

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.**

**FRECUENCIA DE LINFOMA DE
HODGKIN CLÁSICO, CON
PERDIDA DE LA EXPRESIÓN DE
CD 15.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE :
MEDICO ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA**

P R E S E N T A:

DR. SERGIO CASTILLO GUITARRERO

TUTORA DE TESIS: DRA. MONICA B. ROMERO GUADARRAMA

MEXICO D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Marco Antonio Durán Padilla

Jefe del Servicio de Patología del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Mónica Belinda Romero Guadarrama

Titular del curso de Posgrado de la Especialidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Mónica Belinda Romero Guadarrama

Médico Adscrito al Servicio de Patología del Hospital General de México,
"Dr. Eduardo Liceaga"
Tutora de Tesis.

DEDICATORIA

INDICE

I	Dedicatorias
ii	Abreviaturas
iii	Índice de tablas
iV	Índice de figuras
V	Resumen

1.ANTECEDENTES

2.JUSTIFICACIÓN

3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.HIPOTESIS

5.OBJETIVOS

6.CASOS, MATERIAL Y METODO

6.1	Diseño del estudio
6.2	Universo de trabajo
6.3	Descripción de las variables
6.4.1	Selección de la muestra
6.4.2	Criterios de selección
6.4.2.1	Criterios de inclusión
6.4.2.2	Criterios de no inclusión
6.4.2.3	Criterios de eliminación
6.5	Procedimientos
6.6	Consideraciones éticas
6.7	Análisis estadísticos

7.RESULTADOS

8.DISCUSIÓN

9.CONCLUSIÓN

10.BIBLIOGRAFIA

ABREVIATURAS

LHc	Linfoma de Hodgkin Clásico.
EBV	Virus de Epstein Barr
CD	Denominación de grupo (del inglés <i>cluster designation</i>)
R-S	Reed-Sternberg
LNH	Linfoma No Hodgkin
LHPLN	Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular

INDICE DE TABLAS.

Tabla No.1	Clasificación de la OMS, 2008 Clasificación de Linfomas de Hodgkin.
Tabla No.2	Casos LHc, hombres y mujeres.
Tabla No.3	Correlación de la edad con el tipo histológico.
Tabla No.4	Tipos histológicos.
Tabla No.5	Casos CD 15 positivos y negativos.
Tabla No.6	Casos CD30 positivos.
Tabla No.7	Casos con expresión para VEB.
Tabla No.8	Localización de ganglios linfáticos biopsiados.
Tabla No.9	Contingencia de tipo histológico CD15.
Tabla No.10	Prueba de Chi-cuadrada.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Histología normal de un ganglio linfático.
Figura 2	Célula R-S clásica/Célula R-S mononuclear
Figura 3	Célula R-S pleomórfica
Figura 4	Célula R-S lacunar
Figura 5	Célula R-S variante linfocitocítica.

RESUMEN

Thomas Hodgkin describió por primera vez la enfermedad en 1832. El LHc es una enfermedad potencialmente curable (>75% de los casos). El LHc tiene características clínicas y morfológicas únicas; histológicamente se caracteriza por tener 1-3% de células neoplásicas conocidas como células Reed-Sternberg (R-S), inmersas en un contexto de poblaciones variables de células inflamatorias como linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. En México hasta el 2003 se reportaron 935 casos, con mayor incidencia en el grupo de varones de 15 a 19 años y en mujeres igual incidencia en los grupos de 15 a 19 y de 20 a 24 años. (6). En el INCan hasta el 2004 representó el 0.8% de los linfomas, con 162 casos diagnosticados de los cuales 88 fueron hombres y 74 mujeres. (7,8). El LHc es más común en hombres que en mujeres. La distribución en ambos sexos es bimodal con un pico de adultos jóvenes de 15-34 años y otro en individuos de edad avanzada (>55años). El subtipo histológico predominante en pacientes jóvenes es de LH esclerosis nodular y en pacientes mayores de 55 años es de LH celularidad mixta. La tasa de supervivencia a cinco años para los estadios I-II, III y IV es de 90, 84 y 65%, respectivamente. La mortalidad por LHc ha disminuido significativamente gracias a los nuevos esquemas de tratamiento y hoy solo representa 0.5% de las causas de muerte en México.

OBJETIVO. Determinar la pérdida de expresión de CD15, en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico.

MATERIAL Y METODOS. Se efectuó un estudio transversal de pacientes con LHc, entre 2001-2013 (abril). Se revisaron los cortes histológicos, y se efectuó inmunohistoquímica.

RESULTADOS. Se revisó una base de datos de 261 pacientes. De los cuales se seleccionaron 156 casos,

CONCLUSIÓN.

En esta serie de casos observamos pérdida de la expresión de CD 15 en el 14-2% de los pacientes con LHc y no se observó cambio estadístico significativo cuando se comparó con el subtipo histológico.

SUMMARY.

