

Linfomas No Hodgkin - Diagnóstico y Clasificación Anátomo-Patológica.

Servicio de Patología. ION-SOLCA.

Autores:

Dr. Juan Carlos Pérez Merizalde.(*), Dr. Gaetano Leone Stay(*), Dr. Manuel Loor S.(**), Dr. Juan Carlos Torres A.(**)

(*) Patólogos del Hospital Oncológico "Dr. Juan Tanca Marengo"

(**) Médicos Residentes del Departamento de Patología del Hospital Oncológico "Dr. Juan Tanca Marengo"

Abstracto

La clasificación REAL, representa el primer trabajo de consenso sobre neoplasias malignas hematológicas, después de décadas de controversias y dificultades para establecer un esquema internacionalmente aceptado. Sus principios están basados de acuerdo a características morfológicas, genéticas, inmunofenotípicas, ontogenia de células B y T normales y características clínicas.

El impacto de los estudios de inmunohistoquímica ha contribuido enormemente para transformar nuestro entendimiento sobre las neoplasias linfoides, y permitir un análisis imparcial y objetivo en el diagnóstico y clasificación de los linfomas.

El presente artículo intentará reproducir en un alto porcentaje esta clasificación, utilizando en nuestro caso una amplia batería de anticuerpos monoclonales, utilizados en diagnósticos específicos, con los cuales diariamente confrontamos los patólogos de esta institución.

Palabra Clave: LNH. Diagnóstico

Abstract

The REAL classification of the hematological malignant neoplasias represent the first study done after decades of debate and difficulties to establish a plan accepted internationally. The principals are based on accordance with morfolological, genetics, immunophenotypcal, ontogenic characteristics of B and T normal cells and clinical characteristics.

The impact of the immunohistochemical studies has contributed very much to change our understanding of limphoid neoplasias, and allowed an impartial analysis in the diagnosis and classification of the limphomas.

This study will try to develop in a high percentage this classification using in our case a wide variety of monoclonals antibodies that were used in specific diagnosis and with which we confronted the pathologists of the institution

Key words: LNH. Diagnosis

Introducción

Los grandes avances científicos experimentados en los últimos años en la ciencia médica, han dado muchos frutos en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades; es por eso que los conocimientos acerca de patologías como las linfoproliferativas, descubiertas hace más de un siglo, se encuentran en constante cambio en busca de la perfección, aunque esto no se vea reflejado con un incremento en la curación de los pacientes.

La clasificación de los Linfomas no Hodgkin ha sido motivo de controversia y confusión en las últimas décadas, paradójicamente como resultado de un mejor conocimiento del funcionamiento inmunológico, del advenimiento de las técnicas de inmunohistoquímica, de citometría de flujo y Biología molecular, con su aplicación al estudio de las neoplasias proliferativas; ello ha provocado el flujo de una abultada información, datos y resultados, en los que los esfuerzos por ordenarlos e interpretarlos por parte de múltiples grupos de científicos, ha determinado que se exprese que "en materia de linfomas hay más clasificaciones que expertos. Debido a lo expuesto anteriormente creemos es necesario hacer hincapié en las diferentes clasificaciones que han existido a través del tiempo, porque cada una fue importante y sirvieron de base para la elaboración de la actual clasificación.

Es en 1845 cuando Virchow, al identificar la leucemia, describe el primer proceso hematopatológico. En cuanto a los linfomas no Hodgkin, en 1871 Billroth habla de linfomas malignos, en 1872 Langhans de linfosarcomas malignos

Correspondencia y separatas:

Dr. Juan Carlos Pérez

Servicio de Patología

ION-SOLCA

Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)

Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador



(seudoleucemias), en 1893 Kundrat de linfosarcomatosis, en 1908 Sternberg de leucosarcomatosis, y en 1937 Isaacs de leucemia linfosarcomatosa. Todos ellos eran nombres genéricos en los que a menudo intentaban solapar las manifestaciones sanguíneas y viscerales de estos procesos. A partir del segundo cuarto de siglo se empieza a reconocer entidades tumorales primitivamente ganglionares: en 1925 Brilla, Haber y Recental identifican el linfoblastoma folicular gigante, en 1928 Oberling el reticulosarcoma, y en 1930 Roulet el retotelesarcoma, conceptos que fueron sistematizados por Henry Rappaport.

En 1966 apareció la primera clasificación aceptada, la de Rappaport (ANEXO 1), la cual gustó por su simplicidad y relativa utilidad clínica. Se basaba únicamente en el aspecto morfológico, como es el patrón de crecimiento (nodular difuso) y los aspectos celulares con relación a su contrapartida normal encontrada en los órganos linfoides. Este mismo año surgió una clasificación de los linfomas de Hodgkin por Lukes y Butler, la cual de una u otra forma se mantiene vigente a través de la actual clasificación de Rye, pues esta es una simplificación de la anteriormente descrita y ya cuenta con algunos años de aceptación.

Posteriormente en 1978 se propuso la clasificación de Lennert de la Universidad de Kiel (ANEXO 2) utilizada ampliamente en Europa la cual se basa más en la composición celular y la identificación de su contrapartida normal, que en los patrones de crecimiento, utilizando métodos citológicos e inmunológicos. Tiene implicación pronóstica basándose en las características histológicas del tumor, las de bajo grado se designan como cíticas o citoides, mientras que las de alto grado como blásticas.

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos, haciendo un análisis de las varias clasificaciones que estaban siendo utilizadas por especialistas, auspicia la elaboración de una clasificación a través de la Formulación de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud, conocida como la Working Formulation (WF) de 1982 (ANEXO 1), que se basa en los aspectos morfológicos dejando de lado los inmunofenotípicos, lo cual lo hizo acreedor a múltiples críticas y rechazos de algunos sectores por considerarlo un retroceso en la investigación de la génesis tumoral de los linfomas. Pero a pesar de todo se convirtió en una clasificación ampliamente aceptada en Norteamérica y varios puntos del planeta tanto por patólogos como por clínicos.

Más recientemente en 1994, patólogos europeos y americanos han propuesto una nueva clasificación, la clasificación de linfomas europeo-americana revisada (REAL), por sus siglas en inglés. Este sistema a diferencia de los anteriores, no clasifica sino que incluye todas las entidades. Esta clasificación sigue usando los aspectos morfológicos y características celulares identificando su contrapartida normal, pero para esto, juega un rol muy importante los estudios inmunofenotípicos, citogenéticos y los genético moleculares.

Desde 1995 los miembros de las sociedades europeas y americanas de hematopatología han estado colaborando con la

elaboración de una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que representa una versión modificada del sistema REAL. (ANEXO 3). A las entidades clínico-patológicas descritas en esta clasificación se las puede dividir en dos grupos clínicamente más útil, los agresivos y los indolentes. (ANEXO 4)

Nuestro trabajo describirá las características morfológicas, inmunofenotípicas y genotípicas de las entidades clinicopatológicas enunciadas en la clasificación REAL. debido que aún no hay una total difusión ni aceptación de la última clasificación REAL MODIFICADA.

ASPECTOS TÉCNICOS EN LA APLICACIÓN DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Como se mencionó anteriormente la inmunohistoquímica juega un rol clave en el diagnóstico y clasificación de las neoplasias hematolinfoides. Células nuevas y linajes celulares son constantemente descubiertos y sumados a la larga lista de anticuerpos existentes.

Por muchos años la única metodología efectiva para fenotipos de linfomas malignos consistía en la tinción de inmunoperoxidasa fijados en acetona en cortes congelados. Ahora casi todos los casos hematolinfoides pueden ser estudiados en cortes de parafina gracias a los avances tecnológicos de los anticuerpos monoclonales. Usando estos métodos frecuentemente uno puede distinguir las proliferaciones linfoides de otras proliferaciones celulares, determinar el linaje celular (B, T u otros), distinguir entre procesos benignos y malignos como también entre linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.

