

# Linfoma de Hodgkin: Una Historia de Éxito en Oncología Moderna

El linfoma de Hodgkin (HL) es una neoplasia maligna de linfocitos B maduros que representa aproximadamente 10% de todos los linfomas diagnosticados cada año. Casi todos los casos diagnosticados corresponden al tipo clásico (cHL), aunque existe un segundo subtipo conocido como linfoma de Hodgkin de predominio nodular linfocítico (NLPHL). Este último, si bien comparte algunas semejanzas morfológicas con el cHL, guarda una mayor relación biológica con el linfoma no Hodgkin de linfocitos B de crecimiento lento.

El linfoma de Hodgkin clásico representa una de las historias de éxito más notables de la oncología moderna. Antes de la aparición de la radioterapia de campo extendido a mediados del siglo XX, esta enfermedad afectaba principalmente a personas jóvenes y tenía una letalidad muy alta. La introducción de la radioterapia permitió curar a algunos pacientes con enfermedad en etapa temprana, y posteriormente, la incorporación de la quimioterapia múltiple en la década de 1970 mejoró significativamente las tasas de curación, tanto en pacientes con enfermedad temprana como en etapa avanzada. Actualmente, las tasas de curación superan el 85%, lo que representa un logro extraordinario en el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, este éxito terapéutico ha traído consigo nuevos desafíos. La principal dificultad actual en el tratamiento del HL es la toxicidad tardía relacionada con el tratamiento, que incluye una tasa elevada de neoplasias malignas secundarias y enfermedad cardiovascular. Estos efectos adversos a largo plazo han llevado a que los estudios clínicos actuales se centren en reducir al mínimo este riesgo mientras se conserva la eficacia del tratamiento, buscando un equilibrio óptimo entre curación y calidad de vida a largo plazo.

# Epidemiología, Etiología y Características Patológicas

## Datos Epidemiológicos Clave

El linfoma de Hodgkin proviene de linfocitos B y su incidencia se mantiene relativamente estable. En 2020, se diagnosticaron 8,480 casos nuevos en Estados Unidos. La enfermedad es más frecuente en personas caucásicas que en las de raza negra, y afecta más a los varones que a las mujeres. Se observa una distribución bimodal característica con respecto a la edad en el momento del diagnóstico, con un pico de incidencia máxima en la tercera década de la vida y otro en la novena década.

Existen cuatro subtipos distintivos de linfoma de Hodgkin clásico que se diferencian por sus rasgos histopatológicos: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y escaso en linfocitos. Los pacientes más jóvenes diagnosticados en Estados Unidos padecen principalmente la variedad de esclerosis nodular. Los ancianos, los pacientes infectados por VIH y quienes residen en países del tercer mundo suelen presentar las formas de celularidad mixta o de disminución linfocitaria. En conjunto, los tipos con esclerosis nodular y celularidad mixta componen casi 95% de los casos.

## Factores de Riesgo y Etiología Viral

La infección por VIH es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de HL. Además, se ha sugerido un vínculo importante entre la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) y el linfoma de Hodgkin. La proliferación monoclonal u oligoclonal de células infectadas con EBV se detecta en 20% a 40% de los pacientes con HL, lo que ha llevado a proponer que este virus tiene una función etiológica en la enfermedad, aunque el asunto no se ha resuelto de forma definitiva.

La oncogénesis viral parece tener una importancia mayor en el cHL relacionado con VIH: el EBV puede detectarse en casi todos los casos de cHL relacionado con VIH, en comparación con solo 33% de los casos de cHL sin relación con VIH. Las células de Reed-Sternberg (HRS) expresan la proteína transformadora de EBV conocida como proteína 1 de membrana latente (LMP-1), y los genomas de EBV de múltiples sitios de enfermedad en el mismo paciente son episómicas y clonales, lo que sugiere que el EBV tiene una participación directa en el origen del linfoma.

### Célula de Reed-Sternberg

Célula diagnóstica del cHL: grande, con abundante citoplasma y núcleos bilobulados y múltiples. Positiva para PAX-5, expresa CD15 (85%) y CD30 (100%), pero con expresión baja o ausente de otros antígenos de linfocitos B como CD19 y CD20.