Thomas first described Hodgkin's disease in 1832. The LHC is a potentially curable disease (> 75% of cases). The LHC has unique clinical and morphological characteristics; histologically characterized by 1-3% of neoplastic cells known as Reed-Sternberg cells (RS), embedded in a context variable populations of inflammatory cells such as lymphocytes, neutrophils, eosinophils, plasma cells and histiocytes. In Mexico until 2003, 935 cases were reported, with the highest incidence in the male group of 15-19 years and women equal incidence in groups of 15-19 and 20-24 years. (6). In the INCan until 2004 accounted for 0.8% of lymphomas, with 162 diagnosed cases of which 88 were men and 74 women. (7,8). The LHC is more common in men than in women. The distribution is bimodal in both sexes with a peak of young adults aged 15-34 and one in elderly individuals (> 55 years). The predominant histologic subtype in young patients LH is nodular sclerosis and in patients over 55 years is mixed cellularity HL. The survival rate at five years for stage I-II, III and IV is 90, 84 and 65%, respectively. LHC pot mortality has decreased significantly due to the new treatment and now only represents 0.5% of the causes of death in Mexico.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, CD 15.

1. ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplásia que se origina de células B modificadas que presentan múltiples mutaciones somáticas, con pérdida de la expresión de antígenos de células B, y la capacidad de producir inmunoglobulinas; lo anterior promueve su proliferación clonal, preferentemente en ganglios linfáticos de la región cervical; aunque podría generarse en cualquier parte del cuerpo. Además, esta enfermedad puede propagarse otros ganglios, a través de los vasos linfáticos, pudiendo llegar incluso al hígado y los pulmones. Esta neoplasia se caracteriza por la escasa presencia de células tumorales, células de Hodgkin/Reed-Sternberg, en un microambiente no tumoral. Los primeros indicios de linfomas se remonta al año de 1832, cuando Thomas Hodgkin presentó un trabajo sobre el estudio anatomopatológico sobre siete pacientes post-mortem, los cuales tenían una enfermedad ganglionar mortal; Los describió como "One some morbid appearances of the absorbent glands and spleen" (1). Posteriormente en 1865 Sir Samuel Wilks, publicó un artículo, en donde confirma estos hallazgos en 15 pacientes nuevos y propuso el nombre de "Enfermedad de Hodking"(2). Sin embargo fue en 1892 cuando Carl Sternberg de Viena y posteriormente en 1902 Dorothy Reed, en Johns Hopkins, describieron con detalle las características células gigantes que hoy llevan el epónimo Reed-Sternberg (R-S) (3). La actual clasificación de linfoma de Hodking, se basó en la propuesta por Robert Lukes y James Butler en 1966 (4).

1.1.2. Epidemiología.

Representa tres casos por 100 000/año y el 10% de los linfomas de Estados Unidos, de los cuales el 85% se presenta en varones con una curva de incidencia bimodal: con un pico en adultos jóvenes de 15 a 34 años y otro en individuos de edad avanzada (>55 años). La American Cancer Society estimó para el 2010, un total de 8490 casos de los cuales 4670 serán hombres, con una muerte estimada de 1320 casos (5).

En México hasta el 2003 se reportaron 935 casos, con mayor incidencia en el grupo de varones de 15 a 19 años y en mujeres igual incidencia en los grupos de 15 a 19 y de 20 a 24 años. (6). En el INCan hasta el 2004 representó el 0.8% de los linfomas, con 162 casos diagnosticados de los cuales 88 fueron hombres y 74 mujeres. (7,8).

1.1.3. Inmunofenotipo de LHc.

Los LHc presentan un espectro muy variado, desde el punto de vista morfológico. Hace más de tres décadas se reconoció el hecho de que las células linfoides pertenecen a distintos subgrupos, con expresión diferente de antígenos, tanto de superficie como citoplásmicos y con funciones inmunológicas distintas. Esto posibilitó el inicio de los estudios de inmunofenotipo en tumores de estirpe linfoide (9, 10, 11). Los mismos fueron hechos con técnicas de inmunología celular, costosas, complejas y difíciles de estandarizar. Posteriormente, la aparición de anticuerpos que detectan antígenos en el tejido fijado e incluido en parafina dio un vuelco enorme a toda esta tecnología. Todos estos estudios permitieron arribar a la conclusión que el análisis del inmunofenotipo es útil, necesario y actualmente, después de la última clasificación de linfomas de la OMS, es imprescindible adjuntarlo al diagnóstico morfológico. La interpretación del inmunofenotipo debe realizarse siempre, como respuesta a las interrogantes planteadas por los hallazgos clínicos y morfológicos. El estudio de un único marcador linfoide o un grupo, seleccionado en forma azarosa y no adecuada, da origen a confusión y errores, algo que debe evitarse. El estudio de inmunofenotipo mejora la eficacia diagnóstica entre 10% y 45% para los tipos más frecuentes de linfomas (12,13).

La mayoría de las formas de células T presentan características de sus células de origen durante la transformación maligna; el origen de las células R-S, no estaba tan claro al principio porque presentan un inmunofenotipo muy inusual, variable e inconstante, con la pérdida de expresión de antígenos asociados a células B y, por el contrario, la expresión de genes característicos de diferentes tipos de células hematopoyéticas. El origen de célula B de las células R-S, se puede demostrar en un 95% de los casos por la expresión de PAX5, una proteína activadora específica de células B; aunque la señal de PAX 5 en las células R-S, es mucho más débil que la detectada en las células B reactivas y la mayoría de sus dianas directas no se expresan en el microambiente del LHc. Las células R-S en la mayoría de los casos son CD30+, CD15+ y CD45- (14). También son negativas para la cadena J, para CD75 y para marcadores específicos de macrófagos como el epitopo PG-M1 de la molécula CD68. Únicamente un 30-40% de los casos son positivos para el marcador de células B CD20 y con menos frecuencia en algunos casos podemos encontrar otros marcadores típicos de las células B como CD22 y CD79a (15)

Los factores de transcripción que regulan la expresión de genes típicos de células B, como OCT-2, BOB-1, están ausentes en el 90% de los casos (16,17). Además de la baja expresión, a veces inexistente, de las moléculas específicas de células B, las células R-S expresan marcadores de otros linajes de células hematopoyéticas. Así, en el microambiente tumoral que se forma en el LHc podemos encontrar marcadores de células T, moléculas citotóxicas, marcadores de células dendríticas y/o marcadores mieloides.