EL ESPECÍMEN.- El grosor o espesor ideal del corte es entre 3 y 4 micras. Los cortes muy gruesos, desgarrados o doblados pueden dar resultados falsos positivos o falsos negativos; deben evitarse los cortes que presenten hemorragia y/o necrosis ya que estos pueden presentar un fondo sobreteñido (background)

FIJACIÓN.- Zenker's, Bouin's, pueden ser usados como fijadores, sin embargo el formol buferado es el medio de fijación más confiable y seguro. En el Dpto. de Anatomía-Patológica de SOLCA-Guayaquil se usa el Formol Tamponado (buferado), el cual se describe a continuación:

Preparación como amortiguador se emplea el tampón fosfato calibrado con ph 7.0-7.2 según la siguiente fórmula:

Formalina pura	100.0 ml
Fosfato sódico monobásico	4.0 g
Fosfato sódico dibásico (anhidro)	6.5 g
Agua destilada	900.0 ml

La Utilidad de los antígenos nombrados en este artículo se describen en (ANEXO 5)



CLASIFICACIÓN REAL

LEUCEMIAS/LINFOMAS LINFOBLÁSTICOS B.- (LL-B)

MORFOLOGÍA: Aunque, como su nombre indica, se presenta como una leucemia, un pequeño porcentaje lo hace como tumores sólidos, sobre todo en piel, hueso y ganglio linfático, con o sin alteración de la medula ósea y de la sangre periférica. Compuesto de linfocitos de tamaño intermedio, con núcleo redondo o convoluto y nucleolo inconspicuo. Citoplasma escaso y débilmente basófilo, dispuestos en forma difusa y usualmente infiltra la cápsula extendiéndose a tejidos blandos perinodal con una distribución en fila india. Cuando solo parte del ganglio linfático está comprometido, la infiltración generalmente es paracortical.

Puede infiltrar los vasos sanguíneos con una distribución concéntrica (imagen de tiro al blanco). Mitosis frecuentes y puede observarse un patrón de cielo estrellado focal.

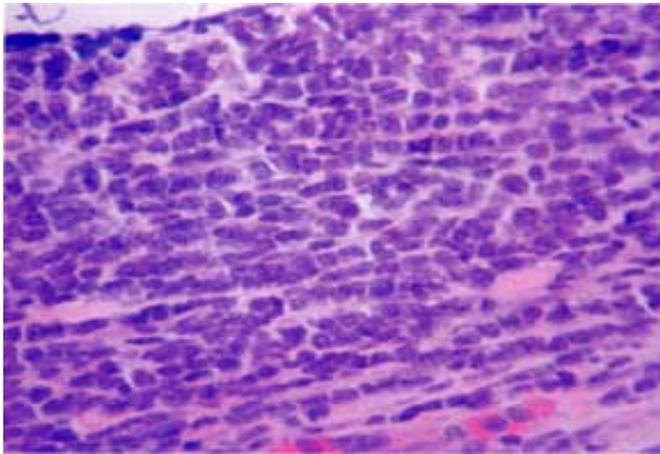


Foto 1. - SOLCA 4101-01 H&E. Ganglio con infiltración capsular de células tumorales dispuestos en fila india.

INMUNOFENOTIPO.- TdT+, CD19+, CD22+, CD79a+, CD20+/-, CD10+, HLDAR+, cIgMU-/-, CD34+/-

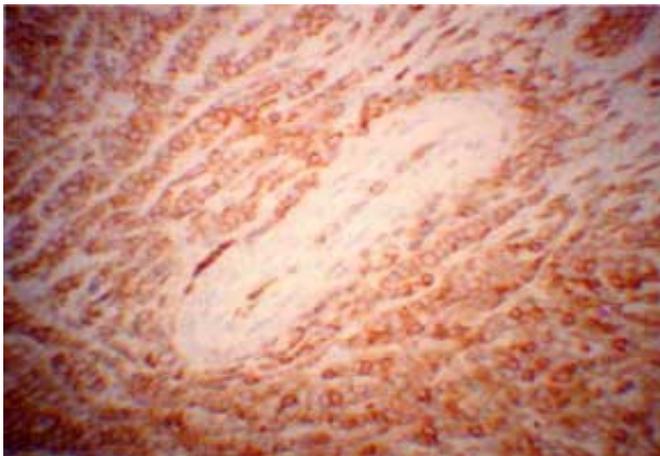


Foto2.- SOLCA 4101-01 Infiltración concéntrica de vasos sanguíneos por células tumorales LCA+

GENÉTICA.- Reordena cadenas pesadas de la Ig, las cadenas ligeras pueden ser reordenadas. Anomalías citogenéticas variables.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DE CÉLULAS B, LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA DE CÉLULAS B, LINFOMA DE LINFOCITOS PEQUEÑOS B (LLC-B)

MORFOLOGÍA: Infiltración difusa de linfocitos pequeños aunque puede ser ligeramente mayor. Suelen observarse siempre células más grandes (prolinfocitos y parainmunoblastos) generalmente agrupados en pseudofolículos (centros de proliferación) que provocan la aparición de un patrón pseudofolicular o más raro diseminadas por todo el ganglio. Núcleo redondo con cromatina grumosa, ocasionalmente moderada irregularidad que plantea diagnóstico diferencial con linfomas de células del manto. Nucleolo pequeño y escasamente visible. Citoplasma escaso y basófilo. Mitosis escasas. **VARIANTES:** LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA cuando > del 50% de las células muestran características de prolinfocitos (cromatina agrupada, nucleolo prominente central y citoplasma más abundante).

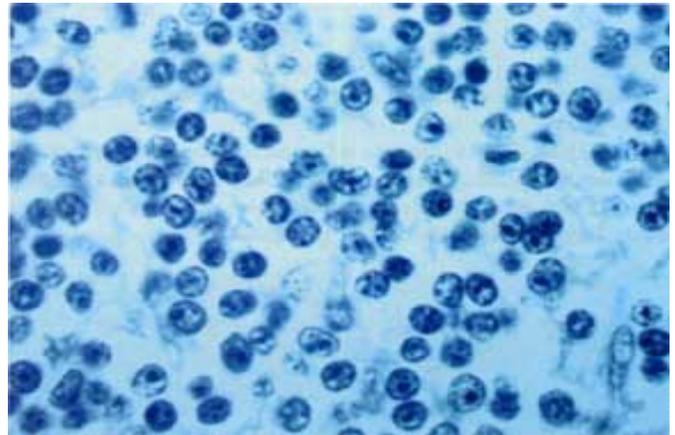


Foto 3 (AFIP) Médula Osea infiltrada por LLC-B

INMUNOFENOTIPO:- Sig, CD20,19,79a,22 +, CD5, CD23 +, CD10-

GENÉTICA.- Trisomía 12 (33%). Alteraciones en 13q (25%). Genes de Ig pesada y ligera reordenados.

INMUNOCITOMA/LINFOMA PLASMACÍTICO

MORFOLOGÍA.- Proliferación difusa y uniforme de linfocitos pequeños plasmocitoides (núcleo de linfocito pequeño con citoplasma amplio basófilo o anfófilo de células plasmáticas), se pueden observar inclusiones de secreción de inmunoglobulina, tanto intracitoplasmática (cuerpos de Russell), como intranucleares (cuerpos de Dutcher). Su definición se haría por exclusión de no tratarse de un cuadro de LLC-B, LCM, LCF, y LZM.



