Caso clínico
Ginecol Obstet Mex. 2020 enero;88(1):41-47.

Linfoma de Hodgkin durante el embarazo: reporte de un caso

Hodgkin lymphoma in the pregnancy: A case report.

Carlos Reyna-Castelán,[1] Sandra Nayeli Robledo-Márquez,[2] Dafne Andrea López-Salazar[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma de Hodgkin ocupa el cuarto lugar de las neoplasias que aparecen durante el embarazo. En realidad, éste no tiene repercusiones en la historia natural de la enfermedad, pero dificulta el tratamiento.

CASO CLÍNICO: Paciente de 18 años, con 35 semanas de embarazo; ingresó al servicio de Ginecología Oncológica por aumento de volumen en la región axilar derecha, con dolor a la palpación profunda. Durante la exploración se observó un ganglio móvil de 3 x 3.5 cm en el lado derecho de la región axilar y adenopatía inguinal izquierda, menor de 1 cm. La ecografía reportó la mama derecha con una masa sólida, homogénea, de bordes nítidos, de 38 x 35 mm y volumen de 20.84 cc; el Doppler color evidenció aumento de la vascularización. La lesión se estadificó en BIRADS 3. Se decidió finalizar el embarazo por cesárea, con nacimiento de un varón sano, de 2900 g, Apgar 8/9. De la biopsia se extrajeron ocho ganglios linfáticos axilares. La inmunohistoquímica confirmó un proceso linfoproliferativo, compatible con linfoma de Hodgkin clásico, con celularidad mixta CD30+ y KI67 50%. Se le indicó quimioterapia con protocolo ABVD en 6 ciclos, sin necesidad de radioterapia. A seis meses de la cirugía su evolución fue satisfactoria, con ausencia de ganglios palpables, sin recidiva ni reacción fallida a los medicamentos.

CONCLUSIÓN: El linfoma de Hodgkin concomitante con el embarazo es excepcional; los signos de la enfermedad pueden confundirse fácilmente con otras alteraciones, incluso pasar inadvertidas. El feto, al exponerse a radiación menor a 100 mGy, tiene menos posibilidades de malformaciones.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin; embarazo; ganglio linfático axilar; cesárea; protocolo ABVD.

Abstract

BACKGROUND: Hodgkin lymphoma during pregnancy accounts for 4th place in the neoplasms. Pregnancy has no impact on the natural history of the disease; however, it hinders treatment, which is individualized from a clinical evaluation and based on staging.

CLASSIC CASE: Patient 18 years of age, with pregnancy of 35 weeks gestation, who is referred to the external consultation of Oncology Gynecology by increased volume in right axillary region with deep palpation pain. During its examination presence of 3 x 3.5 cm mobile node, on the right side of the axillary region, and left inguinal adenopathy >1 cm. The ultrasound reported right breast with solid mass, homogeneous, sharp edges, 38 x 35 mm and volume of 20.84 cc, doppler color with increased vascularity, is staged as BIRADS 3. Cesarean section was performed, with male birth, weight; 2900 g Apgar 8/9 without incident report. In the periareolar excisional biopsy, eight axillary lymph nodes were removed. Immunohistochemistry confirmed a classic LH-compatible lymphoproliferative process with CD30+, KI67 50% mixed cellularity. The hematology service decides management based on chemotherapy with ABVD protocol in 6 blocks, without radiotherapy. Currently it is evolving smoothly after six months of surgery, there was no corroborate of palpable nodes, and so far treatment, without reports of relapses or reaction to medications.

CONCLUSION: Hodgkin's lymphoma in pregnancy is exceptional, the signs of the disease are easily confused with other pathologies or even go unnoticed. The fetus, when exposed to radiation less than 100 mgy, is less likely to malform.

KEYWORDS: Hodgkin lymphoma; Pregnancy; Axilary lymph nodes; Cesarean section; ABVD protocol.

[1] Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Ginecología oncológica, Ginecología endocrina e Infertilidad, ISSSTE Tultitlán, Estado de México.
[2] Pasante de Servicio Social, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Estado de México.