Tabla No.1 Clasificación de la OMS para los linfomas de Hodgkin
1. Nodular de predominio linfocítico
2. Clásico; Esclerosis nodular Rico en linfocitos Celularidad mixta Depleción linfocítica.

INMUNOHISTOQUÍMICA EN LA DETERMINACIÓN DEL INMUNOFENOTIPO DE LHc.

CD15 (Leu – M1)

Reacciona con Ag presentes en neutrófilos maduros, monocitos y subgrupos de células T. Es reconocido como marcador de células de Reed-Sternberg en Enfermedad de Hodgkin clásica, no se observa en el LHPLN. Es negativo en la mayoría de los linfomas no Hodgkin con la excepción de algunos linfomas anaplásicos de células grandes sobre todo cutáneos y algunos linfomas T periféricos. Se observa marcación en 60% de los adenocarcinomas, (18,19).

El patrón de tinción es de membrana y del Golgi (DABBS).

CD30

Reconoce una proteína de activación, miembro de la familia del factor de necrosis tumoral. En parafina funciona la clona BerH2, en congelación la Ki-1, la tinción es de membrana o paranuclear en la zona del Golgi o ambas. La positividad difusa citoplasmática puede verse junto a las anteriores, si está sola no debe considerarse como verdadera. Es un marcador no específico de linfoma ni tampoco específico de tumor. En el tejido linfoide normal o reactivo pueden verse células CD30 positivas, grandes (inmunoblastos) y linfocitos pequeños activados, en el borde de los centros germinales de los folículos o entre ellos.

Casi 100% linfomas anaplásicos son positivos y fueron inicialmente definidos por esta reactividad como Ki-1. También lo es la papulosis linfomatoide.

Pero frecuentemente existen focos de células positivas en todos los linfomas no anaplásicos de células grandes.

El CD30 marca la célula de RS en el 90% EH clásica, con su patrón característico de membrana y paranuclear.

Se ha encontrado positividad en neoplasias no hematolinfoides como el carcinoma embrionario y el melanoma maligno (DABBS). También es positivo en el citoplasma de las células plasmáticas. Generalmente se ve con recuperación antigénica con HIER (heat induced antigen retrieval) (20,21).

LMP-1

Proteína latente de membrana del virus de Epstein Barr , es una proteína viral que protege a las células infectadas de la apoptosis por desregulación de bcl-2.

La tinción es citoplasmática con acentuación paranuclear y a veces de membrana. Tiene muy

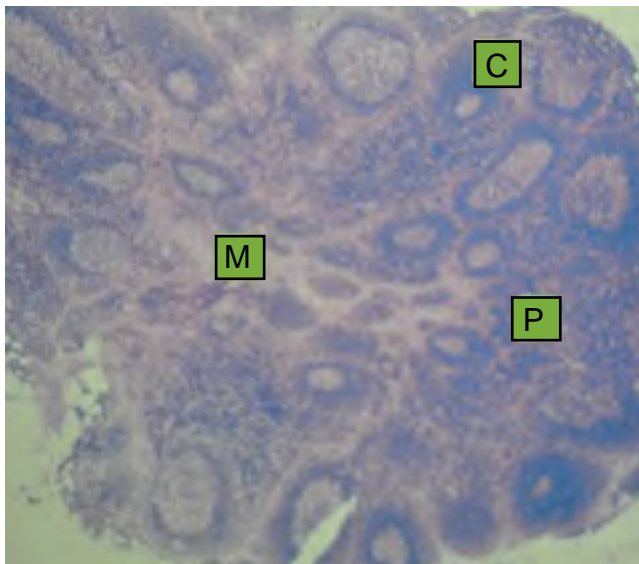


Fig. 1. CORTE DE UN GANGLIO LINFÁTICO NORMAL. El ganglio linfático esta rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo, y se divide en tres partes principales; C. corteza, P. paracorteza, M. Médula, que contiene cordones de tejido linfoide (región de células T y B en la que abundan las células plasmáticas y los macrófagos). Tinción hematoxilina-eosina, 10x.

buena correlación con la detección de ARN viral por hibridación in situ (HIS). Se detecta en EH, mononucleosis, SIDA, linfomas no Hodgkin. La inmunohistoquímica tiene menos sensibilidad en los carcinomas

nasofaríngeos y linfomas T/NK, en relación con la HIS (22, 23,24).

CD20

Antígeno B de membrana que es adquirido tardíamente en estadios pre B de maduración y permanece en las células en el resto de su vida madura. Se pierde en la etapa de diferenciación terminal de células B a células plasmáticas. Es positivo en un subgrupo de células T. No en células mieloides. El anticuerpo que funciona mejor en parafina es la clona L26, tiene actividad citoplasmática predominante y en menor grado de membrana.

CD20 es positivo en 90 % de la Enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico nodular y solo en un subgrupo de células de Reed- Sternberg (RS) en enfermedad de LHc con patrón de membrana fuerte y paranuclear (25).