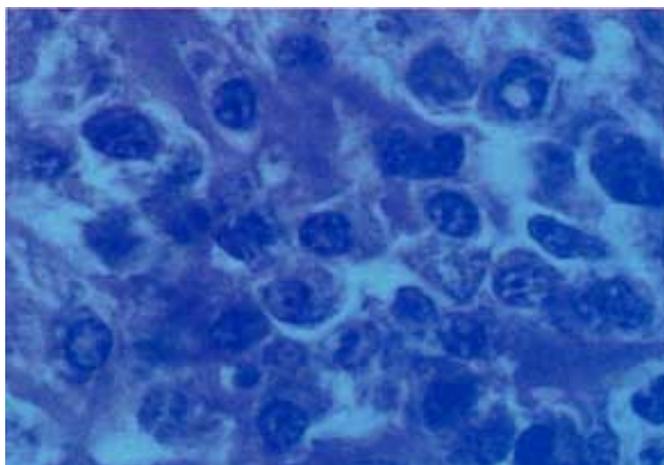


Foto 4 (AFIP). Linfocitos con características plasmocitoides. Presentan cuerpos de Dutcher

INMUNOFENOTIPO.- Sig M +, Cig +, CD15 -, CD10 -, CD19,20,22,79a +, CD23 +

GENÉTICA.- No anomalías específicas conocidas. Reordenamiento de genes Ig de cadena pesada e Ig de cadena liviana.

LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM)

MORFOLOGÍA.- Linfocitos de pequeño a mediano tamaño de forma centrocitoide que en muchos casos tienen núcleo irregular, nucleolo pequeño y escaso citoplasma que expande la zona del manto comprimiendo los centros germinales

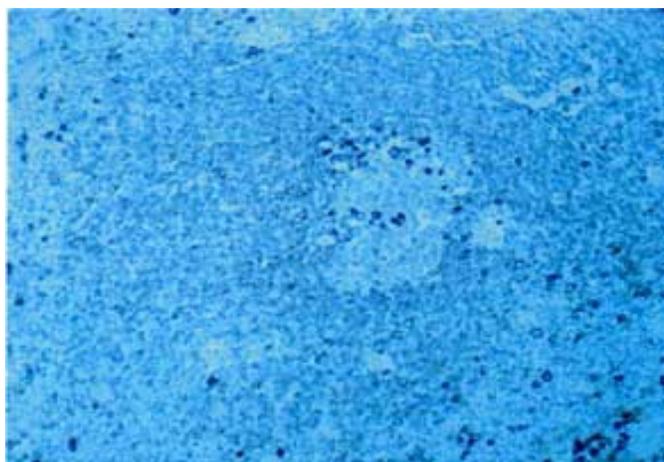


Foto 5.-(AFIP). Las células de la zona del manto (lambda+) comprimen los centros germinales.

INMUNOFENOTIPO.- Igs+, CD5+, CD10+/-, CD19,20,22,79a+, CD23-, lambda+, kappa-, CD45RO algunas +

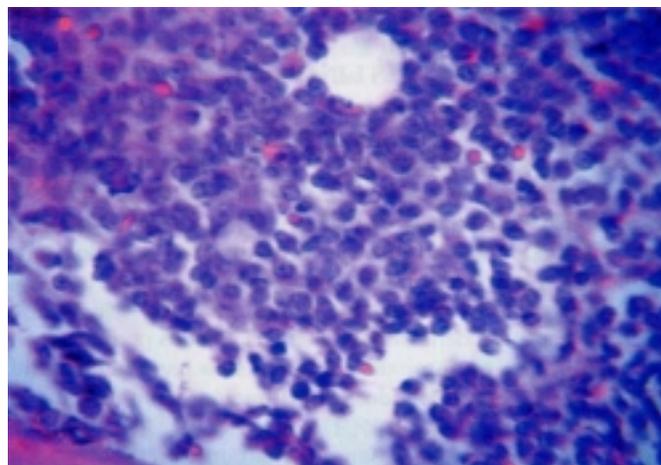


Foto 6 .- SOLCA 380-01. Médula ósea infiltrada por LCM.

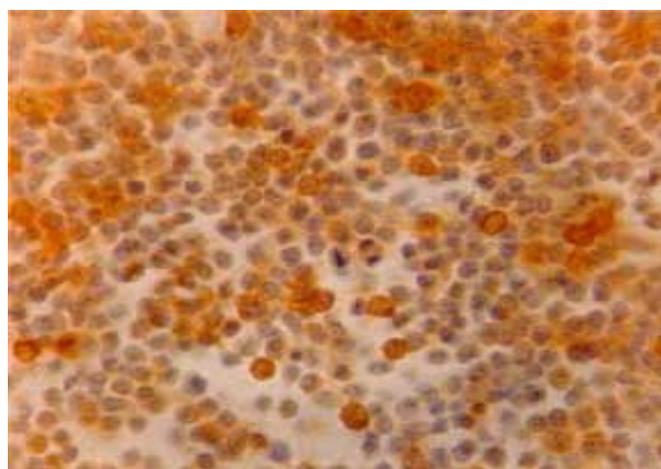


Foto 7.- SOLCA 380-01. L26+ que demuestra inmunofenotipo B.

GENÉTICA.- t(11;14) Reordenamiento para bcl-1. Sobreexpresión de PRADI/D1ciclina. Genes de IgH y Igl reordenados.

LINFOMA CENTROFOLICULAR (LF)

MORFOLOGÍA.- Mezcla de centrocitos (cc), (células pequeñas hendidas) y centroblastos (cb) (células grandes hendidas del centro germinal o no del centro germinal) formando folículos distribuidos difusa y homogéneamente por todo el ganglio, cuyos centros claros no muestran el aspecto habitual de centros estrellados y además carecen de manto o solo están recubiertos parcialmente por él; aunque puede tener áreas difusas. Los cc predominan aunque existen los LF con predominio de cb. Grado citológico G1: predominan las células pequeñas; GII: Mixto con células pequeñas y grandes; GIII: predominan las células grandes. Subtipo provisional: Linfoma centrofolicular difuso: compuesto predominantemente de cc y con menos cb pero con patron difuso.

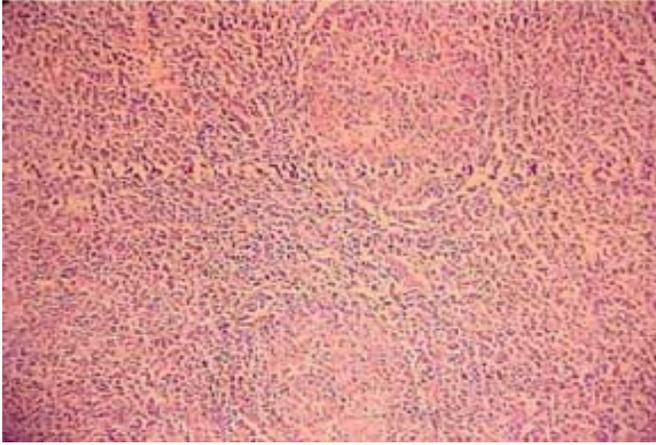


Foto 8.- SOLCA 2559-01 Ganglio linfático infiltrado por linfoma folicular. H&E

INMUNOFENOTIPO.- Sig+, CD15-, CD10+/-, CD19,20,22,43,79a+, CD5-, CD43-, CD23-, CDw75 (LN1)+, CD74 (LN2)+, bcl-2+ (GI 100%, GII 85%, GIII 75%)

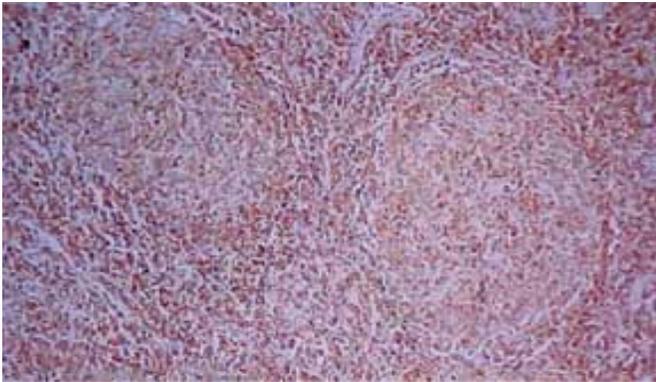


Foto 9.- SOLCA 2559-01 bcl-2+ en células tumorales.

