

Experiencia en el diagnóstico del linfoma de Hodgkin con tuberculosis en el Hospital Pediátrico “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Ciudad de México

Experience in the diagnosis of Hodgkin's lymphoma with tuberculosis at the Pediatric Hospital “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Mexico City

Floribel Ferman-Cano¹*, Jorge Héctor Genis-Zárate², Fernando Padilla-Santamaría³.

RESUMEN

Introducción: La presentación clínica de linfoma de Hodgkin (LH) y tuberculosis (TB) con involucro ganglionar origina problemas en el diagnóstico diferencial para el patólogo que examina un ganglio linfático con necrosis o con fibrosis intensa que impida observar las células neoplásicas. El uso de inmunohistoquímica resulta de gran utilidad cuando se presenta esta asociación. El objetivo de este estudio es mostrar la experiencia del servicio de Patología de un hospital pediátrico mexicano en el diagnóstico de LH con TB en población infantil y el uso de inmunohistoquímica, tinciones y reacción en cadena de polimerasa (PCR) en este material.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo en donde se evaluaron casos de LH del año 2012 al 2016 en el archivo del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (Ciudad de México). Se categorizaron dichos casos de acuerdo a su tipo histopatológico y con/sin presencia de TB.

Resultados: Se encontraron 37 casos de LH en total, de los cuales 22 se incluyeron en este estudio; 3 presentaron TB sin encontrarse predilección por algún subtipo de LH. En los tres casos con TB fue necesario el uso de inmunohistoquímica para establecer los diagnósticos.

Conclusiones: La experiencia que se tiene en el Hospital “Dr. Silvestre Frenk Freund” en la Ciudad de México demuestra la oportunidad de dar un diagnóstico oportuno y certero en asociación de LH y TB con la utilización de estudios de inmunohistoquímica, además de tinciones para micobacterias y PCR.

Palabras Clave: Linfoma de Hodgkin, Tuberculosis, México, Pediatría.

ABSTRACT

Introduction: The clinical presentation of Hodgkin's lymphoma (HL) and tuberculosis (TB) with nodal involvement causes problems in the differential diagnosis for the pathologist who examines a lymph node with necrosis or intense fibrosis that prevents the observation of neoplastic cells. The use of immunohistochemistry is very useful when this association occurs. The objective of this study is to show the experience of the Pathology service of a Mexican pediatric hospital in the diagnosis of HL with TB in children and the use of immunohistochemistry, staining and polymerase chain reaction (PCR) in this material.

Methodology: A retrospective study was performed, cases of HL from 2012 to 2016 were evaluated in the files of the Pediatric Hospital “Dr. Silvestre Frenk Freund” of the Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (Mexico City). Those cases were categorized according to their histopathological type and with/without TB.

Results: 37 cases of HL were found, of which 22 were included in this study; 3 cases presented TB without finding a predilection for any subtype of HL. In the three cases with TB, the use of immunohistochemistry was necessary to establish the diagnoses.

Conclusions: The experience that we have in the Hospital “Dr. Silvestre Frenk Freund” in Mexico City demonstrates the opportunity to give an opportune and certain diagnosis of HL and TB with the use of immunohistochemical studies, as well as staining for acid-fast bacilli and PCR.

Keywords: Hodgkin's Lymphoma, Tuberculosis, Mexico, Pediatrics.

1. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund". Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.
2. Servicio de Geriátrica, Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.
3. Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

* Autor de Correspondencia: f_fermancano@outlook.com

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna del sistema linfóide que constituye parte del sistema inmune del organismo, el cual se ha asociado con el virus Epstein-Barr. Para establecer el diagnóstico de LH en ganglio linfático se realiza la identificación de células que lo caracterizan, como es la célula de Reed Sternberg o cualquiera de sus variantes en un fondo reactivo (inflamatorio); usualmente involucra a los ganglios linfáticos de la región cervical y el mayor porcentaje se manifiesta clínicamente en adultos jóvenes.¹

El LH se ha subdividido en cuatro tipos histopatológicos: celularidad mixta, depleción linfóide, rico en linfocitos y esclerosis nodular; esta clasificación es importante para el posterior tratamiento y seguimiento clínico así como el pronóstico del paciente. El tipo esclerosis nodular es la variante más común en niños y adolescentes, se presenta en aproximadamente el 70% de los casos de LH clásico, la edad media de presentación es de 28 años, tiene involucro mediastinal en un 80 % de los casos, pero puede afectar pulmones y médula ósea.²

