



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Linfoma de Hodgkin, síndrome hipereosinofílico e insuficiencia renal: presentación de caso clínico

Yadira Janet González-Paredes^{a,*}, Farina Esther Arreguín-González^b, Moisés Salamanca-García^c y Sandra Flor Páez-Aguirre^b

^aResidencia de la Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México

^bServicio de Oncología Pediátrica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México

^cServicio de Anatomía Patológica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Linfoma de Hodgkin;
Síndrome
hipereosinofílico;
Insuficiencia renal;
México.

Resumen El linfoma de Hodgkin (LH) corresponde al 9% de todas las neoplasias en pacientes pediátricos. Es más frecuente en el género masculino y tiene 2 picos de presentación, el primero es entre la segunda y tercera década de la vida, y el segundo es aproximadamente a los 60 años. La mayor parte de esta neoplasia está constituida por un infiltrado de células inflamatorias y fibrosis, mientras que las células malignas, representan sólo del 0.1% al 10% de la población celular. Las células de Reed-Sternberg son un hallazgo clásico en el LH.

Se reporta el caso de una adolescente femenina, que debutó con insuficiencia renal aguda obstructiva secundaria a un conglomerado ganglionar retroperitoneal diagnosticado como LH, variedad celularidad mixta. En este paciente se encontró una asociación con síndrome hipereosinofílico. Aproximadamente un tercio de los pacientes con LH presentan tumor primario abdominal al diagnóstico. El síndrome hipereosinofílico como síndrome paraneoplásico, se puede encontrar en aproximadamente un 15% de todos los casos. Para poder realizar el diagnóstico, se deben descartar la presencia de leucemia, enfermedades alérgicas e infecciones parasitarias. En nuestro paciente, el tratamiento con esteroides y quimioterapia específico para LH produjo una respuesta satisfactoria, tanto en la reducción de la cuenta de eosinófilos como en el tamaño de las adenopatías. La insuficiencia renal aguda se resolvió mediante diálisis peritoneal, sin afección renal tisular por el síndrome hipereosinofílico. El involucro renal tisular no se describe como un hallazgo típico del síndrome hipereosinofílico.

KEYWORDS

Hodgkin lymphoma;
Hypereosinophilic
syndrome; Renal

Hodgkin lymphoma, hypereosinophilic syndrome and renal failure: A case presentation

Abstract Hodgkin lymphoma (HL) accounts for 9% of malignancies in pediatric patients. It is more frequent in males and its clinical presentation has 2 peaks. The first one is between the

* Autor para correspondencia: Av. Félix Cuevas N° 540, Colonia Del Valle, C.P. 03000. México D.F., México. Teléfono: 5200 5003. Celular: (044) 5559629652. Correo electrónico: angelus_91@hotmail.com (Yadira Janet González-Paredes).

failure; Mexico.

second and third decade, and the second peak is around 60 years old. Most of the neoplastic mass is constituted by an infiltrate of inflammatory cells and fibrosis, while malignant cells represent only 0.1% to 10% of the cell population. The Reed Sternberg cell is a classic finding in HL.

We report a case of a female teenager who develops an obstructive acute renal failure due to a retroperitoneal nodal conglomerate which was identified as mixed cellularity subtype of HL (MCHL). In this patient the association with hypereosinophilic syndrome (HES) was also found. A third of patients with HL initially presents as an abdominal primary tumor. Hypereosinophilic syndrome as a paraneoplastic disorder is found in 15% of all cases. In order to make this diagnosis, leukemia, allergic diseases and parasitic infections must be excluded. In our patient the management with steroids and HL specific chemotherapy resulted in a satisfactory response observed in the reduction of the eosinophil count and size of linfadenopathies. The acute renal failure was resolved with peritoneal dialysis without tissue injury of the kidney so, it was not affected by the hypereosinophilic syndrome. Renal tissue involvement is not described as a typical finding in HES.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 9% de todos los cánceres pediátricos^{1,2} y, aproximadamente el 0.6% de todos los cánceres diagnosticados en el mundo desarrollado cada año^{1,3}. La incidencia es de 4 por cada 100,000 niños menores de 15 años³. En México en el 2001, se reportaron 102,657 casos de tumores malignos, de los cuales 800 correspondieron a LH⁴. Con pico máximo de incidencia entre 10 y 20 años, identificándose un segundo pico en pacientes por arriba de los 50 años^{4,5}. Existe ligero predominio en hombres que en mujeres, con una relación de 1.1-1.4:1. Es más frecuente en blancos que en raza negra o asiáticos^{6,7}.