GENÉTICA.- t(14;18). Reordenamiento para bcl-2. Genes de IgH y IgL reordenados.

LINFOMAS DE CELULAS B DE LA ZONA MARGINAL NODAL Y EXTRANODAL (TIPO MALT)

EXTRANODAL.-

MORFOLOGÍA.- Células pequeñas tipo centrocito, células B monocitoides, linfocitos pequeños y células plasmáticas. Los folículos reactivos están rodeados por infiltrado de células tumorales centrocitos-like y monocitoide que infiltran estructuras epiteliales (lesión linfo-epitelial)

NODAL.-

MORFOLOGÍA.- Comparten aspectos morfológicos del anteriormente descrito, por lo que probablemente representa una difusión en territorios ganglionares del linfoma tipo MALT. Raramente estos tumores pueden tener una localización exclusivamente ganglionar, en ausencia de enfermedad

extraganglionar.

INMUNOFENOTIPO.- SIg+, CD15-, CD10-, CD19,20,22,79a+, CD23-

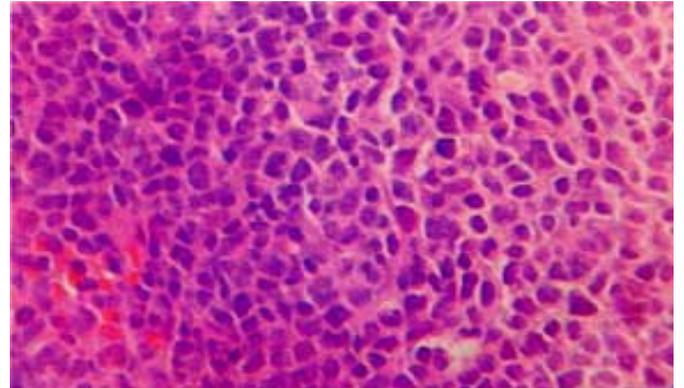


Foto 10.- SOLCA 2509.01. Mucosa gástrica infiltrada por linfocitos neoplásicos pequeños.

GENÉTICA.- Trisomía 3 y t(11;18) en algunos extranodales. No ordenamiento de bcl-2 y/o bcl-1. Genes IgH y L reordenados.

LINFOMA DE CÉLULAS B DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA.

MORFOLOGÍA.- Consiste en amplios márgenes de células linfoides de mediano tamaño, tipo centrocítico y monocitoide que rodean a los centros foliculares de la pulpa blanca que pueden coalescer, los centros germinales se encuentran hiperplásicos o atróficos. El núcleo es redondo o indentado, con cromatina moderadamente condensada y con un moderado halo de citoplasma pálido. Estas células pueden invadir la zona del manto e incluso reemplazar los centros germinales. La pulpa roja es frecuentemente comprometida.

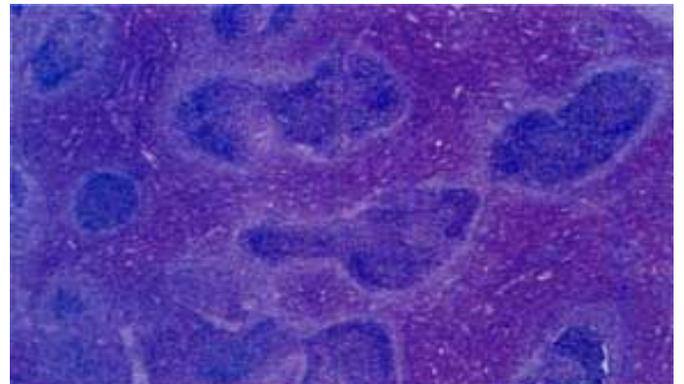


Foto 11.- (AFIP): En el bazo la zona marginal está expandida con áreas de coalescencia.

INMUNOFENOTIPO.- SIg+; SigD-; CD5-; CD10-; CD19,20,22,79a+; CD23-; CD25-

GENÉTICA.- Genes de Ig reordenados. No se ha encontrado alteración de los genes bcl-1 ni bcl-2. Trisomía 3 no ha sido detectada.



LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS (LCP)

MORFOLOGÍA.- Los cordones y sinusoides de la pulpa roja esplénica están difusamente expandidos por un infiltrado de linfocitos pequeño con núcleo oval o arriñonado y citoplasma pálido o eosinófilo, con atrofia y destrucción de la pulpa blanca. Pueden presentar infiltración mural y subendotelial de los vasos sanguíneos.

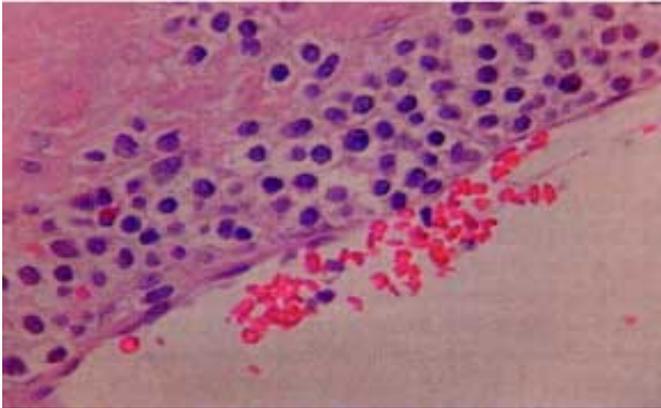
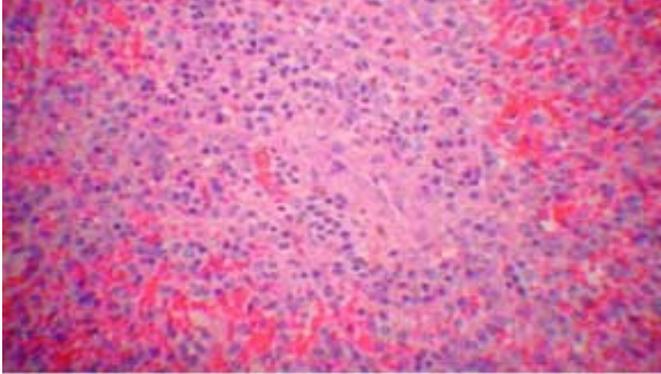


Foto 12 y 13.- SOLCA 3367-01 ARRIBA: Bazo extensamente infiltrado por LCP con atrofia de la pulpa blanca. ABAJO: Infiltración subendotelial de las células neoplásicas en los vasos sanguíneos

INMUNOFENOTIPO.- Sig+, CD15-, CD10-, CD19,20,22,79^a+, CD23-, CD11c25+, CD68+, CD25+, CD5-, CD103(MLA) este es el más específico.

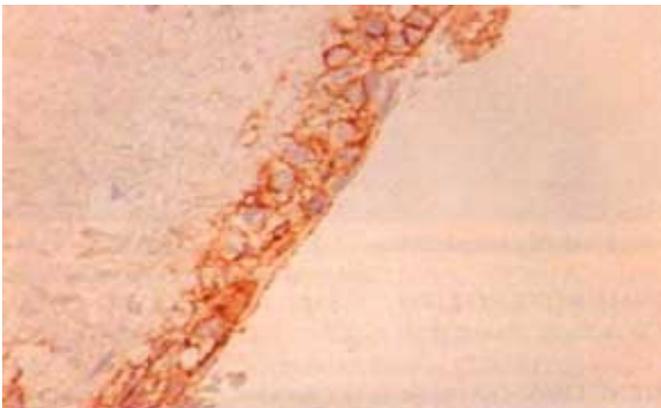


Foto 14.- SOLCA 3367-01 Las células tumorales subendoteliales tiñen L26+

GENÉTICA.- Ninguna específica. Genes IgH y IgP reordenados.