FISIOPATOGENIA

la célula Reed-Sternberg es una célula B modificada que presenta múltiples mutaciones somáticas, con pérdida de la expresión de antígenos de células B y la capacidad de producir inmunoglobulinas; lo anterior promueve su proliferación clonal. Sólo algunos casos han sido reportados como derivados de células T y representan 1-2% de todo los casos de LHc. Algunas de las manifestaciones clínicas de los LHc son atribuidas a la producción de citocinas, por ejemplo la eosinofilia. Algunos agentes infecciosos como el virus Epstein Barr (VEB) tienen un papel importante en su patogénesis. El 50% de los casos es positivo para VEB, siendo más alto en la variedad celularidad mixta (60 a 70%) comparado con la variedad esclerosis nodular (15 a 30%).

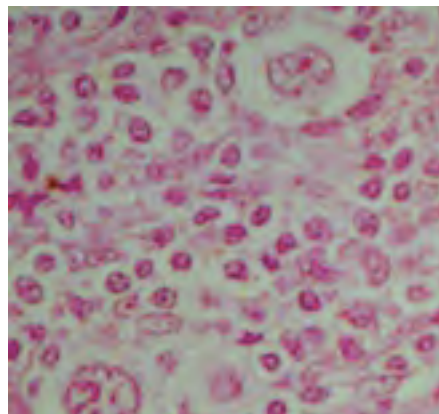


Fig. 2. Células Lacunares. Rodeadas por un espacio artefactado en los cortes histológicos

ANATOMIA PATOLOGICA

MORFOLOGIA

La identificación de células Reed-Sternberg y sus variantes es esencial para el diagnóstico. Las células diagnósticas de Reed-Sternberg son células grandes mayor o igual a 45 nm de diámetro con múltiples núcleos o un solo núcleo con múltiples lóbulos nucleares, cada uno con un gran nucleolo a modo de inclusión con el tamaño aproximado de un linfocito pequeño 5-7 mm de diámetro. el citoplasma es abundante. Así mismo, se reconocen algunas variantes de las células de Reed-Sternberg. Las variantes mononucleares contienen un único núcleo con un gran nucleolo a modo de inclusión. Las células lacunares (que se ven en el subtipo de esclerosis nodular) tienen núcleos más delicados, plegados o multilobares y un citoplasma pálido abundante que se ve a menudo alterado durante el corte histológico, dejando el núcleo asentado en un agujero vacío (una laguna). En las formas clásicas de LH, las células Reed-Stgernberg sufren una forma peculiar de muerte celular en la cual las células pierden volumen y se tornan picnoticas, un proceso que se describe como la "momificación". Las variantes linfociticas (células L-H) con núcleos polipoides, nucleolos poco notorios y un citoplasma moderadamente abundante son características del subtipo de predominio linfocítico.

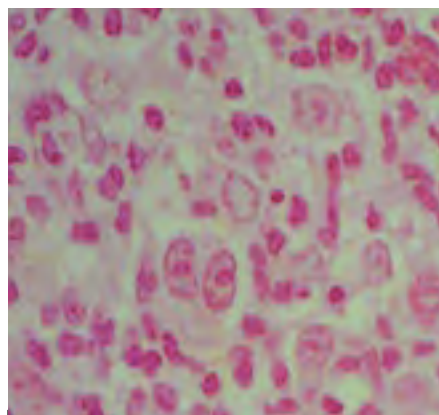


Fig.3. Las células R-S clásicas son binucleadas, con aspecto de ojos de búho y aparecen en el LHc celularidad mixta y esclerosis nodular. Las células R-S mononucleares aparecen en cualquier tipo de LHc

El LH debe distinguirse de otras afecciones en las que se pueden ver células parecidas a las células de R-S, como la mononucleosis infecciosa, cánceres de tejidos sólidos y el LNH de células grandes. El diagnóstico de LH depende de la identificación de células Reed-Sternberg en un fondo típico prominente de células inflamatorias no neoplásicas. Las células de Reed-Sternberg de LH también tienen un perfil inmunohistoquímico característico.

Con estas bases pasamos a comentar las subclases del LH, señalando algunas de las características morfológicas e inmunofenotípicas más sobresalientes de cada una de ellas.

Tipo de Esclerosis Nodular. Es la forma más frecuente de LH, que supone del 65-70% de los casos. Se caracteriza por la presencia de células Reed-Sternberg de la **variante lacunar** y por el **depósito de colágeno en bandas que dividen los ganglios linfáticos afectados en nódulos circunscritos**. La fibrosis puede ser escasa o abundante. Las células Reed-Sternberg se encuentran sobre un fondo polimorfo de linfocitos T, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. Es frecuente encontrar células diagnósticas de Reed-Sternberg. Las células de Reed-Sternberg en este y otros subtipos <<clásicos>> de LH poseen un inmunofenotipo característico. Son positivas para los factores PAX5 (un factor de transcripción de los linfocitos B) CD15 y CD30 y negativas para otros marcadores de linfocitos B y de los linfocitos T y CD45 (antígeno leucocitario común). Al igual que en otras formas de LH, la afectación del bazo, hígado y médula ósea y otros órganos y tejidos pueden aparecer a su debido tiempo en forma de nódulos tumorales irregulares que se parecen a los que se ven en los ganglios linfáticos. Este subtipo se asocia en raras ocasiones al VEB.