Recibido: diciembre 2018
Aceptado: octubre 2019

Correspondencia
Carlos Reyna Castelán
drcreynac@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Reyna-Castelán C, Robledo-Márquez SN, López-Salazar D. Linfoma de Hodgkin durante el embarazo: reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2020 enero; 88 (1):41-47.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i1.1972

ANTECEDENTES

La OMS define al cáncer durante el embarazo como: cualquier neoplasia maligna diagnosticada en esta etapa hasta después del parto. El linfoma de Hodgkin es un proceso linfoproliferativo maligno, cuyas tumoraciones expresan células de Reed-Sternberg. La incidencia de linfoma de Hodgkin durante el embarazo varía de 1:1000 a 1:6000 casos, mientras que la incidencia de linfoma no-Hodgkin se ha descrito en 0.8 casos por cada 100,000 mujeres.[1,2,3]

La edad promedio a la aparición del linfoma de Hodgkin es entre 15 y 50 años, con el mismo pronóstico para mujeres embarazadas y no embarazadas. La estadística mundial reporta al cáncer cervicouterino como la neoplasia más común, seguida del cáncer de mama y el de tiroides. En este contexto, los linfomas ocupan el cuarto lugar y el linfoma de Hodgkin es la neoplasia más común de las enfermedades malignas hematológicas en mujeres en edad reproductiva.[4,5]

La Sociedad Americana de Oncología Clínica, y algunos autores, señalan que el embarazo no tiene repercusión en la historia natural del linfoma de Hodgkin, pues esta condición no representa un medio sinérgico para la sobreproducción desordenada de las células; igualmente, el cáncer no parece provocar efectos considerables en el desarrollo del feto mientras no exista afectación de las vellosidades coriónicas.[1,6,7]

La enfermedad se sospecha cuando coexisten los "síntomas B" (sudoración nocturna, fiebre persistente sin causa infecciosa, pérdida igual o menor de 10% de la masa corporal en menos de 6 meses), prurito sin reacción al tratamiento, sensación o existencia de masa abdominal, y adenopatías indoloras persistentes en cualquier sitio (mayores de 1 cm), sin reacción a los fármacos antiinflamatorios o antibióticos. En las embarazadas esos síntomas pueden pasar inadvertidos, porque los primeros signos del linfoma de Hodgkin, y las molestias del embarazo (fatiga, vómito) son similares.[8]

El diagnóstico de la enfermedad se establece mediante estudio anatomopatológico (biopsia escisional del ganglio) e inmunohistoquímica. La aspiración con aguja fina es una prueba sensible y útil para el tamizaje de linfomas; sin embargo, no está recomendada como prueba diagnóstica. Los estudios de laboratorio, radiografías de tórax y biopsia de médula ósea son indispensables. Después de establecer el diagnóstico debe efectuarse la estadificación del linfoma, con la intención de programar el tratamiento y establecer el pronóstico, con base en el criterio de Ann Arbor. Este protocolo incluye: tomografía de cuello, tórax y abdomen; aunque la exposición a la radiación no supone un riesgo de teratogenicidad porque es menor a la dosis que puede provocarle daño al feto, se prefiere evitarla. Si bien la resonancia magnética y el ultrasonido ofrecen menos sensibilidad, proporcionan información importante de linfadenitis.[9]

La elección e inicio del tratamiento dependen de la evaluación clínica de la paciente y de los siguientes factores: semanas de embarazo, estadio clínico de la enfermedad, sitio anatómico afectado, enfermedad de la madre y opción de aceptar o rechazar el tratamiento. La mayoría de los casos se diagnostica en estadios locales (IA o IIA), por lo que se encuentran asintomáticas o los síntomas son mínimos;[10] en estos casos el control prenatal e inicio de la quimioterapia posterior al alumbramiento es suficiente. Cuando la evolución de la enfermedad es rápida, manifiestan los síntomas B y sufren afectación subdiafragmática. Es importante iniciar un régimen inmediato a partir del segundo trimestre, con el esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, decarbacina), que ha demostrado seguridad aceptable. Este tratamiento deberá suspenderse

https://doi.org/10.24245/gom.v88i1.1972

dos semanas antes del parto, para permitir la excreción de los fármacos expuestos al feto a través de la placenta.[11,12,13] La supervivencia de pacientes embarazadas es similar a la de mujeres no embarazadas con diagnóstico y tratamiento tempranos, al igual que el tratamiento relacionado con el aborto.[4]

CASO CLÍNICO

Paciente de 18 años, con 35 semanas de embarazo, atendida en la consulta externa de Ginecología Oncológica del Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia (Tultitlán, Estado de México), por aumento de volumen en la región axilar derecha y dolor a la palpación profunda. A partir de la quinta semana de embarazo refirió una masa insidiosa, de aproximadamente 0.5 cm, tamaño que permaneció estable hasta la semana 32 y, posteriormente, se incrementó al doble del tamaño inicial. El dolor fue intermitente, de leve intensidad, punzante. No tuvo síntomas B (pérdida de peso corporal de más de 10% en seis meses, diaforesis nocturna y fiebre por tres días sin datos de infección) ni otros antecedentes médicos de importancia.