PLASMOCITOMA/MIELOMA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (MCP)

MORFOLOGÍA.- Tanto el plasmocitoma solitario (óseo o extraesquelético) como el mieloma múltiple, tienen la misma morfología, pero dependiendo del grado de diferenciación se clasifican en: Tipo plasmocítico constituido por células maduras de núcleo Redondo excéntrico, cromatina condensada en grupos (esfera), citoplasma basófilo y un pálido pero predominante aparato de golgi. El tipo plasmoblástico de células blásticas con núcleos grandes vesiculosos, prominente nucleolo, cromatina irregularmente condensada, con un moderado halo citoplasmático de anfófilo a basófilo y un pequeño aparato de golgi. El tipo anaplásico se superpone morfológicamente al plasmoblástico, hay células inmaduras y blásticas que presentan significativa variación en sus tamaños.

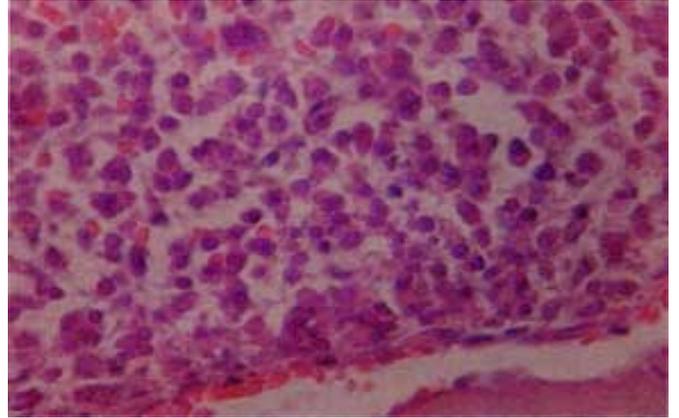


Foto 15.- SOLCA 680-01 Médula ósea infiltrada por MPC. H&E.

INMUNOFENOTIPO.- Sig- Cig+, CD38+, CD5-, CD10-, CD19,20,22-, CD79^a(mb-1)+/-, CD45RO-/+, EMA+/-, CD30+, (BerH2 en parafina) monoclonalidad para kappa o lambda.

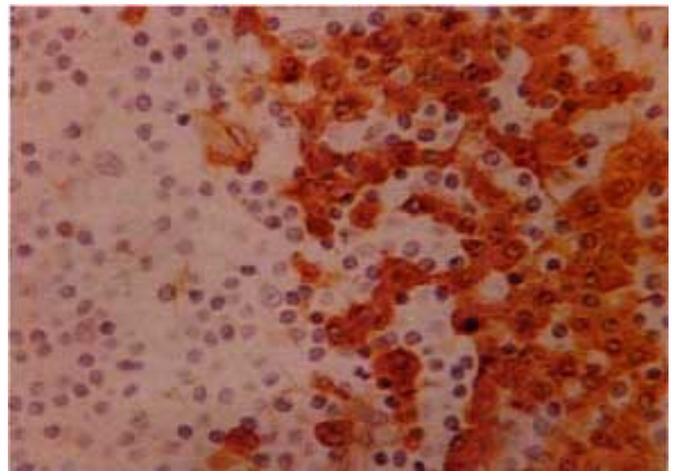


Foto 16.- SOLCA 5447-01 Ganglio linfático infiltrado por MPC lambda+

GENÉTICA.- Puede o no haber reordenamiento para IgH o IgL

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LCG-B)

MORFOLOGÍA.- Células grandes con núcleos vesiculares de gran tamaño (de al menos tres veces el tamaño de un linfocito pequeño), nucleolo prominente con citoplasma basófilo, índice de proliferación moderado-alto. Esta categoría incluye los linfomas centroblasticos a veces multilobulados, inmunoblásticos, anaplásicos B (CD30+ o no) y los linfomas B rico en células T o ricos en histiocitos; en la actualidad carece de objetivo hacer una subclasificación de estos tumores puesto que no tipifican entidades determinadas, ni tratamientos específicos, ni pronóstico determinado, ya que es el mismo para todos los incluidos en este grupo. El pronóstico parece depender de la localización y el estadio.

Un subtipo el Linfoma de células B grandes primario de mediastino (Tímico), es un linfoma que se origina de las células B del timo, constituido básicamente por células de aspecto centroblastico, pero también pleomórficas, de aspectos muy diferentes que a veces simulan células de Reed Sternberg, a menudo existe una esclerosis que divide el tumor en compartimentos.

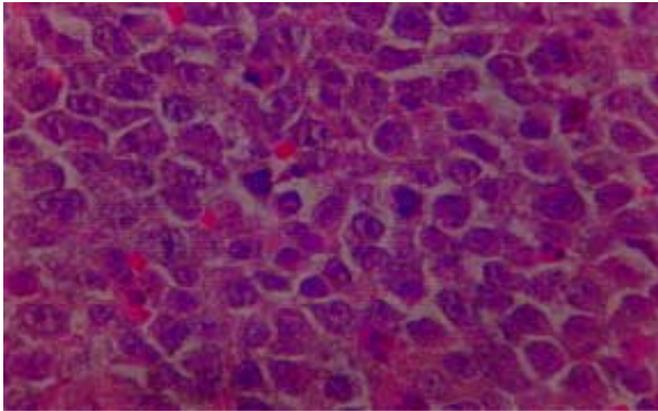


Foto 17.- SOLCA 5200-01 Ganglio con infiltración difusa de linfoma de células grandes (inmunoblásticas) H&E.

INMUNOFENOTIPO.- Cig+/-, Dig-/+ , CD5-/+ , CD10-/+ , CD19,20,22,79^a+, CD45+/-, CD30+/-.

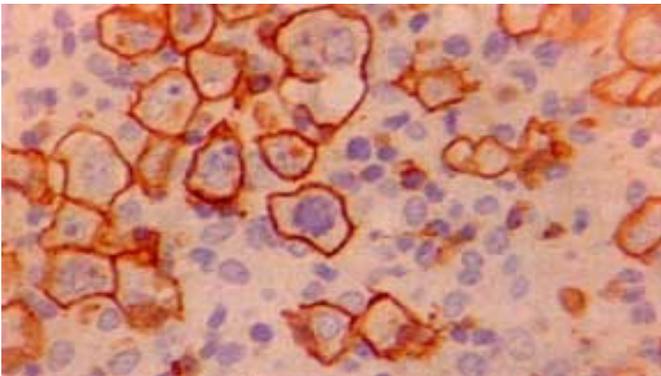


Foto 18.- SOLCA 4294-01 Ganglio linfático infiltrado por células grandes (anaplásicas) L26+

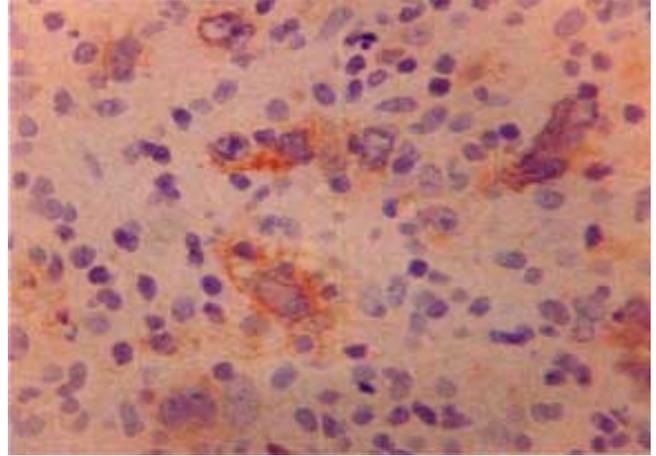


Foto 19.- SOLCA 4292-01 Se observa positividad para KI-1

GENÉTICA.- t(4;18) y reordenamiento del bcl-2 en un 30% y c-myc en algunos casos. Reordenamiento de bcl-6 hasta en un 60%. Reordenamiento de genes IgH y IgL

LINFOMA DE BURKITT

MORFOLOGÍA.- Células de aspecto centroblastico, monomórficas de mediano tamaño, citoplasma basófilo amplio, núcleo redondo, nucleolos múltiples y con altísimo índice de mitosis, coriorrexis y apariencia de cielo estrellado, fenómeno típico pero no específico de esta neoplasia, producido en el momento del crecimiento neoplásico en sábana entre las cuales alternan rítmicamente células histiocitarias macrofágicas no neoplásicas, sino reactivas, encargadas de eliminar las abundante células tumorales que se destruyen dando lugar a abundante detritus celular que son los que tienen que ser eliminados y fagocitados.