El tipo de esclerosis nodular se presenta con igual frecuencia en hombres y mujeres, con una cierta tendencia a afectar los ganglios linfáticos cervicales bajos, supraclaviculares y mediastínicos de adolescentes o adultos jóvenes. El pronóstico es excelente.

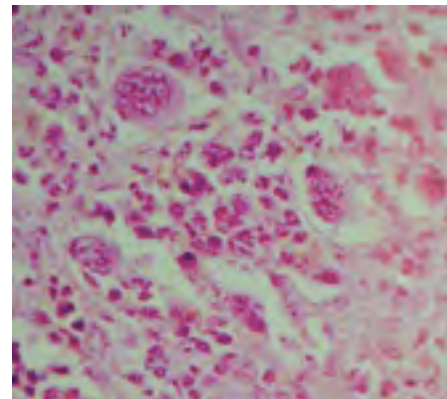


Fig. 4. Las células R-S pleomorfas, poseen grandes núcleos hiper cromáticos y son mayores que en los otros tipos. Aparecen en los casos de depleción linfocítica

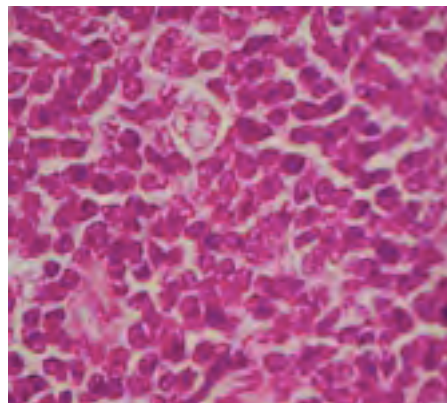


Fig.5. La variante de células R-S, de los casos de predominio linfocítico se denomina variante histiocitaria linfocítica y a veces "célula en palomita de maíz" por el contorno nuclear

Tipo de celularidad mixta. esta forma la constituye el 20-25% de los casos. Los ganglios linfáticos afectados se ven borrados difusamente por un infiltrado celular heterogéneo que contiene linfocitos T, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos benignos, mezclados con células de Reed-Sternberg. Las células diagnósticas de Reed-Sternberg y las variantes mononucleares son abundantes. Las células Reed-Sternberg están infectados por el VEB en el 70% de los casos. El inmunofenotipo es idéntico al observado en el tipo de esclerosis nodular.

El LH de celularidad mixta es frecuente en los varones. Comparado con los subtipos de predominio linfocítico y esclerosis nodular, es más probable que se asocie a una mayor edad, a síntomas sistémicos, como sudoración nocturna y pérdida de peso y a un estado tumoral avanzado. No obstante, el pronóstico global es muy bueno.

Tipo rico en linfocitos. Se trata de una forma infrecuente del LH clásico en el que los linfocitos reactivos suponen la inmensa mayoría del infiltrado celular. En la mayor parte de los casos, los ganglios linfáticos afectados están borrados difusamente, pero con una nodularidad vaga, por que a veces pueden verse folículos residuales de linfocitos B. Esta entidad se distingue del tipo de predominio linfocítico por la presencia de variantes mononucleares frecuentes y de células diagnósticas de Reed-Sternberg con un perfil inmunofenotípico <<clásico>>. Se asocia al VEB en 40 % de los casos, y su pronóstico es muy bueno o excelente.

Tipo con deplección linfocítica. Se trata del tipo menos frecuente de LH, suponiendo menos del 5% de los casos. Se caracteriza por la escasez de linfocitos y la abundancia relativa de células de Reed-Sternberg o de sus variantes. El inmunofenotipo de las células de Reed-Sternberg es idéntico al observado en otros tipos clásicos de LH. El inmunofenotipado es esencial, ya que la mayoría de los tumores sospechosos de pertenecer al tipo de deplección linfocítica demuestra ser en realidad un LNH de células grandes. Las células de Reed-Sternberg están infectadas por el VEB en más del 90% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El LHc puede manifestarse como una linfadenopatía periférica asintomática (80% de los casos), asociados o no a síntomas B (40% de los casos). Los síntomas B se definen como; fiebre >38 grados Celsius, diaforesis nocturna y pérdida de peso de más de 10% del peso corporal basal en seis meses. El prurito es infrecuente y no se considera un síntoma B. En ocasiones los LHc se manifiestan como un tumor mediastinal acompañado de dolor torácico, tos y/o taquipnea, síndrome de vena cava superior y rara vez hemoptisis

DIAGNÓSTICO.

Para confirmar el diagnóstico de LHc es muy importante realizar la biopsia de la o las adenopatías con el fin de realizar un adecuado estudio histopatológico y de inmunofenotipo (mediante técnicas de inmunohistoquímica). Estos estudios pueden confirmar o descartar la enfermedad.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

OBJETIVOS.

El objetivo es determinar la ausencia de expresión de CD 15 en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico.

OBJETIVO ESPECIFICO.

Determinar la frecuencia de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico y ausencia de CD15.

JUSTIFICACIÓN.

Debido a que en recientes estudios se han observado diferencias en cuanto a la sobrevida en pacientes con Linfoma de Hodgkin que no expresan CD15, y estas diferencias parecen apuntar a un mal pronóstico en la sobrevida de estos pacientes, y no conocemos en nuestra población la ausencia de este marcador.