Existen factores de riesgo descritos en la literatura como son: ambiente socioeconómico bajo, infecciosos como el virus de Epstein Barr⁸⁻¹⁰, virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV1) y herpes virus humano 8 (HHV-8).

Los virus de varicela, sarampión, parotiditis, rubéola y tos ferina se asocian negativamente⁹.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el LH se clasifica en 1) nodular de predominio linfocítico y 2) clásico; el LH clásico incluye las variedades: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocitaria¹⁰. El subtipo histológico predominante también difiere según la ubicación geográfica y el progreso económico. Según la literatura internacional, el subtipo más frecuente es la esclerosis nodular, seguida por la celularidad mixta; sin embargo, en México no existe información estadística en cuanto a los subtipos de LH⁸.

La mayoría de los enfermos presentan adenopatías supra-diaphragmáticas, y sólo un tercio presentan enfermedad infra-diaphragmática. Pueden existir síntomas B (diaforesis nocturna, pérdida inexplicable del 10% del peso en los últimos 6 meses, y fiebre inexplicable de 38°C medida oralmente por más de 3 días^{6,7}).

La forma habitual de diseminación es por vía linfática a zonas vecinas. El compromiso de sitios extraganglionares es raro, se presenta en menos del 5% y se da en presencia de enfermedad avanzada o muy agresiva. En aproximadamente

30% a 40% de los casos, ocurre compromiso de un sitio extraganglionar asociado con compromiso de ganglios linfáticos limitado a un grupo ganglionar^{6,11}.

Para la estadificación del LH se utiliza la estadificación de Ann-Arbor-Costwold¹⁰.

La presentación clínica puede ser favorable o desfavorable. Se considera favorable cuando hay una afectación extraganglionar localizada en la ausencia de síntomas B y adenopatías de más de 10 cm a nivel mediastinal (esto es ocupar más del 33% en una radiografía de tórax)^{10,11}. Se considera desfavorable: la presencia de síntomas B, adenopatías de más de 10 cm de diámetro, linfadenopatías mediastínicas o periféricas, la extensión extranodal de la enfermedad y estadio avanzado (estadio IIIB a IV)^{10,12}.

Los síndromes paraneoplásicos (SP) se caracterizan por patogénesis y manifestaciones clínicas diferentes asociados a neoplasias, pero que no son debidos al efecto local del tumor, ni de sus metástasis¹³. Estos síndromes son poco frecuentes en niños y distintos de los que se observan en los adultos con cáncer. Estas diferencias probablemente se deban a factores propios del huésped, a los distintos tipos de neoplasias o a ambos hechos. El reconocimiento de las manifestaciones paraneoplásicas es muy importante ya que permiten establecer el diagnóstico de cáncer o de recaída en forma temprana¹⁴. Los SP se clasifican como endocrino-metabólicos, hematológicos, gastrointestinales, renales, cutáneos, neurológicos y otros (como osteoartropatía hipertrófica, fiebre, etc.)¹⁵.

El 15% de los pacientes con LH y el 5% con linfoma no Hodgkin de células B, pueden presentar en sangre periférica moderada eosinofilia¹². Es más común en la esclerosis nodular y se ha correlacionado con la expresión de IL-5 mRNA por células Reed-Sternberg, llegando a condicionar la presencia de un síndrome eosinofílico¹¹ caracterizados por la sobreproducción sostenida de los eosinófilos, en los que la infiltración eosinofílica y la liberación de mediadores (IL-1, IL 5 y FCGM)¹⁴⁻¹⁶ causan daño a múltiples órganos. Los principales órganos afectados en el síndrome hiperesinofílico son: cutáneo 58%, cardíaco 56%, neurológico 54%, digestivo 23%, pulmonar 49%, bazo 43%, hígado 30% y ojo 23%¹⁴. Los criterios

diagnósticos del síndrome hipereosinofílico son: a) eosinofilia en sangre periférica $\geq 1,500/\text{microlitro}$ de más de 6 meses, b) no hay otras causas aparentes de eosinofilia, como una infección parasitaria o una enfermedad alérgica y, c) signos o síntomas de compromiso orgánico^{14,17-19}.

Presentación del caso

Adolescente femenina de 12 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual.

Inicia 2 meses previos con vómitos, distensión abdominal, rechazo a la vía oral y anuria de 8 días de evolución, motivo de ingreso a hospital de segundo nivel de atención.