El LH comprende casi el 8% de todas las neoplasias linfoides; la utilidad tecnológica es cada vez de mayor importancia para la correcta clasificación de las neoplasias linfoides, son de gran ayuda la utilización de los marcadores inmunológicos, ya que si bien es cierto que su diagnóstico se basa en la identificación de células Reed Sternberg y células con características similares llamadas Reed Sternberg-like, también pueden aparecer en otras entidades como la mononucleosis infecciosa y otros tipos de linfomas, teniendo como una de las principales dificultades que el número de células neoplásicas puede estar disminuida además del predominio de células reactivas que lo acompañan.^{2,3}

La tuberculosis (TB) es una infección cuyo agente causal es principalmente *Mycobacterium tuberculosis*; en la mayoría de los pacientes, la infección puede permanecer latente y asintomática durante meses o incluso años. El cuadro clínico consta de tos crónica, producción de esputo, fiebre, hiporexia, pérdida de peso, diaforesis de predominio nocturno e incluso hemoptisis. La TB puede afectar a personas inmunocompetentes, sin embargo, pacientes con compromiso inmunológico, como aquellos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, cáncer o bajo tratamiento inmunosupresor son más vulnerables a dicha infección. Para el diagnóstico de TB puede emplearse de primera instancia una radiografía de tórax y cultivo de esputos con tinciones de Ziehl-Neelsen (ZN) o rodamina; sin embargo, en muchas ocasiones dicho cultivo puede resultar negativo, lo cual no descarta la infección. A pesar de que la radiografía de tórax y las tinciones ZN y rodamina son económicas y accesibles, el diagnóstico definitivo se realiza con la identificación de *M. tuberculosis* mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). El tratamien-

to de la TB consiste en la administración de antitubercóticos: isoniazida, pirazinamida, etambutol y rifampicina.^{4,6}

La presentación clínica de LH y TB con involucro ganglionar y pulmonar es similar, originando problemas en el diagnóstico diferencial clínico e histopatológico ya que la población de células no neoplásicas que son observadas en una muestra histológica tales como linfocitos, neutrófilos, eosinófilos e histiocitos incluso con células epitelioides o granulomas podría originar dificultad diagnóstica histopatológicamente. Clínicamente la tuberculosis puede preceder el LH o complicar su evolución durante un desarrollo simultáneo de ambas entidades, el diagnóstico de esta asociación debe ser sospechada sobre todo en poblaciones con una alta prevalencia de tuberculosis.⁷ Para un diagnóstico adecuado es necesario el uso de inmunohistoquímica en las secciones de parafina del ganglio linfático,² así como tinciones especiales para búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes y PCR.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio es informar la experiencia que se tiene en el servicio de Patología del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México en el diagnóstico de LH con TB en población infantil y el uso de inmunohistoquímica, tinciones y reacción en cadena de polimerasa (PCR) en este material.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron casos de LH del año 2012 al 2016 en el archivo del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se categorizaron dichos casos de acuerdo a su tipo histopatológico y con/sin presencia de TB.

Se incluyeron todos los casos de pacientes de entre 1 y 12 años de edad con diagnóstico confirmado por histopatología de LH; se excluyeron aquellos pacientes mayores de 12 años de edad, diagnóstico de LH cuyo estudio histopatológico se realizó en instituciones externas a dicho hospital y pacientes con antecedente de otro tipo de enfermedades oncológicas e inmunocompromiso secundario a desnutrición, patología o medicamentos.

RESULTADOS

En un periodo de 5 años (2012 a 2016) se encontraron un total de 37 casos de LH, de los cuales 22 se incluyeron en el presente estudio aplicando los criterios de inclusión y exclusión; se encontraron las siguientes variantes de LH: celularidad mixta 45.5%, esclerosis nodular 45.5% y predominio linfocitario 9.2%. De los 22 casos, 3 presentaron TB (13.6%) sin encontrarse predilección por algún subtipo de LH. La media de edad de los casos fue de 9.5

años, con leve predominio por el sexo masculino (54.5%; femenino 45.5%). En los tres casos con TB fue necesario el uso de inmunohistoquímica para establecer ambos diagnósticos (CD15, CD30, CD68, CD45, ALK1, S-100). Se identificaron bacilos en los 3 casos; en 2 se utilizó tinción de ZN y en 1 caso Rodamina; en los tres casos se confirmó el diagnóstico de tuberculosis mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). A continuación se describen los 3 casos que presentaron LH con TB:

Caso 1: Masculino de 2 años de edad, originario y residente de Tapachula, Chiapas, inició con malestar general, fiebre de predominio vespertino, tos seca y dificultad respiratoria, PPD negativo, se sometió a biopsias de pericardio, pleura y pulmón, el diagnóstico inicial en este material fue de mediastinitis esclerosante; posteriormente presenta aumento de ganglios a nivel axilar y cervical cuya biopsia mostró necrosis extensa con formación de granulomas (**Figura 1**). La tinción de Ziehl-Neelsen mostró la presencia de bacilos, con confirmación por PCR. Se realizaron niveles en el bloque de parafina donde se observaron escasas células inmersas en la necrosis, de aspecto lacunar (células con retracción del citoplasma que dejan un espacio claro entre este y el núcleo); se realizó inmunohistoquímica confirmando el diagnóstico de LH. En la actualidad con tratamiento para LH y TB con mejora clínica de su estado general, continúa en seguimiento médico.

Caso 2: Femenino de 56 años de edad, originaria y residente de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, que inició con diaforesis, pérdida de peso, aumento de ganglios submaxilares y cervicales. En el servicio patología se recibió una laminilla para revisión teñida con hematoxilina y eosina, donde se observaron granulomas con abundante fibrosis (**Figura 2**). Fue diagnosticado como linfadenitis granulomatosa compatible con sarcoidosis; al solicitar los bloques de parafina y realizar niveles se encontraron células atípicas por lo que se solicitó nueva biopsia, la cual mostró abundantes granulomas con colágena. Las áreas entre los granulomas contenían algunas células atípicas, sospechosas de malignidad, se realizaron rebajes a los bloques de parafina así como panel de inmunohistoquímica, siendo positiva estas células atípicas a CD30 y CD15; mediante la tinción de rodamina se identificaron micobacterias; el diagnóstico de tuberculosis fue confirmado con PCR. Actualmente en vigilancia clínica con tratamiento antifímico y quimioterapia.

Caso 3: Masculino de 0 años de edad, originario y residente de Córdoba, Veracruz. Inició con adenopatías cervicales y fiebre no cuantificada, fue sometido a biopsia ganglionar el cual mostró extensa necrosis caseosa y granulomas constituidos por células epitelioides, histiocitos y necrosis central; en las áreas sin necrosis se observaron abundantes eosinófilos, células mononucleares atípicas y células clásicas de Reed Sternberg. Se realizaron niveles del bloque de parafina así como panel de inmunohistoquímica (**Figura 3**), PCR y tinción ZN el cual fue positivo para micobacterias. Actualmente con tratamiento y en vigilancia clínica.