Este trabajo puede ser útil para la búsqueda de un manejo diferente a aquellos pacientes con LHc, sin expresión de CD 15, y predecir el pronóstico o curso clínico de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El linfoma de Hodgkin es el tercer tipo de neoplasia hematolinfoide en nuestra Institución, se presenta en gente joven predominantemente, se han observado recidivas y falta de respuesta a tratamiento, no conocemos la pérdida de la expresión de CD 15 en nuestros pacientes ni si se correlaciona la pérdida de la expresión con el subtipo morfológico del linfoma de Hodgkin.

HIPOTESIS.

Los tipos histológico de mal pronóstico (disminución linfoide y celularidad mixta), se asociarán más frecuentemente con la pérdida de CD15. Mientras que los de buen pronóstico se asociaran con la expresión de este marcador.

CASOS, MATERIAL Y METODOS.

METODOLOGÍA.

Es un estudio transversal descriptivo, de una serie de casos.

UNIVERSO.

Biopsias de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin clásico, y tejido incluido en parafina (técnica de inmunohistoquímica), del archivo del Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga". En un periodo del 2001-2013 (abril).

Se utilizarán como variables independientes los siguientes marcadores histológicos: CD20, CD2, CD30, CD15, LMP1.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Los criterios de inclusión:

1. Pacientes con biopsias y diagnóstico histopatológico de LHc (OMS 2008) e inmunofenotipo (CD 30+, CD15+/-).
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Cualquier edad.
4. El sitio biopsiado sea ganglio linfático.

Los criterios de no inclusión:

1. Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular.
2. Linfoma no clasificable con cambios intermedios, entre linfoma de Hodgkin clásico y linfoma B difuso de células grandes.
3. Linfoma B difuso de células grandes primario del mediastino.
4. Linfoma B difuso de células grandes asociado a virus Epstein-Barr del "viejo".

Criterios de eliminación:

1. Que los pacientes a estudiar no cuenten con bloques de parafina.
2. Ausencia de panel completo de anticuerpos monoclonales.

Tabla No. 3 CORRELACIÓN DE LA EDAD CON EL TIPO HISTOLÓGICO					
GRUPOS DE EDAD	ESCLEROSIS NODULAR	CELULARIDAD MIXTA	RICO EN LINFOCITOS	DISMINUCIÓN LINFOCÍTICA	Total
6 a 19 años	19.8%	17.4%	25.0%	14.3%	19.1%
20 a 35 años	37.4%	30.4%	37.5%	85.7%	37.5%
36 a 84	42.9%	52.2%	37.5%		43.4%
Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

CONSIDERACIONES ETICAS.

La realización del estudio no complicó algún procedimiento extra al estudio de biopsia. Todos los estudios de biopsia practicados en el Hospital General de México O.D. Cuentan con previo consentimiento por escrito del paciente o de los familiares responsables. Se tomaron en cuenta los lineamientos para las investigaciones biomédicas vigentes en México, publicadas por la Secretaría de Salud a través del Diario Oficial de la Federación. Además se tomaron en cuenta los artículos para el manejo, procesamiento y eliminación de tejidos y residuos biológicos, vigente en la Ley General de Salud.

FACTIBILIDAD.

Este estudio fué factible de realizar debido a que se contó con el número suficiente de biopsias (158)., se tiene la experiencia técnica para la revisión de laminillas e inmunohistoquímica, no incurrió en problemas éticos, y además se considera relevante en el campo de la hematopatología, debido al seguimiento que se le puede dar en cuanto al pronóstico de los pacientes.

Por otro lado no viola las normas éticas y de bioseguridad de los pacientes.

ANALISIS ESTADISTICOS.

RESULTADOS.

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, tomado del archivo de casos de biopsias del Hospital General de México, O.D., con diagnóstico de LHc en todas sus variantes, excepto la de predominio linfocítico nodular, en el periodo comprendido desde 2001 a abril 2013. Donde se contó con una población de 261 casos, de los cuales 155 cumplieron con los criterios de selección para el estudio. Se observó que los varones (51.6%) (son discretamente más frecuentemente afectados que las mujeres (48.4%). El tipo histológico más frecuente fue el de esclerosis nodular, representando el (59.5%). Por grupo de edad, se observó que los pacientes de más de 36 años el tipo histológico fue el de celularidad mixta (52%). Y la presencia del virus de Epstein-Barr se observó en el 59.6%. Ver tablas.

Tabla No.2 Casos de LHc.		
	Frecuencia	Porcentaje
HOMBRES	80	51.6%
MUJERES	75	48.4%
Total	155	100%

Tabla No. 4 Tipos histológicos	Porcentaje válido
Esclerosis nodular	59.5
Celularidad Mixta	30.7
Rico en linfocitos	5.2
Disminución linfoide	4.6

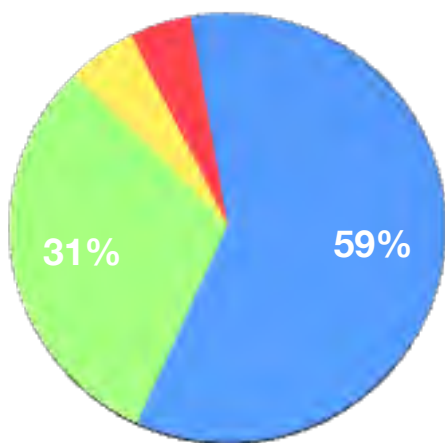
Tabla No. 5		
CD15		
	No. DE CASOS	Porcentaje
NEGATIVO	22	14.2
POSITIVO	133	85.8
Total	155	100.0