A la exploración física se encuentra con adenopatías cervicales, axilares, supraclaviculares e inguinales no dolorosas, adheridas a planos profundos, bordes delimitados, consistencia ahulada entre 1-2 cm y presencia de masa palpable en mesogastrio a expensas de conglomerado ganglionar.

Los estudios paraclínicos reportan urea de 323, creatinina 23.8 mg/dL, potasio 8.2 mEq/L, leucocitos de 32,800/mm³, 84% eosinófilos (totales de 27,552), fosfatasa alcalina 114 UI/L, colesterol 125 mg/dL, triglicéridos 162 mg/dL, cloro 110 mEq/L, sodio 146 mEq/L, calcio 8.2 mg/dL, magnesio 1.6 mg/dL, fósforo 3.5 mg/dL, ácido úrico 4.8 mg/dL, deshidrogenasa láctica 110 UI/L.

Se coloca catéter de Tenckhoff realizándose diálisis peritoneal en hospital de origen, con último reporte de laboratorio con urea de 15.6 y creatinina de 1.16, con uresis horaria de 60.5 mL/m²sc/h; se realiza biopsia ganglionar cervical izquierda con diagnóstico histopatológico de LH, por lo que se envía a Unidad de tercer nivel.

A su ingreso a la Unidad con eosinófilos totales de 8,000/mm³, se descartan causas alérgicas y parasitarias de eosinofilia y se inicia tratamiento con prednisona por 5 días a 0.2 mg/Kg/día.

Posterior al tratamiento con esteroide, la biometría hemática reporta leucocitos de 6,620, hemoglobina 12.2 g/dL, plaquetas 165,000/mm³, neutrófilos 3,500/mm³, eosinófilos 1,530/mm³, creatinina 1.18 mg/dL, urea 15.3, cloro 100.9 mEq/L, potasio 4 mEq/L, sodio 133 mEq/L, magnesio 1.6 mg/dL, fósforo 3.2 mg/dL, TGO 13 UI/L, TGP 6 UI/L, fosfatasa alcalina 100 UI/L.

La tomografía de cuello con conglomerado ganglionar bilateral de 7 a 13 cm; tomografía de tórax normal.

La tomografía de abdomen con conglomerado ganglionar retroperitoneal de 7.6 x 12.5 cm de longitud que comprime ambos uréteres con dilatación de sistema pielocalicial, sin hepatoesplenomegalia. Riñón izquierdo de 11.6 cm de longitud y riñón derecho de 11.9 cm de longitud (fig. 1A).

Aspirado de médula ósea con abundantes eosinófilos, normoblastos 5%, eosinófilos 65%, granulocitos jóvenes y adultos 29%, linfocitos 1%.

Se confirma el diagnóstico de LH de tipo nodular, de predominio linfocítico de ganglio cervical derecho (fig. 1B), la inmunohistoquímica reporta CD 20-, CD 30+, CD45+, CD 15+, CD 57+ (figs. C y D).

Por diagnóstico oncológico de base recibe quimioterapia con esquema AVBD convencional (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), con disminución importante de las adenopatías cervicales, inguinales, axilares y el conglomerado abdominal, y disminución en las cifras de eosinófilos en sangre periférica hasta 23% (totales de 1,329).

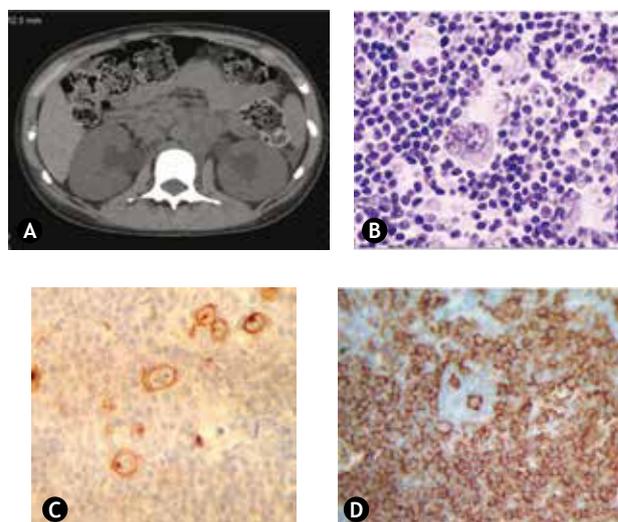


Figura 1 A) Tomografía simple de abdomen con conglomerado retroperitoneal de 7.6 x 12.5 cm de longitud, que obstruye ambos ureteres y tomografía con dilatación del sistema pielocalicial. B) Tinción de hematoxilina & eosina, en la cual se identifica los linfocitos plasmáticos y células de Reed-Sternberg de ganglio cervical derecho. C) Tinción de inmunohistoquímica marcador CD 30+, con células de Reed-Sternberg. D) Tinción de inmunohistoquímica CD 20-.