En la exploración física se observaron: simetría y morfología normal de las mamas; en el lado derecho de la región axilar se encontró un ganglio móvil de 3 x 3.5 cm, de consistencia pétrea y doloroso a la palpación profunda, y adenopatía inguinal izquierda menor de 1 cm. La ecografía (**Figura 1**) reportó la mama derecha con una masa sólida, homogénea, de bordes nítidos, de 38 x 35 mm y volumen de 20.84 cc. El ultrasonido Doppler mostró aumento de la vascularización, por lo que se estadificó en BIRADS 3. En la semana 36 inició con trabajo de parto y el registro cardiotocográfico indicó bradicardia fetal. Ante la situación descrita se decidió efectuar cesárea, de la que nació un varón sano, de 2900 g, con Apgar 8/9, sin alteraciones de importancia.

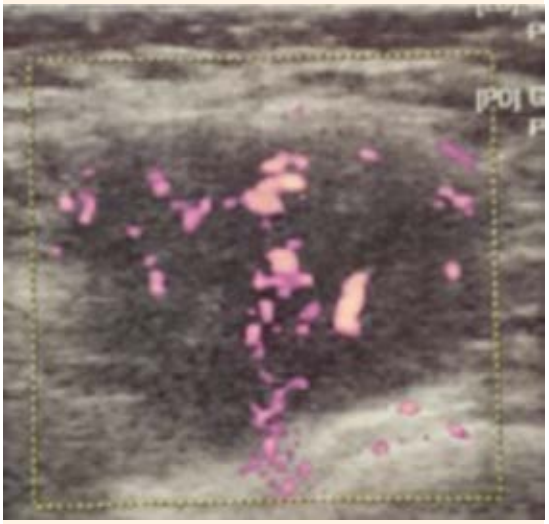


Figura 1. Ultrasonido Doppler que muestra la cadena ganglionar en la axila derecha (38 x 35 mm, 20.84 cc) y aumento de la vascularización.

Durante el puerperio se inició el protocolo de estudio por posible cáncer de mama. La tomografía computada de cuello, tórax y abdomen (**Figura 2**) reportó un conglomerado ganglionar (4-5), axilar e infraescapular derechos, de 2 x 2 cm, y hepatoesplenomegalia, lesiones hipodensas mal delimitadas en la zona inguinal izquierda, por lo que se estratificó en EC-IIIA, según la clasificación de Ansell SM (**Cuadro 1A y B**).[9] La resección del tumor se efectuó mediante biopsia escisional, de la que se disecaron ocho ganglios linfáticos axilares (**Figura 3**). En el examen transoperatorio, con cortes de congelación, se estableció el diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

El estudio de inmunohistoquímica confirmó un proceso linfoproliferativo, compatible con linfoma de Hodgkin clásico, con celularidad mixta CD30+, CD15- , EMA- y KI67 de 50%. Durante el puerperio tardío manifestó fiebre de 38 °C y diaforesis en más de dos ocasiones (2 de 3 síntomas B), reclasificándola en EC-IIIB. Se