Tabla No. 6		
CD30		
	No. De Casos	Porcentaje
POSITIVOS	155	100.0

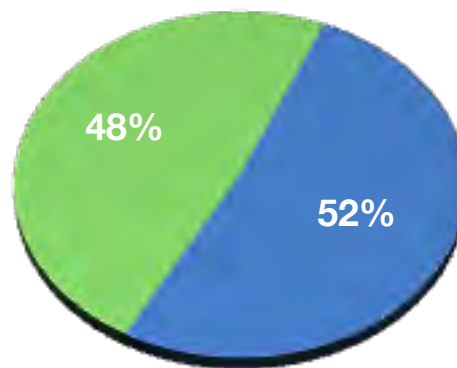
Tabla No. 7		
VEB		
	No. Casos	Porcentaje
NEGATIVO	44	40.4
POSITIVO	65	59.6
Total	109	100.0
Sin INMUNOHISTOQUIMICA	46	
Total	155	

● HOMBRES ● MUJERES

Subtipo histológico



POBLACIÓN



- Esclerosis nodular
- Celularidad Mixta
- Rico en linfocitos
- Disminución linfoide

Tabla No.9 contingencia tipo histológico CD15

	CD15		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Esclerosis nodular	50.0%	61.1%	59.5%
Celularidad Mixta	45.5%	28.2%	30.7%
Rico en linfocitos		6.1%	5.2%
Disminución linfocítica	4.5%	4.6%	4.6%
Total	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla No. 10 Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.198 ^a	6	0.163
Razón de verosimilitudes	11.061	6	0.087
Asociación lineal por lineal	0.497	1	0.481
N de casos válidos	152		

a. 6 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.34.

DISCUSIÓN.

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia linfoproliferativa clonal cuya célula de origen es un linfocito B del centro germinal. Representa entre el 15 y 30% de todas las neoplasias hematológicas. El diagnóstico histopatológico está basado en la identificación de las células neoplásicas llamadas de Reed-Sternberg en un apropiado fondo inflamatorio. El inmunofenotipo en esta neoplasia es de gran utilidad ya que las células de Reed-Sternberg y sus variantes expresan antígenos como CD 30 y CD 15. La expresión de CD 30 en las células neoplásicas es universal y la frecuencia de expresión del CD 15 es variable y el significado pronóstico de esta expresión es controversial. Algunos reportes sugieren que la pérdida de la expresión es un factor pronóstico negativo. Por lo que la propuesta de este estudio fue determinar la frecuencia de expresión de CD 15 en células de Reed-Sternberg y sus variantes y compararla con el tipo histológico del LHc. Se incluyeron para el estudio 155 biopsias de pacientes con el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico y se observó que es discretamente más común en varones (51.6%) que en mujeres. El tipo histológico más frecuente fue el de esclerosis nodular (59.5%), en un trabajo previamente publicado en pacientes de nuestra institución (2004) (25) se observó que la variante histológica fue celularidad mixta esto probablemente se deba al cambio de las condiciones socioeconómicas en nuestro País. Por grupo de edad, se observó que los mayores de 36 años presentan más frecuentemente la variante celularidad mixta (52%). La pérdida de expresión de CD 15 en nuestro material correspondió al 14.2%, porcentaje muy similar a lo reportado en otros estudios, que va del 15 al 20%. La pérdida de

expresión de este marcador en algunos estudios efectuados lo han relacionado con curso clínico adverso (26 y 27). Sin embargo hay discrepancia en el posible rol de CD15 como marcador pronóstico, en LH, no así en otro tipo de tumores en donde la expresión del marcador se ha correlacionado con mal pronóstico como en tumores originados en colon, pulmón, carcinoma hepatocelular, y algunos tumores de tiroides. (28). A pesar de los datos presentados todavía no se ha podido resolver el o los mecanismos de como y porque la expresión de CD 15 es no favorable en algunos carcinomas, pero favorable en algunas neoplasias hematológicas, en el presente estudio correlacionamos la pérdida de la expresión del marcador con el tipo histológico de LH y no se observó diferencia estadística $p= 0.163$, se presentó la pérdida de la expresión de este marcador en la variante esclerosis nodular (50%) más frecuentemente. La observación del significado clínico de CD15 está principalmente basado en el resultado de casos con estadios avanzados de LH en este estudio no se incluyó como variable el estadio clínico, pero creemos que se deberá de incluir en una cohorte de pacientes con LH de nuestra Institución. La expresión del virus de Epstein-Barr por inmunofenotipo en las células de Reed-Sternberg fue del 59.6% y comparando la frecuencia de expresión con el estudio anterior publicado en el 2004 que del 64.2% con el mismo anticuerpo monoclonal(LMP-1), el cambio observado no lo sabemos explicar, pero pudiera correlacionar con el cambio de subtipo más frecuente, que hoy el de esclerosis nodular y no celularidad mixta como anteriormente lo reportamos. Creemos que deberán de efectuarse más estudios clínicos de LH c y comparar la supervivencia y respuesta a tratamiento con la expresión de CD 15 y posiblemente otros marcadores pronósticos como bcl-2.

CONCLUSIÓN.

