

CARTA CIENTÍFICA

Centros germinales progresivamente transformados: experiencia en un centro de tercer nivel[☆]



Progressively transformed germinal centers: Experience in a tertiary center

Sra. Editora,

Las adenopatías son un hallazgo frecuente en la exploración física pediátrica. La causa más prevalente es inflamatoria secundaria a un proceso benigno autolimitado, generalmente infeccioso. Se debe plantear el diagnóstico diferencial con otras entidades como procesos oncológicos¹.

Aproximadamente un 4% de las adenopatías crónicas biopsiadas muestran características compatibles con una entidad poco conocida, denominada Centros Germinales Progresivamente Transformados (CGPT)². Se trata de una linfoproliferación reactiva de significado incierto que puede preceder, suceder o aparecer simultáneamente a procesos oncológicos, especialmente al linfoma Hodgkin de predominio linfocítico nodular (NLPHL)^{3,4}, y por ello es importante su caracterización.

En el diagnóstico diferencial, la ecografía puede ser de gran utilidad, aunque en algunas ocasiones los hallazgos se solapan con entidades inflamatorias/infecciosas. Se ha sugerido igualmente la utilización de la tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con 2-flúor-18-fluoro-2-deoxi-2-D-glucosa ([¹⁸F]FDG), sin embargo, su uso rutinario es controvertido por ser una exploración ionizante, además de que puede mostrar una avidez similar a los linfomas⁵.

El diagnóstico definitivo es siempre histológico, y se caracteriza por la presencia de folículos reactivos de gran tamaño compuestos de linfocitos B de la zona del manto, centroblastos y células dendríticas foliculares, que migran hacia los centros germinales residuales. Típicamente los márgenes entre la zona del manto y el centro germinal se encuentran mal delimitados²⁻⁴ (fig. 1).

Su relación cronológica con los linfomas ha motivado seguimientos prolongados, exploraciones radiológicas frecuentes y nuevas biopsias ante la persistencia de adenopatías clínicamente significativas. En nuestro país no existe ningún registro sobre su prevalencia, y son muy escasas las publicaciones al respecto de la población pediátrica.

Con la finalidad de profundizar en el conocimiento de esta entidad, se recogen las características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas de pacientes entre uno y 16 años con CGPT en un hospital terciario a lo largo de 10 años (2013-2023).

Se incluyen 12 pacientes diagnosticados de CGPT (10 niños/2 niñas). La edad media al diagnóstico es de 8,7 años (7 meses/13 años). Localización adenopatías: cervical (n = 4), inguinal (n = 3), axilar (n = 2), supraclavicular (n = 1), mediastínica (n = 1) y preauricular (n = 1). El tamaño medio de la adenopatía clínicamente significativa es de 3 cm (1-4 cm).

El tiempo medio desde el comienzo de la clínica hasta el inicio de estudios dirigidos fue de 2 meses y 3 semanas (24 h/8 meses).

En todos los casos se realizó ecografía en el estudio inicial con hallazgos superponibles a los descritos en síndromes linfoproliferativos malignos. El PET/TC se empleó en 4 pacientes (33%) mostrando actividad significativa con un valor de captación estandarizado máximo (SUV_{máx}) medio de 4,5 g/ml (fig. 2). En todos los casos, el diagnóstico se confirmó mediante anatomía patológica.

En 3 casos se describe antecedente infeccioso reciente resuelto (infección de vía aérea, flemón adenoideo y síndrome mononucleósico). Se realizaron serologías en 10/12 (83%), detectándose en 2 de ellos positividad de inmunoglobulina M del virus de Epstein-Barr. No se ha encontrado relación causal con dicho hallazgo en lo descrito en la literatura.

Tres pacientes presentaban síntomas sistémicos al diagnóstico (fiebre, artralgias y sudoración vespertina), sin relación con antecedente infeccioso ni tumoral.

Un 25% de los pacientes (n = 4) presentaban desórdenes inmunológicos de base (inmunodeficiencia innata-IRAK,

[☆] Presentado como póster en el Congreso Sociedad Española de Oncología Pediátrica 2023.