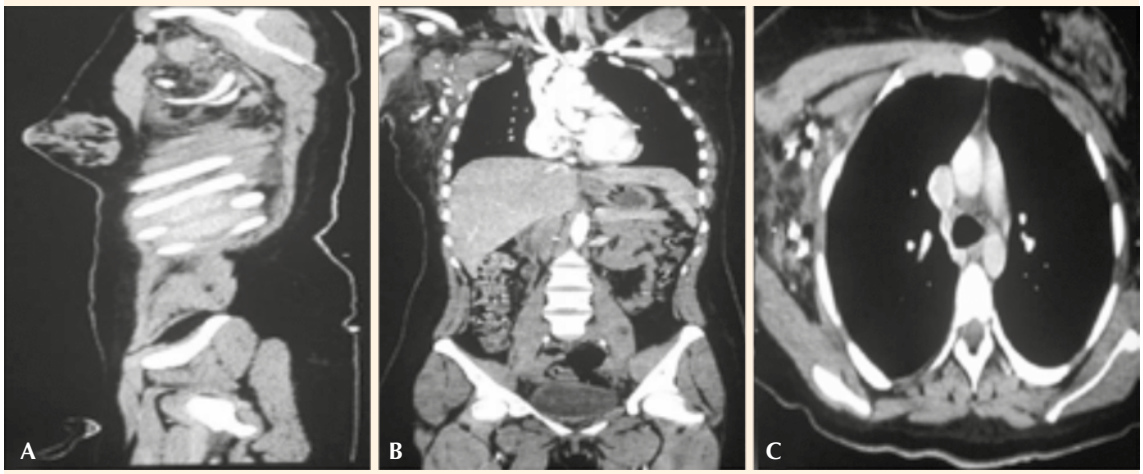


Figura 2. Tomografía en cortes coronal **(A)** y axial **(B** y **C)**. Conglomerado ganglionar (4-8 ganglios) axilar e infraescapular derecho.

le indicaron seis ciclos de quimioterapia con protocolo ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) sin radioterapia.

De acuerdo con el Sistema Internacional Pronóstico (IPS) para linfoma de Hodgkin avanzado, la paciente tenía 2 de 7 factores desfavorables (**Cuadro 1C**): hipoalbuminemia y linfopenia que, según esta escala, representa 67% de ausencia de evolución a 5 años y 81% después de 5 años. En la actualidad se recupera satisfactoriamente, no padece efectos posquirúrgicos, tiene buena cicatrización de la incisión y resultado estético adecuado. Durante el seguimiento, después de seis meses de la cirugía, se comprobó ausencia de ganglios palpables y hasta el momento se encuentra en quimioterapia, sin reporte de recidiva ni reacción adversa a los medicamentos.

DISCUSIÓN

El linfoma de Hodgkin representa el subtipo diagnosticado con mayor frecuencia durante el embarazo, debido a su alta incidencia en la edad reproductiva. Una de las principales causas de muerte asociada con el linfoma de Hodgkin durante el embarazo es el diagnóstico tardío, pues es una enfermedad excepcional y solo supone 3% del total de las pacientes con este padecimiento porque puede mimetizar otras enfermedades, incluso pasar inadvertida, porque la modificación en la anatomía y fisiología durante el embarazo genera cierta incertidumbre a la exploración física, incluso los marcadores tumorales (alfa feto proteína, Ca-125, Ca-15A, hormona gonadotropina coriónica humana, Ca-15.3) aumentan durante el embarazo normal.[11,12] En la paciente de este estudio, de acuerdo con sus antecedentes médicos y la exploración física, se sospechó inicialmente cáncer de mama, que por ultrasonido se clasificó en BI-RADS 3. Si bien no está indicada en este estadio, por la evidencia clínica y fuerte sospecha de malignidad ganglionar, se obtuvo una biopsia de la lesión, como lo indica la *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama* en el segundo y tercer nivel de atención".[14,15]

https://doi.org/10.24245/gom.v88i1.1972

Cuadro 1. Criterios de clasificación del linfoma de Hodgkin[14]

A) Clasificación del linfoma de Hodgkin Ann Harbor con modificaciones de Costworld	
Estadio	**Características**
I	Afectación de alguna región ganglionar o estructura linfoide: bazo, timo, anillo de Waldeyer.
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
III	Afectación de regiones o estructuras linfáticas en ambos lados del diafragma.
III-1	Abdomen superior (esplénico, iliaco, portal).
III-2	Abdomen inferior (paraórtico, mesentérico).
IV	Afectación de sitios extranodales más allá de los indicados.
B) Características modificables	
A	Sin síntomas B.
B	Fiebre, sudoración nocturna, pérdida mayor de 10% del peso corporal 6 meses previos al diagnóstico.
X	Enfermedad voluminosa o "bulky", ensanchamiento mediastínico mayor de 1/3 medio a nivel de t6, t8 y masa mayor de 1 cm.
E	Afectación de solo un sitio extranodal previo o próximo a la localización nodal desconocida.
C) Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPS): 1 punto por factor (enfermedad avanzada)	

- Albúmina menor de 4 mg/dL (2.6 mg/dL)
- Hemoglobina
- Sexo masculino
- Edad
- Enfermedad en estadio IV
- Leucocitosis (conteo de glóbulos blancos de 15,000 mm^3) de 11,400
- Leucopenia (conteo de linfocitos inferior a 8% del conteo de glóbulos blancos o linfocitos menor de 600 mm^3).