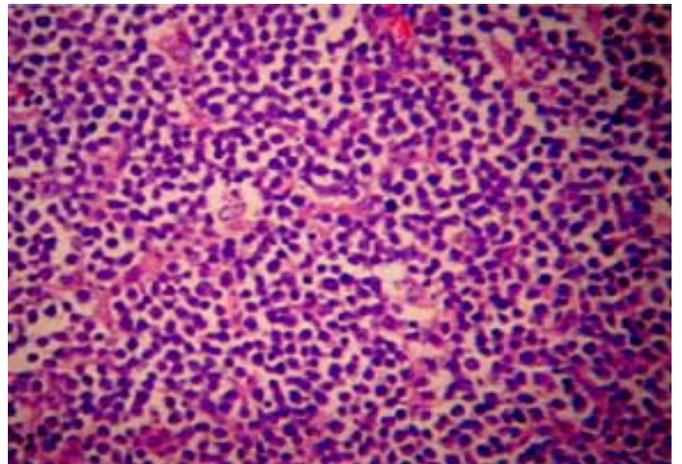


Foto 20.- SOLCA 332-02 Ganglio linfático infiltrado por linfoma de Burkitt. H&E.

INMUNOFENOTIPO.- TdT-,SigM+, CD5-, CD10+, CD10,20,22,79^a+, CD23+, CD25-, CD30-, bcl-2 -.



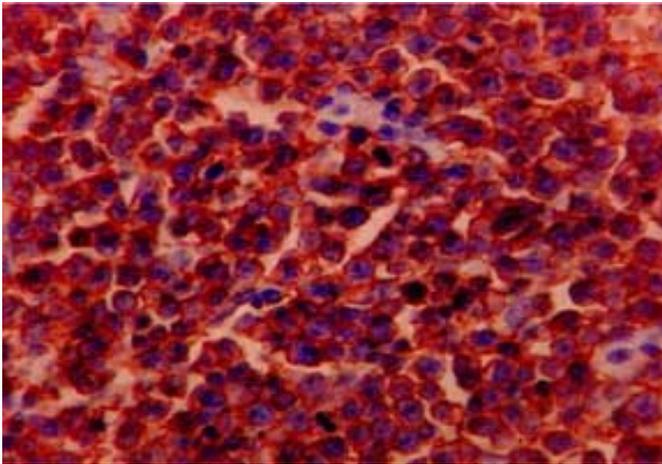


Foto 21.- SOLCA 332-02 L26+ en células tumorales.

GENÉTICA.- t(8;14) Reordenamiento del c-myc. EBV en la mayoría de los casos africanos y en un 25-40% de los asociados a inmunodeficiencias y menos en el resto.

LINFOMA B DE ALTO GRADO BURKITT-LIKE. Entidad provisional.

MORFOLOGÍA.- Son más frecuentemente ganglionares. Existen linfomas cuya morfología se presenta en tamaño celular y forma nuclear intermedia, entre los LCG-B (de tipo centroblastico e inmunoblastico) y los linfomas de Burkitt clásicos y la clasificación en uno de estos grupos es imposible. Puede o no tener cielo estrellado. Es una categoría difícilmente reproducibile y heterogénea pero necesaria en estos casos borderline. Hallazgos intermedios entre los LCGB de tipo centroblasticos e inmunoblasticos y los linfomas de Burkitt y la subclasificación en uno de estos grupos es imposible. Es una categoría difícilmente reproducibile y heterogénea pero necesaria en estos casos borderline.

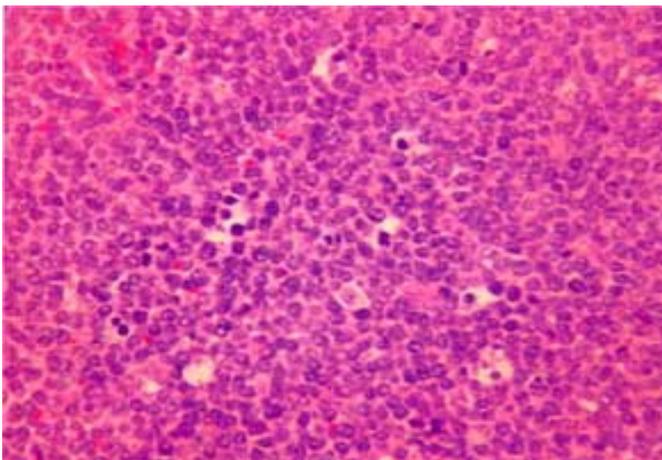


Foto 22.- SOLCA 1877-02 Linfoma no Hodgkin difuso de células pequeñas no hendidas "Tipo Burkitt" de alto grado de malignidad en tumor rectal. H&E.

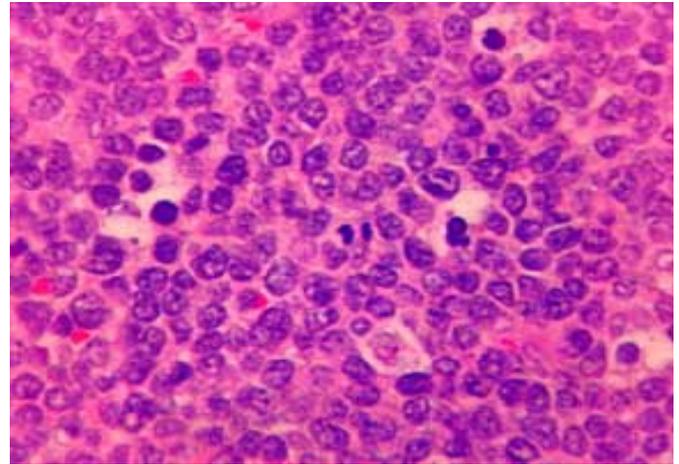


Foto 23.- SOLCA 1877-02 A mayor aumento (40X)

INMUNOFENOTIPO Sig+/- (pueden tener Ig), CD5-, CD10-, CD19,20,22,79+, bcl-2 +

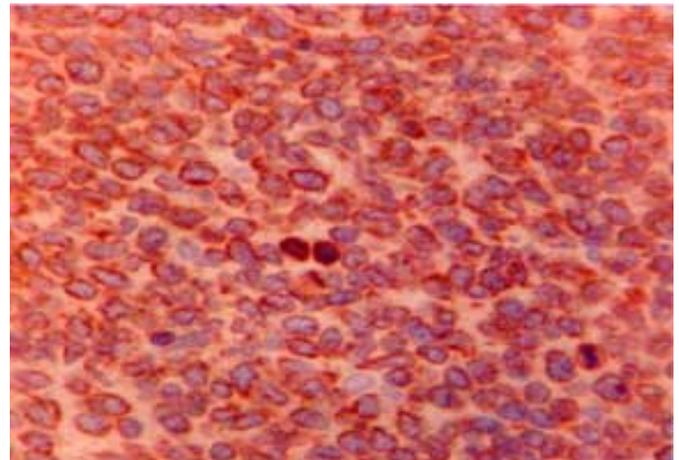


Foto 24.- SOLCA 1877-02 bcl-2+ en células tumorales.

GENÉTICA.- Carecen de reordenamiento del c-myc. Reordenamiento para el bcl-2 (30%)

TUMORES DE CÉLULAS T Y CELULAS NK (NATURAL KILLER)

LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLASTICO T (LL-T)

MORFOLOGÍA.- Comparten las mismas características morfológicas que los LL-B. El 80-85% de los linfomas linfoblástico son inmunofenotipo T, y solo el 15-20% son inmunofenotipo B. Ambos comparten las características morfológicas.