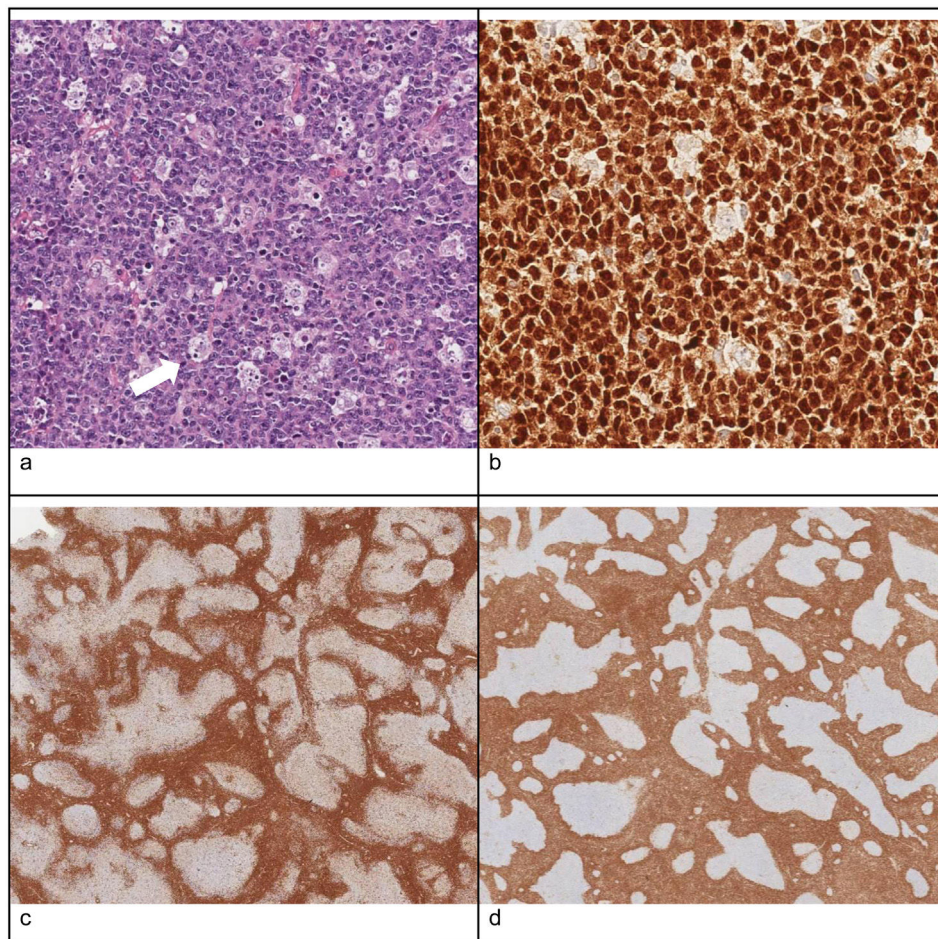


Figura 1 Anatomía patológica de biopsia de adenopatía compatible con CGPT: a) Folículos con centros germinales agrandados rodeados de capas de manto excéntricas con márgenes mal delimitados (tinción hematoxilina-eosina); b) Tinción nuclear en las células B de la zona del manto, útil para diferenciar tejidos linfoides normales y algunos tipos de linfoma Hodgkin (tinción PAX5); c) Muestra abundantes linfocitos T maduros en la zona del manto (tinción CD3); d) La zona del manto y las células T son positivas pero el centro germinal es negativo, a diferencia del linfoma folicular (los centros germinales son BCL2⁺) (tinción BCL2).

neurofibromatosis tipo I, esferocitosis hereditaria y púrpura trombocitopénica inmune) hecho que coincide con lo descrito por otros autores sin relacionarse con una peor evolución³. En 3 de ellos han persistido adenopatías clínicamente significativas durante el seguimiento.

Dos pacientes asociaron patología tumoral previa: uno con linfoma de Hodgkin clásico, en remisión desde hacía 4 años, y otro con linfoma marginal nodal intraparietado, también 4 años antes. A pesar de que alguna publicación sugiere el uso de rituximab en esta entidad cuando existe antecedentes de neoplasias linfoides⁶, en nuestra serie no se administró ningún tratamiento adicional y ambos presentaron una evolución favorable. Ningún paciente ha desarrollado neoplasias linfoides durante el seguimiento.

Los CGPT generalmente presentan un crecimiento lento con alta tasa de recurrencia. La periodicidad de vigilancia no está claramente establecida⁶. En nuestro estudio en 4/12 pacientes (33%) han persistido adenopatías mayores a 1 cm con mismas características clínicas y ecográficas iniciales. En 2/12 (16,6%) se realizaron segundas biopsias en las que se confirmó la misma anatomía patológica. El tiempo medio de seguimiento ha sido de 36 meses (5-84) con evolución favorable en la totalidad de los casos.

En conclusión, los CGPT son una entidad poco conocida con una potencial asociación a procesos oncológicos. En nuestra muestra a pesar de su reducido tamaño, el comportamiento clínico ha sido muy favorable. Un seguimiento clínico podría ser suficiente, reservando el uso de pruebas adicionales a cambios significativos en la exploración.