Figura 3. Biopsia de la mama derecha que muestra cuatro fragmentos íntegros de tejido, de 1 cm de longitud x 0.2 cm de diámetro.

Hasta la fecha existe poca información de la interacción, evolución y pronóstico del linfoma de Hodgkin en el embarazo, tanto para la madre como su hijo, puesto que la mayor parte de los estudios prospectivos se han efectuado en mujeres no embarazadas.[13,16]

El origen y mecanismo directos del linfoma de Hodgkin se desconoce, puesto que se discute la función específica del virus Epstein-Barr. Con base en esto, Lara y sus colaboradores observaron ausencia del virus en 50% de las series estudiadas, cuestionando a éste entre "pasajero" o "protagonista de la enfermedad".[17] En este estudio, las pruebas virales resultaron positivas a rubéola; sus antecedentes heredofamiliares fueron negativos.

La obtención de biopsia ganglionar para estudio histopatológico es definitiva: certifica el bienestar fetal, es efectiva y segura en el primer trimestre del embarazo.[18]

La Guía de Práctica Clínica de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO)[19] sugiere la tomografía por emisión de positrones como estudio de primera línea para estadificar el

linfoma, debido a su alta sensibilidad para detectar afectación en la médula ósea. La biopsia de médula ósea es obligatoria cuando no se encuentra disponible la tomografía por emisión de positrones, además de llevar a cabo estudios de laboratorio y radiografía de tórax complementarios. El ultrasonido y la resonancia magnética son una buena opción para definir el estadio de la enfermedad en mujeres embarazadas, debido a la contraindicación absoluta de la tomografía por emisión de positrones durante este periodo y la lactancia.[20,21,22]

El esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) es el más prescrito. Las guías de práctica clínica evidencian resultados satisfactorios durante el embarazo. El *German Hodgkin Study Group* (GHSG) y *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) recomiendan dos ciclos de ABVD + RT 20 Gy a partir del segundo trimestre del embarazo, sobre todo en pacientes con enfermedad temprana (estadio I y II); sin embargo, la quimioterapia durante el primer trimestre tiene un riesgo de 10-20% de alteración en la organogénesis, por lo que se prefiere indicarla cuando la madre manifieste los síntomas B o se encuentre en etapa avanzada desde el primer trimestre; para ello debe considerarse la interrupción del embarazo, con la intención de administrar el protocolo ABVD u BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina, prednisolona). Cuando esta opción no está disponible, la monoterapia con alcaloides de la vinca o antraciclinas es efectiva hasta el segundo trimestre e iniciar la terapia convencional; sin embargo, este protocolo permanece en estudio.[23,24,25]

El pronóstico y recidiva dependen del estadio clínico de la paciente. En nuestro caso, el servicio de Hematología estableció un estadio avanzado, por lo que según el Sistema Internacional Pronóstico del linfoma de Hodgkin tuvo 2 de 7 puntos (hipoalbuminemia y linfopenia), que suponen un pronóstico de supervivencia de 67% a cinco años sin evolución de la enfermedad y de 81% de supervivencia general.[24]

CONCLUSIÓN

El linfoma de Hodgkin durante el embarazo es una neoplasia excepcional; por tanto, su epidemiología no se encuentra reportada a nivel nacional. Los signos y síntomas pueden confundirse fácilmente con otras alteraciones, incluso pasar inadvertidos, debido a la etapa fisiológica. El feto expuesto a radiación menor de 100 mGy tiene menos posibilidad de malformaciones, por lo que puede establecerse el diagnóstico y estadificación con estudios de gabinete alternos a la tomografía con emisión de positrones. Aunque el tratamiento permanece en discusión, se delimita a radioterapia y quimioterapia, de preferencia hasta alcanzar la maduración pulmonar fetal. Cualquiera sea la decisión debe mantenerse como prioridad la vida de la madre.