### Microambiente Tumoral

Las células HRS representan menos de 1% del tumor total. La mayor parte está conformada por infiltrado inflamatorio circundante de linfocitos policlonales, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas, fibroblastos y colágeno.

### Mecanismo de Evasión Inmunitaria

97% de las células HRS aloja alteraciones genéticas en el locus PD-L1 en el cromosoma 9p24.1, resultando en expresión excesiva de PD-L1. Este mecanismo permite a la célula HRS evitar la destrucción inmunitaria y contribuye a la supresión inmunitaria generalizada.

# Presentación Clínica, Diagnóstico y Estadificación

La mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico se presenta con linfadenopatía palpable no sensible. En la mayoría de los casos, estos ganglios linfáticos están localizados en el cuello, región supraclavicular y axilas. Más de 50% de los pacientes presenta adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico, que a veces constituyen la primera manifestación del proceso. No es frecuente que el linfoma de Hodgkin clásico comience a dar síntomas originados por una localización subdiafragmática, salvo en los varones ancianos.

Un tercio de los pacientes se presenta con fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, conocidos como síntomas "B". En ocasiones, el HL puede producir fiebre de origen desconocido, forma de manifestación más frecuente en los ancianos con enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta y localización abdominal. En casos excepcionales, la fiebre dura días o semanas y, después de un intervalo afebril, vuelve a aparecer, patrón conocido como fiebre de Pel-Ebstein. A veces, el HL se presenta con manifestaciones inusuales que incluyen prurito intenso e inexplicable, trastornos cutáneos como eritema nodoso y atrofia ictiosiforme, degeneración cerebelar paraneoplásica y otros efectos distantes en el sistema nervioso central, síndrome nefrótico, anemia hemolítica inmunitaria y trombocitopenia, hipercalcemia, y dolor en ganglios linfáticos con la ingestión de alcohol.

01

## Historia Clínica y Exploración Física

Preguntar sobre síntomas "B", revisar diagnósticos concomitantes que pudieran modificar el tratamiento. Examinar sitios accesibles periféricos de ganglios linfáticos, tamaño del hígado y el bazo.

02

## Pruebas de Laboratorio

Biometría hemática completa con cuenta diferencial, velocidad de eritrosedimentación (ESR), química sanguínea que refleje la función de los órganos principales incluyendo albúmina sérica, pruebas para VIH y virus de hepatitis.

03

## Estudios de Imagen

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada (CT) se usan para la estadificación y son más exactas que la biopsia de médula ósea para valorar la afectación medular.

04

## Confirmación Diagnóstica

El diagnóstico se confirma cuando un hematopatólogo experto estudia una muestra de biopsia suficiente. El diagnóstico diferencial incluye procesos inflamatorios, mononucleosis infecciosa, linfomas no Hodgkin y otras neoplasias.

# Sistema de Estadificación y Factores Pronósticos

La estadificación del cHL se basa en datos anatómicos por la propensión de la enfermedad a pasar de un grupo de ganglios linfáticos al siguiente, a menudo contiguo al primero. Se utiliza la clasificación de Ann Arbor. Los pacientes se estratifican con base en la presencia de enfermedad temprana (etapa I o II) o enfermedad avanzada (etapa III o IV). Las personas con enfermedad en etapa temprana tienen mejor pronóstico en general, pero se clasifican en grupo favorable o desfavorable con base en diversos factores que incluyen enfermedad voluminosa, número de regiones ganglionares afectadas, aumento de ESR (mayor de 30 si hay síntomas "B"; mayor de 50 si no hay síntomas "B") y edad.

El pronóstico en la enfermedad avanzada se predice mejor con base en la International Prognostic Score (IPS), que adjudica un punto para cada uno de los siguientes factores: sexo masculino, edad avanzada (mayor de 45 años), enfermedad en etapa IV, albúmina sérica menor de 4 g/100 mL, hemoglobina menor de 10.5 g/100 mL, recuento de leucocitos mayor de 15,000/ $\mu$ L, y recuento de linfocitos menor de 600/ $\mu$ L o menos de 8% del recuento de leucocitos. La supervivencia sin progresión a los cinco años varía de 88% para pacientes sin factores de riesgo, a 62% para los que tienen cuatro o más factores, aunque muy pocas personas tienen múltiples factores de riesgo.