INMUNOFENOTIPO.- TdT+, CD1a+/-, CD3+/-, CD7+, CD4 y CD8 doble positivo o negativo. Marcadores B negativos. Ocasionalmente expresan marcadores de NK (CD16 y CD57)

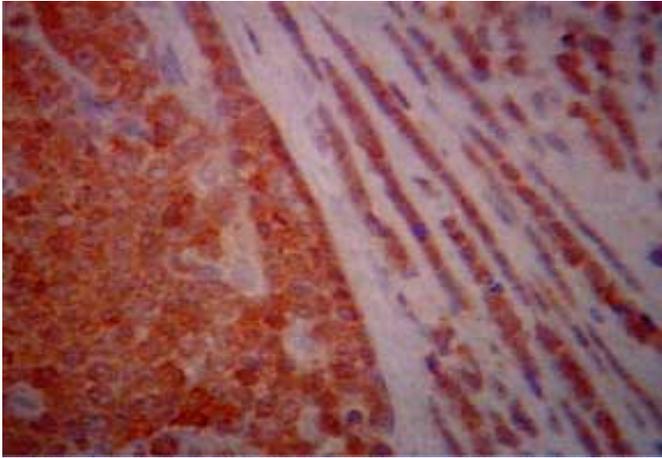


Foto 25.- SOLCA 6740-01. Infiltración capsular en fila india por células tumorales CD3+.

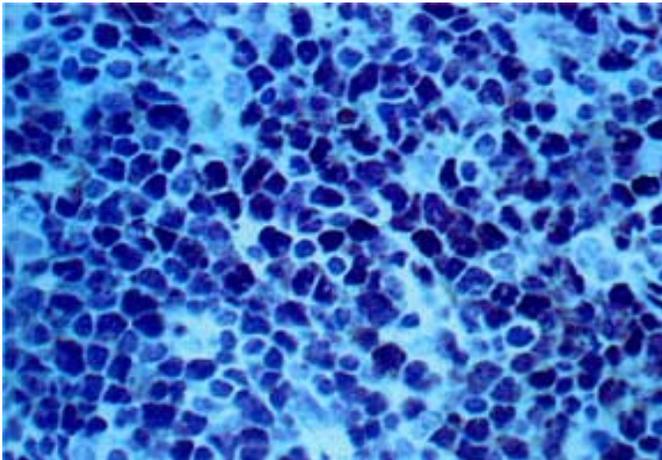


Foto 26.- (AFIP) Las células del LL-T son positivas para TdT

GENÉTICA.- Reordenamiento de los genes TCR variable. También reordenamiento de IgH. Anomalías citogenéticas variables.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA T, LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T

MORFOLOGÍA.- Las células tienen discreta irregularidad nuclear y generalmente no son granulares con citoplasma más abundante que las LLC-B, algunos casos tienen células más pequeñas y parecen LLC-B. La afectación de los ganglios linfáticos es difusa y paracortical con separación de los folículos. Dada la zona que afecta, la proliferación celular se acompaña de vénulas de endotelio alto. La pulpa roja esplénica y los sinusoides hepatocitarios pueden estar infiltrados. La médula suele estar infiltrada difusamente.

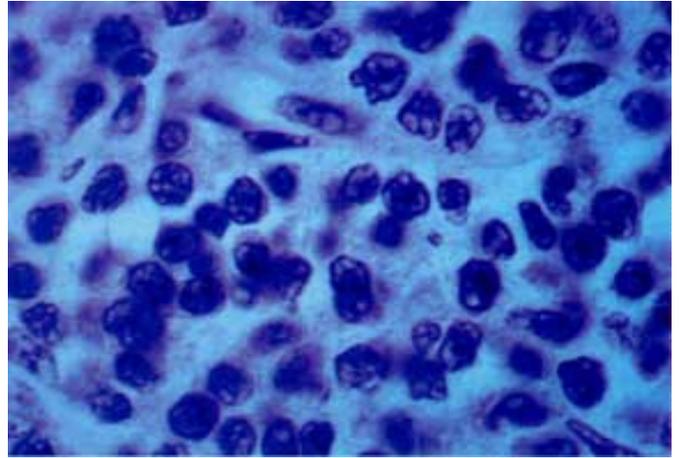


Foto 27.- (AFIP). Médula Osea infiltrada por LLC-T.

INMUNOFENOTIPO.- CD2,3,5,7+; CD4+ (65%), CD8+/-, CD25-

GENÉTICA.- Reordenamiento clonal para genes TCR. Inv14(q11;32) en un 75%. Trisomía 8q

LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANULARES GRANDES: TIPO CÉLULAS T Y TIPO CELULAS NK

MORFOLOGÍA.- Células de tamaño mediano a pequeño, con núcleo redondo u oval excéntrico y gránulos azurófilos citoplásmicos. Infiltran la médula ósea con patrón intersticial; en el bazo la pulpa roja (predominantemente sinusoides) está comprometida y la pulpa blanca puede tener centros germinales prominentes o ausente; en el hígado la infiltración es sinusoidal, y han sido reportados infiltración a músculo esquelético, miocardio, riñón, pulmón, GI y suprarrenales.

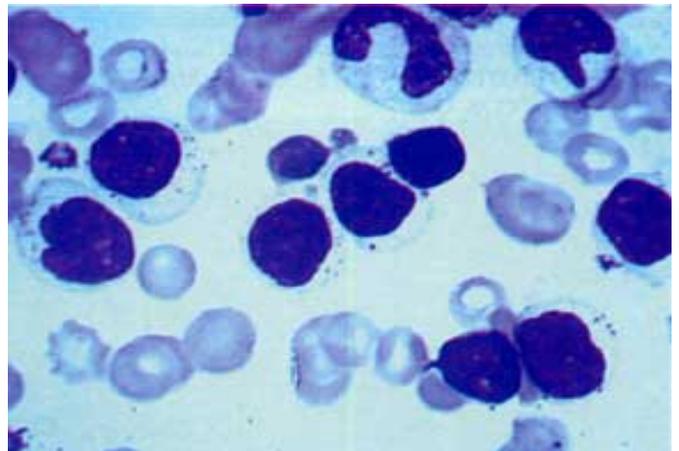


Foto 28.- (AFIP). Frotis de médula ósea el cual presenta linfocitos con algunos gránulos azurófilos. (Tinción Wright-Giemsa).

INMUNOFENOTIPO.- Tipo de células T: CD2+, CD3+, CD5-, CD7-, TCRab+, CD4CD8+, CD16+, CD56-, CD57+/-, CD25-



Tipo de células NK: CD2+, CD3-, TCRab-, CD4CD8+/-, CD16+, CD56+/-, CD57+/-

GENÉTICA.- Tipo de células T: Reordenamiento de genes TCR clonal. Tipo de células NK: No reordenamiento de genes TCR clonal. Asociación con el VEB en casos agresivos asiáticos. No anomalías específicas.

MICOSIS FUNGOIDE(MF)/ SÍNDROME DE SEZARY.

MORFOLOGÍA.- Microscópicamente aparece un infiltrado a nivel de la dermis papilar, con epidermotropismo manifiesto, ya que asciende para infiltrar la epidermis, dentro de la cual da lugar a los llamados microabscesos de Pautrier. La localización es primaria a nivel de la piel y secundaria y tardíamente en los ganglios linfáticos. Las células son de tamaño mediano a pequeño, con núcleo cerebriforme. Como células acompañantes se observan células interdigitantes y células de Langerhans, así como histiocitos y eosinófilos. Pueden asociarse a un linfoma de alto grado (linfoma inmunoblástico) y raramente asociarse a una enfermedad de Hodgkin.