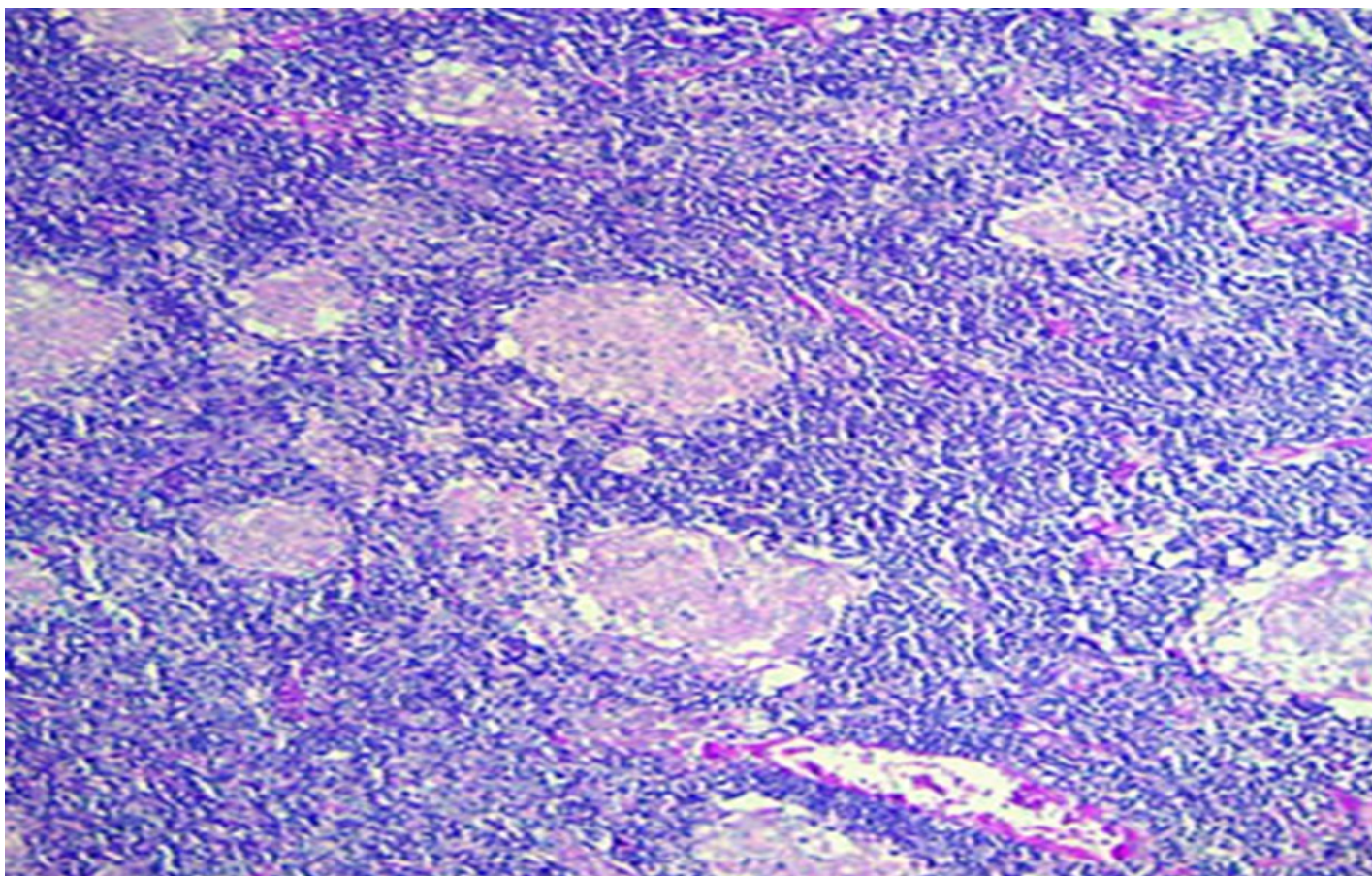


Figura 1. Tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) donde se observan los granulomas en el ganglio linfático.

