfocítico
- Esclerosis nodular
- Celularidad mixta
- Depleción linfocítica
- No clasificados

En el año de 1982, bajo los auspicios del Instituto Nacional del Cáncer de E.U.A., aparece otra, la Clasificación de los LNH, denominada "Fórmula de Trabajo de para Uso Clínico de los LNH", (Working Formulación) donde no se incluye la EH ni otras proliferaciones neoplásicas malignas.

En 1994 bajo los auspicio de la O.M.S. se busca solucionar las deficiencias advertidas en la "Fórmula de Trabajo" y surge la Clasificación REAL (Revised European – American Clasification of Lymphoid Neoplasmas (OMS/REAL), basada en las característica clínicas, morfológicas, el inmunofenotipo y el genotipo donde además se incluyen no solamente a los LNH, sino también la relación con las leucemias. Dentro de este

amplio grupo de los LNH se describe en forma aparte la EH, por ser clínica e histológicamente distinta, así como las neoplasias malignas plasmáticas-mieloides.

La EH como un grupo independiente con cuatro variedades:

- 1.- EH con esclerosis nodular
- 2.- EH con predominio linfocítico
- 3.- EH de celularidad mixta
- 4.- EH con depleción linfocitaria.

En el año 2001 la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) reclasifica al LH en dos grupos, incluyendo sus marcadores inmunológicos CD que significa del inglés Cluster of differentiation, o Grupo de Diferenciación, que va seguido de un número ordinal y de un signo positivo (+) o negativo (-). (8).

Enfermedad de Hodgkin clásica (95 %) (CD15+, CD20-, CD30+, CD45-), que a su vez se subdivide en cuatro tipos que son:

1. Enfermedad de Hodgkin con esclerosis nodular.
2. Enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico.
3. Enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta.
4. Enfermedad de Hodgkin con depleción linfocítica.

Enfermedad de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos (5 %): El inmunofenotipo típico es CD15-, CD20+, CD30-, CD45+. Suelen ser indolentes, con afectación ganglionar periférica, no mediastínica, con recaídas tardías y excelente supervivencia

Finalmente la Organización Mundial de la Salud (OMS -WHO) reúne en el año 2007 a un grupo de 138 hematopatólogos, miembros de la Asociación Europea de Hematopatología y 62 oncólogos clínicos, en una revisión actualizada de su última clasificación y de la REAL, donde la morfología es la principal base del diagnóstico, sin embargo el inmunofenotipo o inmunohistoquímica, la citogenética y la clínica son recursos para

definir un diagnóstico específico del linfoma o la leucemia y el diagnóstico surgirá de dichos elementos combinados.

Esta es una clasificación donde se llega a un acuerdo por las Sociedades Americanas y Europeas de Hemopatología y es considera como STANDARD y se mantiene a la EH con sus cinco variantes mencionadas utilizando para todos ellos la designación de linfoma: (5)

LINFOMA DE HODGKIN
Clasificación STANDARD

LH clásico:

- 1.- Esclerosis nodular
- 2.- Celularidad mixta
- 3.- Rico en linfocitos
- 4.- Depleción linfoide
- 5.- LH nodular de predominio linfocítico

ASPECTOS HISTOLÓGICOS.

1) Esclerosis nodular. Es la forma más frecuente constituye el 65 a 70% de todos los casos. Histológicamente se caracteriza por 1) la presencia de la célula de Reed-Sternberg, tipo lagunar 2) bandas de colágeno que dividen el tejido linfoide en nódulos. El inmunofenotipo de las células tumorales son positivas para CD15+, CD30+ y negativas para CD45 y 70% VEB+ y para marcadores de células B y T.

2) Celularidad mixta.- Esta forma representa el 20 a 25 % de los casos. Histológicamente hay un borramiento de la estructura ganglionar por una infiltración celular polimorfa constituidas por linfocitos pequeños, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos benignos mezclador con células tumorales. La presencia de células de Reed-Sternberg características y las variantes mononucleares son abundantes. El inmunofenotipo es idéntico al de la esclerosis nodular. Los linfocitos pequeños corresponden de preferencia a las células T.

3) Rico en linfocitos.- Es una variante rara con un predominio de linfocitos reactivos, donde se ha borrado la estructura ganglionar y reemplazada por un infiltrado celular difuso, esca-

samente nodular porque han quedado grupos de linfocitos B, el diagnóstico surge de la identificación de células mononucleares y de Reed-Sternberg. El inmunofenotipo corresponde a CD45-, CD20-, CD15+, CD30+. Puede estar asociado al VEB hasta en un 40%.

4) Depleción linfoide.- Corresponde a menos del 5% de los casos. Aparece como una proliferación de grandes células histiocitarias pleomórficas, uni o multinucleadas y células de R-clásicas y anaplásicas, con escasez o ausencia de linfocitos. El fenotipo de las células tumorales es igual a los anteriores y tiene importancia para diferenciar de los LNH de células grandes. Puede observarse en individuos con VIH positivos y con el VEB

5) Predominio nodular linfocítico.- Es una variante poco frecuente que aparece alrededor del 5% de los casos. Se caracteriza por una proliferación nodular de linfocitos maduros mez-

clados en forma variable con histiocitos benignos. El aspecto nodular puede deberse a folículos de células B distendidos. Las células de Sternberg-Reed son escasas y dispersas, pero pueden ser más comunes las linfocitarias (L/H). Las células plasmáticas, los eosinófilos y los neutrófilos son escasos y pueden faltar. Esta variante puede confundirse con un linfoma linfocítico de células pequeñas. A diferencia de las anteriores formas las células L/H expresan marcadores para células B, siendo negativas para CD20, CD15, CD30 y VEB. (10)

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson. W.A.D. - "Pathology". Second Edition. The C.V. Mosby Company. 1953.
2. Costero, Isaac. - "Tratado de Anatomía Patológica". Vol. II. Editorial Atlanta, S. A. México D. F. 1946.
3. Farreras, Veinti P., Rozman, C. y Colbs. - "Medicina Interna" XV Ed. Ed. Elsevier.
4. Forgue, E. - "Patología Externa" Tomo I. Ed. Elsevier. 15ª Edición. 2004. S. A. Madrid.

5. Hidalgo Ortiz, Carlos. - "La Nueva Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de Tumores del Tejido Hematopoyético y Linfoide. Revista Latinoamericana. Vol 47, Nº 1, enero - marzo 2009.
6. Igarzabal, José E. - "Nuevo Tratado de Patología Quirúrgica" Tomo I. Generalidades. Librería Hachette S. A. Buenos Aires. 1955.
7. Massarelli, G. - "Enfermedad de Hodgkin". Instituto de Anatomía Patológica. Universidad e Sassari. Italia. 2008.
8. Padilla E., Mario. - "Clasificación de los Linfomas. Pasado, Presente y Futuro". Rev. Inst. Méd. "Sucre". LXXV: Nº 134/135 (21 - 36). Sucre - 2009-2010.
9. Pardo Mindán, F.J. - "Anatomía Patológica". Editorial Mosby. 1997.
10. Ribbert, H. y Hamperl, Herwig. - "Tratado de Patología General y Anatomía Patológica". Editorial Labor, S. A. 1956.
11. Vinay Kumar, Abul K. Abbas y Nelson Fausto. - "Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional". 7ª. Edición Elsevier España S.A. 2006.