Un control posterior de laboratorio a las 4 semanas del primer ciclo de quimioterapia demostró leucocitos de 4,820, hemoglobina 12.8 g/dL plaquetas 230,000/mm³, neutrófilos 4,500/mm³, eosinófilos 830/mm³, creatinina 0.50 mg/dL, urea 12, cloro 103 mEq/L, potasio 3.9 mEq/L, sodio 139 mEq/L, magnesio 1.2 mg/dL, fósforo 4.6 mg/dL, TGO 15 UI/L, TGP 12 UI/L, fosfatasa alcalina 135 UI/L.

Discusión

Este es el caso de una adolescente con diagnóstico de LH quien debuta con insuficiencia renal aguda, secundaria a compresión mecánica por conglomerado ganglionar a nivel de hilio renal bilateral.

La afección aislada de LH a nivel retroperitoneal es rara¹¹, su forma de presentación es como masas solitarias o múltiples (como este caso), con afectación perirrenal o como enfermedad infiltrativa difusa¹². En el 3% se presenta una insuficiencia renal secundaria, como se presentó en la paciente donde se aprecia en la tomografía una masa retroperitoneal que envuelve los vasos renales e invade el hilio renal, provocando hidronefrosis por atrapamiento de los uréteres. En la mayoría de los pacientes la arteria y vena renal son permeables a pesar de estar envueltos por el linfoma, lo que es un hallazgo característico de linfoma^{13,16,20}.

Diez por ciento de las hipereosinofilias son paraneoplásicas, considerándose como un signo de mal pronóstico²¹, pueden encontrarse reacciones leucemoides con hipereosinofilia y prurito como parte de las manifestaciones hematológicas de los SP²². Dentro de las neoplasias en que puede aparecer eosinofilia se encuentran principalmente el LH (hasta en un 15% de casos)²³ y otras neoplasias hematológicas, en concreto leucemias (sobre todo con fenotipo M4) y

linfomas (no Hodgkin) (sobre todo de estirpe B²⁴. La morfología que se observa en la médula ósea son eosinófilos con variación de tamaño celular, distribución y número de granulocitos, lo que confirmaría la causa primaria de la eosinofilia^{21,22,23}, esto se debe a una alteración adquirida en los precursores hematopoyéticos mieloides y su afectación ocurre en las últimas etapas de diferenciación celular²⁵.

En los tejidos afectados por el LH, las células de Reed-Sternberg y las otras poblaciones celulares (linfocitos T, B y macrófagos) establecen una compleja interacción por diversas citocinas. Entre ellas, la interleucina 5 parece desempeñar un papel esencial en la eosinofilia en sangre periférica dado su efecto estimulador de eosinopoyesis y su capacidad para inhibir la muerte programada de los eosinófilos²⁶⁻²⁸. Los eosinófilos liberan TGF-beta 1, un estimulador de la síntesis de fibroblastos responsables de la esclerosis tisular. Además, los eosinófilos proporcionan ligandos celulares para la superfamilia de los receptores TNF (CD 30 y CD 40) expresados por las células de Reed-Sternberg, que están implicados en la transmisión de señales que regulan la proliferación o la muerte celular^{19,29}. La eosinofilia se considera como factor de buen pronóstico en la enfermedad de Hodgkin, aunque su significado es controvertido. Inicialmente, la eosinofilia en sangre periférica se consideró capaz de predecir una evolución favorable, sin embargo, un estudio reciente parece indicar una menor supervivencia en los pacientes con mayor eosinofilia³⁰. Los objetivos del tratamiento incluyen la supresión de las interleucinas que estimulan a los eosinófilos y el control de la expansión para evitar la transformación maligna. En teoría, los glucocorticoides podrían cumplir ambos propósitos, ya que inhiben la producción de citoquinas Th2 e interfieren con la expansión clonal de células T, dependiente de IL-2^{31,32}.