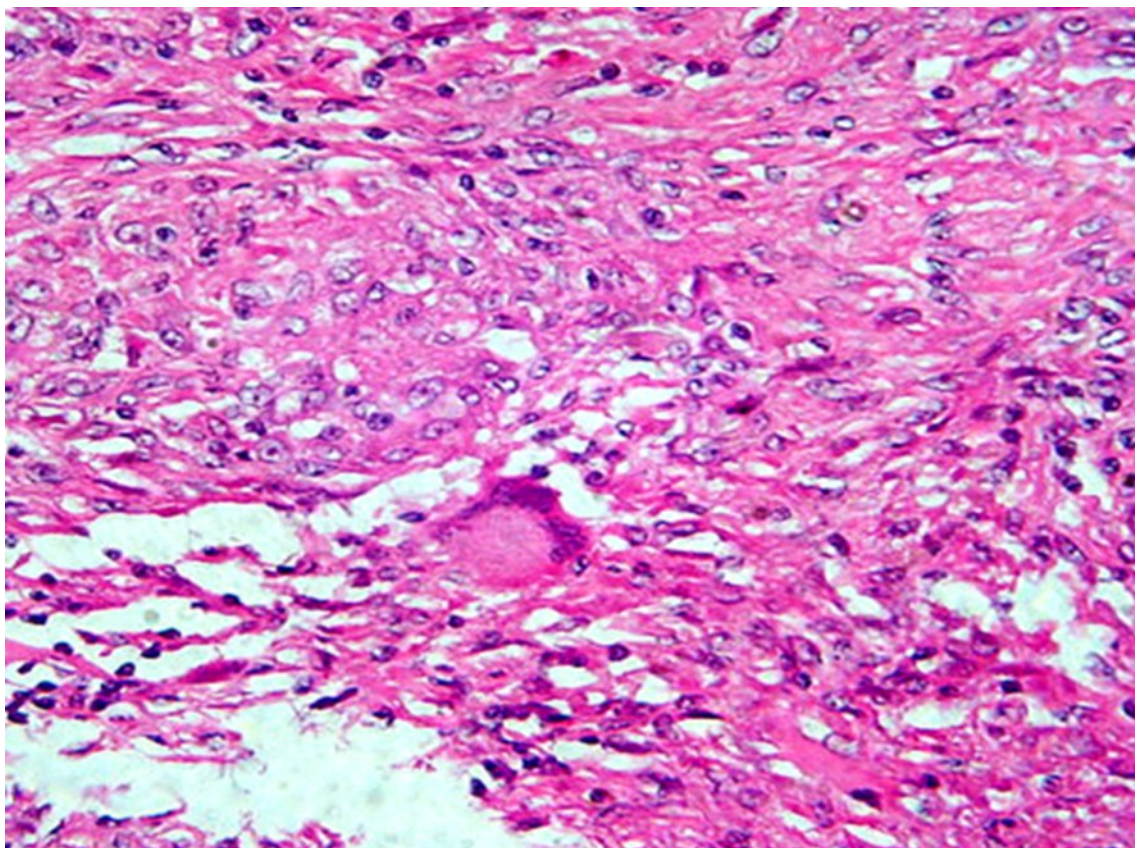
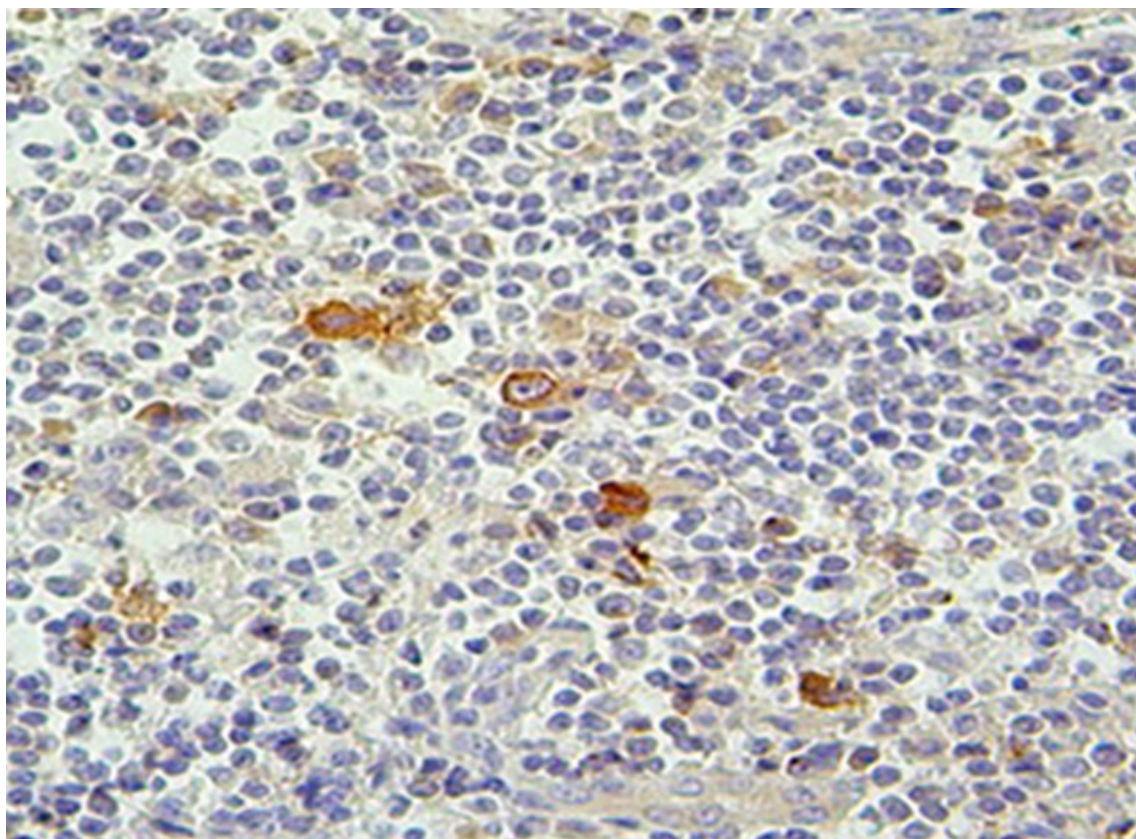


Figura 2. Tinción de hematoxilina y eosina a 40X donde se observa un granuloma y una célula gigante tipo Langhans en el ganglio linfático.