# Estrategias de Tratamiento y Manejo de Complicaciones

La gran mayoría de pacientes con linfoma de Hodgkin se cura con quimioterapia sola o con una combinación de quimioterapia y radioterapia. El régimen de quimioterapia más usual en Estados Unidos es ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazine). Para enfermedad en etapa temprana con riesgo bajo o favorable, cuatro a seis ciclos de ABVD sola, sin radioterapia, resulta en supervivencia sin progresión y general de 88% a 92% y 97% a 100%, respectivamente, a los cinco a siete años. Para la enfermedad con perfil de riesgo desfavorable, las opciones terapéuticas son cuatro ciclos de ABVD seguidos de radioterapia en el campo afectado o seis ciclos de ABVD sola.

Los pacientes con enfermedad en etapa avanzada no se benefician con la adición de radioterapia después de la respuesta completa a la quimioterapia sola, y deben tratarse solo con quimioterapia. El régimen usado con más frecuencia es ABVD por seis ciclos. Se han desarrollado fármacos nuevos para el tratamiento, incluyendo el anticuerpo conjugado brentuximab vedotin, que es un anticuerpo contra CD30 conjugado con el inhibidor de microtúbulos monometilauristatina E (MMAE). Los inhibidores del punto de verificación inmunitario como pembrolizumab y nivolumab, que actúan en el eje PD-1/PD-L1, tienen tasas muy altas de respuesta y se asocian a respuestas duraderas en enfermedad recidivante.



## Quimioterapia de Salvamento

Para pacientes con enfermedad recidivante, se administran regímenes como ICE o GND para documentar sensibilidad y lograr máxima reducción tumoral.



## Trasplante Autólogo

En pacientes que responden completamente o casi completamente, el trasplante autólogo de médula ósea puede curar a más de la mitad de ellos.



## Terapias Innovadoras

Brentuximab vedotin, inhibidores del punto de control inmunitario y linfocitos T CAR CD30 ofrecen nuevas opciones para enfermedad resistente.

# Complicaciones a Largo Plazo y Supervivencia

Debido a la tasa muy alta de curaciones que se obtienen en personas con HL, el principal objetivo de la investigación clínica actual son las complicaciones a largo plazo. En algunas series donde los pacientes estaban en las primeras fases del proceso, la mayoría de los fallecimientos se debió a las complicaciones tardías del tratamiento y no al propio linfoma de Hodgkin. Los efectos secundarios tardíos más graves son las segundas neoplasias malignas y las lesiones cardíacas.

10%

### Riesgo de Leucemia Aguda

En los primeros 10 años después de quimioterapia combinada con fármacos alquilantes y radioterapia, especialmente con regímenes tipo MOPP y BEACOPP.

15%

### Síndrome de Lhermitte

Observado en personas que se han sometido a radiación del tórax, manifestándose como sensación de "descarga eléctrica" en extremidades inferiores con flexión del cuello.

5%

### Linfoma Nodular con Predominio Linfocítico

Representa menos del 5% de los casos de HL, con características distintas y evolución clínica diferente del cHL.

La radiación del mediastino acelera las coronariopatías, y hay que recomendar a los enfermos que reduzcan al mínimo los factores de riesgo coronario, como el hábito de fumar y las concentraciones altas de colesterol. La radioterapia cervical aumenta el riesgo de aterosclerosis carotidea, apoplejía y enfermedad tiroidea, incluido el cáncer. La radioterapia del tórax supone un alto riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo y debe medirse de manera periódica la tirotropina para diagnosticar el proceso antes de que comience a dar síntomas. La infertilidad es una preocupación importante para los pacientes que se someten a tratamiento para HL. Los regímenes de quimioterapia que contienen alquilantes causan infertilidad permanente en casi todos los varones, mientras que el riesgo en las mujeres depende de la edad. La infertilidad es muy rara después del tratamiento con ABVD.