En esta serie de casos observamos pérdida de la expresión de CD 15 en el 14-2% de los pacientes con LHc y no se observó cambio estadístico significativo cuando se comparó con el subtipo histológico.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Hodgkin T: **One some morbid experiences of the absorbent glands and spleen.** Medico-Chirurgical Transactions 1832, **17**:68-97.
2. Wliks S: **Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or, Hodgkin´s disease:)** with remarks. Guy´s Hospital Reports (3rd series) 1865, 11:56-67.
3. Ortiz-Hidalgo C. **A short history of Hodgkin´s disease and Burkitt´s lymphoma.** Am J Clin Pathol 1994;10 (Suppl. 1):S27- S33.)
4. Butler JJ. **The histological diagnosis of Hodgkin´s disease.** Sem Diag Pathol 1992;9:252-6.
5. Cancer Facts and Figures 2010 American Cancer Society.
6. Globocan 2008 <http://www.dep.iar.fr/>
7. Rizo P, Sierra M, et al. **Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004** Rev Inst Cancerol. (2) 2007:203-287
8. Tirado L, Mohar A. **Epidemiología de las Neoplasias Hematológicas.** Rev Inst Cancerol. (2) 2007:109-120.
9. Chu P, Chang K, Arber D, Weiss L. Immunophenotyping of Hematopoietic neoplasmas. Sem diag pathol 2000, 17 (3): 236- 256.
10. Bacchi C, Bacchi M Immunohematopathology. markers in paraffin sections. J Histotechnol 1999, 22:195 – 205.
11. Knowles D. Immunophenotypic markers useful in the diagnosis and clasifcation of hematopoietic neoplasms. En Neoplastic hematopathology, Krowles D Lippincott W.W. Philadelphia, 2001, Cap 3:93 –226.
12. Knowles D. Lymphoid cell markers their distribution and usefulness in the immunophenoypic analyses of lymphoid neoplasm. Am J Surg Pathol 1985, 9: 85- 108.
13. Harris N, Jaffe E, Stein H. A revised European – American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the international Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-1392.
14. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann M-L kippers R: Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma. Annual Review of pathology 2009, 4:151-174.
15. Hess JI, Bodis S, Pikus G, Silver B, Mauch P: **Histopathologic grading of nodular sclerosis Hodgkin´s disease. Lack of Prognosis significance in 254 surgically staged patients.** Cancer 1994, 74(2):708-714.
16. Re D, Muschen M, Ahmadi, T, Wickenhauser C, Staratschek-Jox, A, Holtick U, Diehl V, Wolf J: **Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodking and Reed Sternberg cells.** Cancer Res 2001, 61(5): 2080-2084.
17. Stein H, Marafioti T, Foss HD, Laumen H, Hummel M, Anagnostopoulos I, Wirth T, Demel G, Failini B: **Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in Classical Hodgkin disease but not in**

lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Bood* 200, 97 (2):496-501.

18. Lai R, Arber D, Chang K, Wilson C, Weiss L. **Frequency of bcl-2 expression in non Hodgkin's lymphomas. A study of 778 cases with comparison of marginal zone lymphoma and monocytoid B cell hyperplasia.** *Mod Pathol* 1998;11:864-869.

19. Gelb A, Dorfman R. **Detection of immunophenotypic abnormalities in paraffin-embedded B-lineage non Hodgkin's lymphomas.** *Am J Clin Pathol* 1994;102:825-834.

20. Said J. **The immunohistochemistry of Hodgkin's disease.** *Semin Diagn Pathol* 1992, 9:265-271.

21. Lampert I, Wotherspoon A, Van Norden S, Hasserjian R. **High expression of CD23 in the proliferation centers of chronic lymphocytic leukemia in lymph nodes and spleen.** *Hum Pathol* 1999, 30: 648-654.

22. Chu P, Chang K, Arber D, Weiss L. **Immunophenotyping of Hematopoietic neoplasms.** *Semin Diagn Pathol* 2000, 17 (3): 236-256.

23. Bacchi C, Bacchi M **Immunohematopathology. markers in paraffin sections.** *J Histotechnol* 1999, 22:195 – 205.

24. Waarnker R, Isaacson P. **Immunohistochemical Analysis of Lymphoid tissue. En Neoplastic hematopathology.** Knowles D. Lippincott W.W. Philadelphia, 2001, Cap 4:227-253.

Bleesing J, Fleisher T. **Immunophenotyping.** *Semin Hematol* 2001; 38(2): 100-110.

25.- Romero-Guadarrama M, Cruz Ortíz H, Huetter ML, Krueger GRF, Gathof B, Durán Padilla M. y Rojo J. **Prevalencia de los virus Herpes Humanos 4 (VEB) y 6 (HHV-6) en linfoma de Hodgkin en pacientes estudiados en la Ciudad de México.** *Rev. Méd. Hospital General* 2004, vol. 67; no 3, Jul-Sep:124-129.

26.- De Mascarel I, Trojani M, Eghball H, Coindre JM, et al. **Prognostic value of phenotyping by Ber-H2, Leu-M-1, EMA in Hodgkin's disease.** *Arch Pathol Lab Med* 1990, 114:953-955.

27.- Enblad G, Sundstrom C, Glimelius B: **Immunohistochemical characteristics of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in relation to age and clinical outcome.** *Histopathology* 1993,22:535-541.

28.- Ernst CS, Shen JW, Litwin S, Herlyn M, Koprowski H, et al. **Multiparameter evaluation of the expression in situ of normal and tumor-associated antigens in human colorectal carcinoma.** *J Natl Cancer inst* 1986,71:387-395.