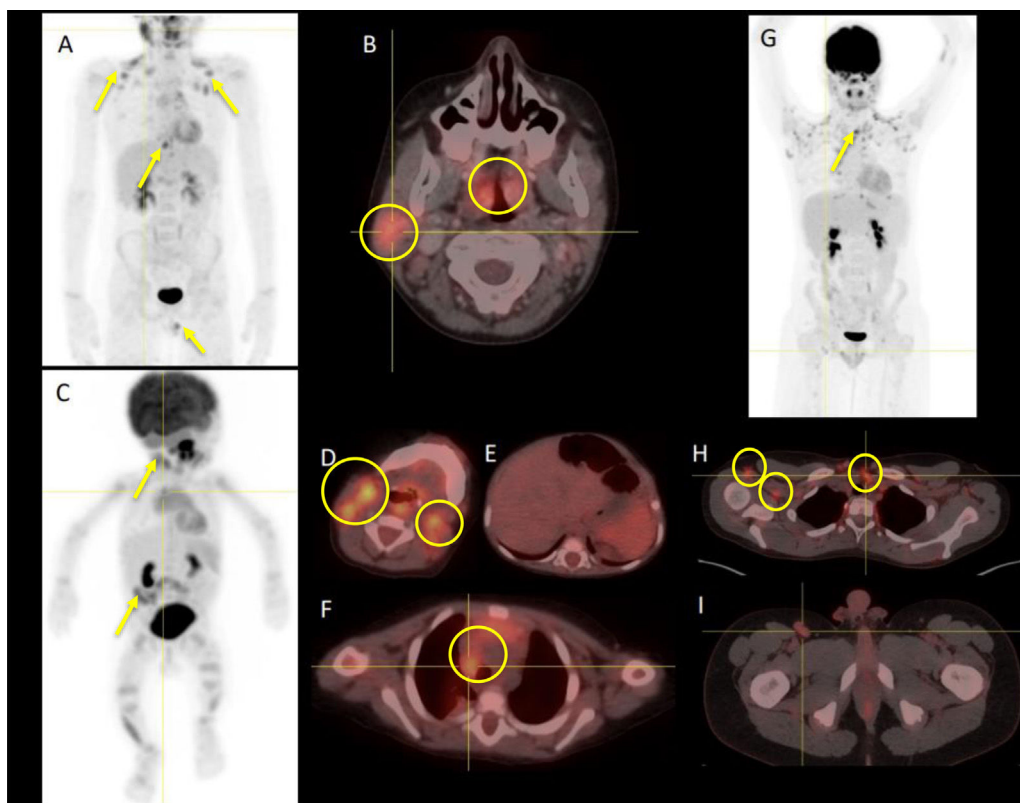


Figura 2 Imágenes de PET/TC con ^{18}F -FDG donde se observan las adenopatías a estudio (nasofaringe, amígdalas y ganglios linfáticos mediastínicos, supraclaviculares, axilares e inguinales) con avidez por el radiofármaco.

Bibliografía

1. Wills C, Mercer K, Malysz J, Rivera Galvis L, Gowda C. Chronic Generalized Lymphadenopathy in a Child—Progressive Transformation of Germinal Centers (PTGC). *Children*. 2022;9:214.
2. Miles RR, Cairo MS. A Pediatric Translational Perspective on the Entity Progressive Transformation of Germinal Centers (PTGC). *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:3–4.
3. Shaikh F, Ngan BY, Alexander S, Grant R. Progressive transformation of germinal centers in children and adolescents: An intriguing cause of lymphadenopathy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:26–30, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24234>.
4. Hansmann ML, Fellbaum C, Hui PK, Moubayed P. Progressive Transformation of Germinal Centers With and Without Association to Hodgkin's Disease. *Am J Clin Pathol*. 1990;93:219–26, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/93.2.219>.
5. Ropers FG, van Mossevelde RMP, Bleeker-Rovers CP, van Velden FHP, van Assema DNE, Adam JA, et al. Evaluation of FDG-PET/CT Use in Children with Suspected Infection or Inflammation. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:715.
6. Picardi M, Picardi M, Zeppa P, Ciancia G, Pettinato G, Grimaldi F, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with

progressive transformation of germinal centers after Hodgkin lymphoma in complete remission post-induction chemotherapy and radiotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:2082–9.

Irene Rojas Butrón^{a,*}, Helena Martínez Sánchez^a, Raquel Sánchez Vañó^b, Margarita Llavador Ros^c y Mara Andrés Moreno^d

^a *Pediatría y sus Áreas Específicas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*

^b *Área Clínica de Imagen Médica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*

^c *Anatomía Patológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*

^d *Oncología Infantil, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rojasirene.pedia@gmail.com (I. Rojas Butrón).