En neoplasias tales como las de colon, estómago, pulmón o cérvix, la eosinofilia se ha considerado un factor de buen pronóstico, mientras que en el LH su significancia pronóstica es controvertida considerándose la eosinofilia periférica predictora de una evolución favorable; algunos han considerado la eosinofilia tisular indicador de menor supervivencia y otros no han podido demostrar que influya en el pronóstico³³.

No existe en la literatura información que nos explique cómo el síndrome hipereosinofílico pueda ser la causa de insuficiencia renal, lo que se esperaría encontrar en la biopsia renal es predominio de eosinófilos, sin embargo en esta paciente no se realizó. En este caso al no tener una biopsia renal confirmatoria, la causa más probable fue la compresión mecánica ejercida por el gran conglomerado ganglionar retroperitoneal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Yeh M, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short- and long-term mortality risks. *Blood* 2012;120(11):2195-2202.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphological subtype: results of the HEMACARE project. *Blood* 2010;(116)9:3724-3734.
4. Murrieta González H, Villalobo Prieto A, García Correa SE. Linfomas: Aspectos clínicos y de imagen. *Anales de Radiología México* 2009;1:81-97.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 1345-1365.
6. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease. *Blood* 2002;99(2):690-693.
7. Kampar PM, Kjeldsen E, Clausen N, et al. Epstein-Barr virus-associated familial Hodgkin lymphoma: paediatrics onset in three of five siblings. *Br J Haematol* 2005;129:615-617.
8. Bañuelos Espinoza MA, Rodríguez Montes CE, Zárate Osorio A. Epidemiología y subtipos de neoplásicas linfoides: Estudio multicéntrico. *Rev Sanid Milit Mex* 2007;61(5):302-309.
9. Huang X, Kuschekhar K, Nolte I, et al. Multiple HLA class I and II associations in classical Hodgkin lymphoma and EBV status defined subgroups. *Blood* 2011;118(19):5211-5217.
10. Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6^o edition. USA: Lippincott; 2010. p. 301-317.
11. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004;100(9):1902-1908.
12. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009;146(1):91-94.
13. Ngong. Síndrome paraneoplásico. *Ann Ital Med Int* 2005;20(1):28-38.
14. Gómez Martínez R. Síndromes Paraneoplásicos en pediatría. *Acta Pediatr* 1998;19(5):191-196.
15. Cogan E, Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndrome. *Expert Rev Hematol* 2012;5(3):275-289.
16. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59(7):673-689.
17. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1292-1302.
18. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):607-612.
19. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, et al. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):179-181.
20. Farruggia P, D'Angelo P, Acquaviva A, et al. Hypereosinophilic syndrome in childhood: clinical and molecular features of two cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26(3):129-135.
21. Rapanotti MC, Caruso R, Ammatuna E, et al. Molecular characterization of pediatric idiopathic hypereosinophilia. *BJ of Haematol* 2010;151:440-446.
22. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1319-1325.

23. Blomme EA, Foy SH, Chappell KH, et al. Hypereosinophilic syndrome with Hodgkin's-like lymphoma in ferret. *J Comp Pathol* 1995;120(2):211-217.
24. Helbig G, Wieczorkiewicz A, Dziaczkowska-Suszek J, et al. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2009;94(9):1236-1241.
25. Galimberti S, Ciabatti E, Ottimo F, et al. Cell clonality in hypereosinophilic syndrome: what pathogenesis role? *Clin Exp Rheumatology* 2007;25(1):17-22.
26. González Delgado P, Fernández ML, Soriano Gomis V, et al. Cyclical hypereosinophilia with skin manifestations and a clonal T-cell population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):401-403.
27. Zaccaria E, Drago F, Rossi E, et al. T-cell-associated hypereosinophilic syndrome: case report and an appraisal of the new classification. *J Eur Acad Dermatology* 2008;22(9):1120-1121.
28. Bergua JM, Prieto-Pliego E, Román-Barberá A, et al. Resolution of left and right ventricular thrombosis secondary to hypereosinophilic syndrome (lymphoproliferative variant) with reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2008;87(11):937-938.
29. Nair P, Ochkur SI, Protheroe C, et al. The identification of eosinophilic gastroenteritis in prednisone dependent eosinophilic bronchitis and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(1):4.
30. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunology* 2010;125(6):1344-1353.
31. Busse WW, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1237-1244.
32. Aleman BM, Van Leeuwen FE. Are we improving the long-term burden of Hodgkin's lymphoma patients with modern treatment? *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(5):961-975.
33. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, et al. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer* 2007;71(6):2062-2071.