Figura 3. Inmunohistoquímica CD15 marcando las células neoplásicas con cromógeno de color café.



DISCUSIÓN

Mientras que el diagnóstico de LH suele no ser difícil en ganglio linfático, en asociación con tuberculosis cuando la necrosis es intensa o las biopsias solo demuestran fibrosis como en la mediastinitis esclerosante, es necesario utilizar todos los recursos clínicos e histopatológicos para un diagnóstico oportuno. La dificultad diagnóstica histopatológica de un ganglio linfático con necrosis o fibrosis intensa es porque esta enmascara las células neoplásicas. En todos los casos fue necesario realizar niveles a los bloques de parafina para la correcta identificación de células de Reed Sternberg o sus variantes, fue necesario el análisis completo del material, así como anticuerpos para tefir estas células, lo cual fue muy útil ya que ayudo a la confirmación diagnóstica de linfoma. En dos casos (1 y 2) fue necesario obtener nuevamente material de biopsias ganglionares, así como un seguimiento e historia clínica detallada. Los tres pacientes provenían de estados donde es frecuente la tuberculosis, por lo que el diagnóstico de esta asociación debe ser sospechada sobre todo en poblaciones con una alta prevalencia de TB.

La identificación de las células características de Hodgkin puede dificultarse, por lo que son necesarios múltiples cortes de los bloques de parafina o solicitar una nueva biopsia y también se hace necesario el uso de inmunohistoquímica en muestras adecuadas. De acuerdo con nuestros resultados, la frecuencia de la asociación TB-LH parece ser mayor en pacientes provenientes de lugares externos a la Zona Metropolitana del Valle de México, ya que todos eran originarios de lugares donde se tiene una alta prevalencia de TB.⁸ La tuberculosis puede preceder el LH o complicar su evolución durante un desarrollo simultaneo de ambas entidades;⁷ en ocasiones se debe considerar que estas lesiones pueden tener presentación clínica atípica, como es la mediastinitis esclerosante.

En conclusión, el uso de inmunohistoquímica para el diagnóstico de LH con TB es de gran utilidad y un estudio confiable sobre todo para realizar exclusión de diagnósticos diferenciales para el patólogo. Es necesario el estudio de TB en pacientes provenientes principalmente de sitios de alta prevalencia para esta enfermedad. La presentación clínica de LH y TB en conjunto obliga al médico a prestar una mayor atención a la evolución de su paciente, principalmente debido a la administración de antifímicos y la progresión del LH. La experiencia que se tiene en el Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro México Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México demuestra la oportunidad de dar un diagnóstico oportuno de LH y TB con la utilización de estudios de inmunohistoquímica, además de tinciones especiales para bacilos ácido alcohol resistentes y PCR.

REFERENCIAS

1. Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patología*, 2009; 47 (1): 35-45. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2009/rlp091g.pdf>
2. Labardini JR, Cervera E, Corrales C, Balbuena M, Barbosa AA, Espinoza JR, et al. ONCOguía: Linfoma de Hodgkin. Instituto Nacional de Cancerología, 2011. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/>

documentosPortada/1327326244.pdf

3. Cheson B. New staging and response criteria for Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma. *Radiol Clin North Am*, 2008; 46 (2): 213-23. DOI: 10.1016/j.rcl.2008.03.003.
4. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Von Reyn F. Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2013; 368 (8): 745-55. DOI: 10.1056/NEJMr1200894.
5. López-Jácome LE, Hernández-Durán M, Colín-Castro CA, Ortega-Peña S, Cerón-González G, Franco-Cendejas R. Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. *Investigación en Discapacidad*, 2014; 3 (1): 10-8. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2014/ir141b.pdf>
6. Horsburgh CR, Barry CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2015; 373 (22): 2149-60. DOI: 10.1056/NEJMr1413919.
7. Cuéllar L, Castañeda CA, Rojas K, Flores C, Dolores-Cerna K, Castillo M, et al. Características clínicas y toxicidad del tratamiento de tuberculosis en pacientes con cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2015; 32 (2): 272-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000200009
8. Organización Mundial de la Salud [sede web]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; Acceso: 25 de mayo de 2018. Tuberculosis y poblaciones vulnerables. Acceso: <http://www.who.int/tb/challenges/es/>

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.