REFERENCIAS

1. Monleón J, et al. Cáncer y gestación. Clin Invest Gin Obst 2006;33(3):80-92. doi: https://doi.org/10.1016/S0210-573X(06)74091-6
2. National Cancer Institute. (2019). Diccionario de cáncer. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/linfoma.
3. Lozano A. Enfermedad de Hodking. Offarm 2002;21:(5):114-8. doi: http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-enfermedad-hodgkin-13031744
4. Kassab C, et al. Hodgkin's disease and pregnancy: case series and proposal for treatment protocol. Einstein 2011;9(2 Pt 1):216-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082011rc1992
5. Córdoba C, et al. Linfoma no Hodgkin agresivo durante el embarazo. Rev Med Urug 2010;26:102-107. http://www.rmu.org.uy/revista/2010v2/art7.pdf
6. Fisher A. Pregnancy Does Not Increase Risk of Hodgkin Lymphoma Relapse. ASCO 2015. https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/pregnancy-does-not-increase-risk-hodgkin-lymphoma-relapse.
7. Froesch P, et al. Hodgkin and Non-Hodgkin lymphomas during pregnancy. Cancer Preg 2008;178:111-121. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-540-71274-9_11

https://doi.org/10.24245/gom.v88i1.1972

8. Koren G,. Cancer in Pregnancy and Lactation. 1st ed. New York: Cambridge University Press, 2011;75-95. https://pdfs.semanticscholar.org/d268/98aab885b2d97dc46ef6a22dc9827f262593.pdf
9. Ansell SM, et al. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2016;91;434-440. DOI: https://doi.org/10.1002/ajh.24272
10. Gideon K. Et al. Cancer in pregnancy and lactation: The Motherisk Guide. 1st ed. New York: Cambridge University Press, 2011;18-20.
11. Zerga M. Tratamiento del Hodgkin en situaciones particulares. Hematología 2016;20:107-117. http://www.sah.org.ar/revista/numeros/15%20vol%2020%20ext%20%202016.pdf
12. Lazcano I, et al. Marcadores tumorales. Rev Clin Med Fam 2016;9(1):31-42. http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf
13. Benardete-Harar D. Uso de quimioterapia durante el embarazo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2016;54(6):752-8. https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im166j.pdf
14. Johnson S, et al. Imaging for staging and response assessment in lymphoma. Radiology 2015;276:323-338. https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2015142088
15. Guía de Práctica Clínica. Diagnostico y tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atencíon. Secretaria de Salud, 2009;1-102. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/232_IMSS_09_Ca_Mama_2oN/EyR_IMSS_232_09.pdf
16. Bellas C. Linfoma Hodgkin. Rev Esp Patol 2004;37(2):129-138. http://www.patologia.es/volumen37/vol37-num2/pdf%20patologia%2037-2/37-02-03.pdf
17. Lara C, et al. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. Rev Lat Patologia 2009;47(1):35-45. https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2009/rlp091g.pdf
18. Eyre T, et al. Management and controversies of classical hodgkin lymphoma in pregnancy. 2015;169:613-630. doi: https://doi.org/10.1111/bjh.13327
19. Eichenauer DA, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv19–iv29. doi:10.1093/annonc/mdy080
20. Bachanova V, et al. Hodgkin Lymphoma in Pregnancy. Current Hematologic Malignancy Reports 2013;8(3):211-217. doi:10.1007/s11899-013-0163-4
21. Publicación ICRP-84 Embarazo e Irradiaciòn Mèdica, 2000 [cited 2019 July 10] In: Comisión Internacional de Protección Radiológicas. http://www.icrp.org/docs/P084_Spanish.pdf
22. Kassab C, et al. Hodgkin's disease and pregnancy: case series and proposal for treatment protocol. Einstein. 2011; 9(2 Pt 1):216-9. http://www.scielo.br/pdf/eins/v9n2/1679-4508-eins-9-2-0216.pdf
23. Rueda A. Linfoma de Hodgkin. Sociedad Española de Oncología Médica 2019. https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin
24. Richardson SE, et al. The Management of Classical Hodgkin's Lymphoma: Past, Present, and Future. Advances Hematol 2011;ID 865870:17 pages. doi: http://dx.doi.org/10.1155/2011/865870
25. Follows G, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2014;166,34-49. doi: 10.1111/bjh.12878