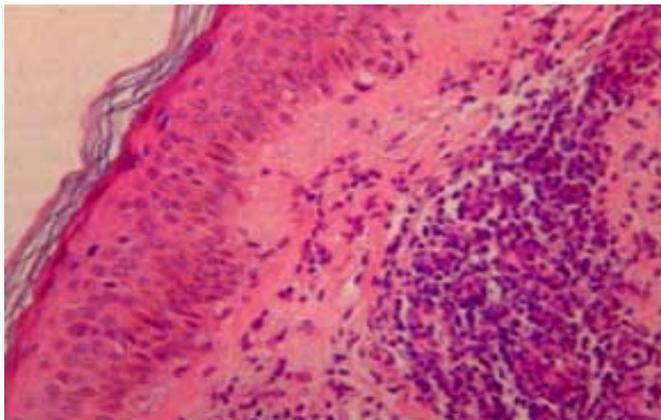


Foto 29.- SOLCA 7795-01 Infiltrado difuso por MF en la dermis papilar con epidermotropismo. H&E

INMUNOFENOTIPO.- CD2,3,5+, CD4 positivo en la mayoría, CD7+ en 1/3, CD8, CD25-

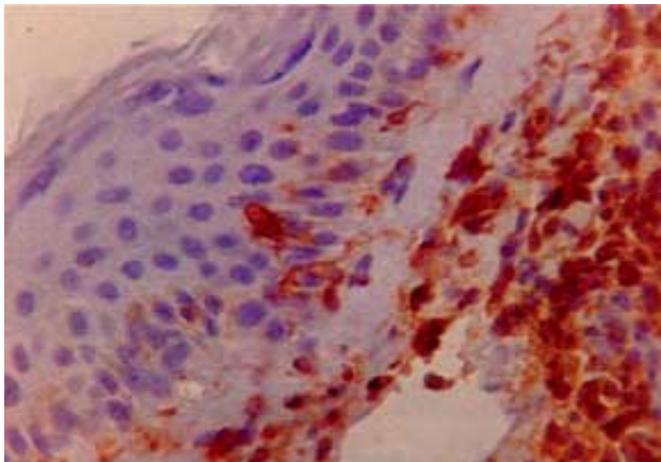


Foto 30.- SOLCA 7795-01 CD3+, en células de la MF demostrando su epidermotropismo.

GENÉTICA.- Reordenamiento clonal para genes TCR. No anomalías específicas.

LINFOMAS PERIFÉRICOS DE CELULAS T

MORFOLOGÍA.- Mezcla de células T de pequeño y gran tamaño, con núcleo cerebriforme. Incluso en los que predominan una población intermedia o grande existe un amplio espectro de tamaños celulares. Los eosinófilos, histiocitos epiteloides y vasos pueden ser numerosos (Linfoma de Lennert o Linfoma de células linfoepiteloides se considera una categoría citológica de LT periférico rico en histiocitos epiteloides).

Ocasionalmente células hiper Cromáticas que pueden simular células de Reed-Sternberg CRS. Infiltración epidérmica.

Tres categorías provisionales citológicas: De células medianas-pequeñas. Mixto. De células grandes. Cuatro tipos de LT periférico específico: Linfoma T angioinmunoblástico. Linfoma angiocéntrico. LT intestinal con o sin enteropatía. Linfoma/Leucemia de células T del adulto (HTLV-1 +). Dos entidades provisionales: Linfoma hepatoesplénico de células T. Linfoma panculítico subcutáneo de células T

LINFOMA DE CÉLULAS T ANGIOINMUNOBLÁSTICO

MORFOLOGÍA.- La arquitectura ganglionar está borrada, aunque con conservación y aun dilatación de los sinusoides periféricos, los centros germinales se encuentran ausentes o consumidos, se puede extender más allá de la cápsula. Muestra una población celular mixta (linfocitos pequeños, inmunoblastos y células atípicas claras) semejante a la que se observa en la enfermedad de Hodgkin tipo celularidad mixta; las células tumorales son de tamaño pequeño e intermedio, de núcleo algo irregular con nucleolo pequeño. Son característicos los aglomerados de células dendríticas, así como las vénulas arborizadas de endotelio alto, al parecer proliferantes.

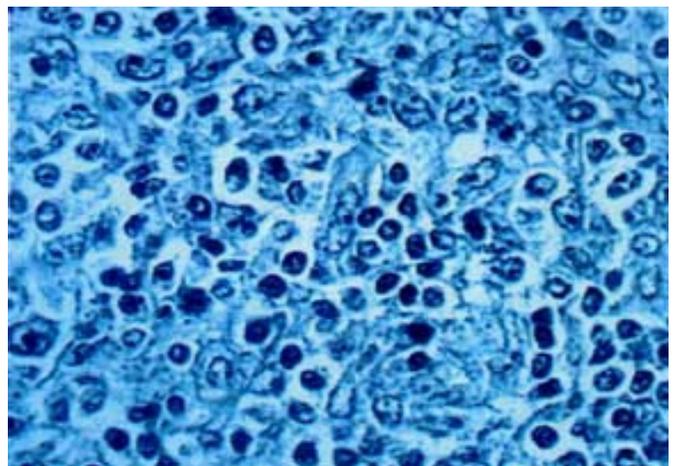


Foto 31(AFIP). Infiltración mixta de linfocitos pequeños, inmunoblastos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. H&E

INMUNOFENOTIPO.- CD2,3,5,7+; generalmente CD4+.

GENÉTICA.- Pueden mostrar trisomía 3 y/o 5 y reordenamiento TCR (receptor de células T) en el 75% de los casos y de IgH en el 10%. Frecuentemente se detectan genes de VEB.

LINFOMA ANGIOCÉNTRICO.-

MORFOLOGÍA.- Comprende una serie de procesos conocidos como granuloma letal de la línea media, reticulosis maligna de la línea media, reticulosis polimorfa, granulomatosis linfomatoide y vasculitis linfomatoide, denominaciones que pueden expresar distintas fases de la enfermedad y que Jaffé ha agrupado como lesión inmunoproliferativa angiocéntrica. Están compuestos de una mezcla de linfocitos pequeños de apariencia normal y un número variable de linfocitos atípicos e inmunoblastos junto con células plasmáticas y ocasionales eosinófilos e histiocitos. Los linfocitos neoplásicos infiltran la pared muscular y rodean la adventicia de pequeñas arterias y venas provocando la oclusión de la luz vascular y por ello se acompaña de abundante necrosis del tejido tumoral. Son distintos de los linfomas angiotrópicos en los que los linfocitos son encontrados en la luz de los vasos.
INMUNOFENOTIPO.- CD2+, generalmente CD56+, y CD3-; CD5,7+/-; CD48+/- . Expresan Ag pan T, excepto en algunos casos pulmonares, en los cuales son B.

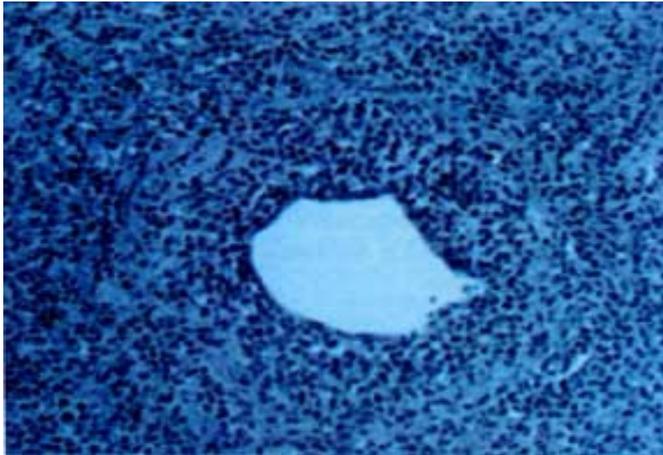


Foto 32.(AFIP). Extensa invasión de la pared de los vasos sanguíneos por células tumorales.

GENÉTICA.- Hay reordenamiento génico para la cadena beta del TCR. Puede comprobarse la existencia de genoma del VEB y anticuerpos al virus tipo 1 linfotrópico de las células T humanas.

LINFOMA DE CÉLULAS T INTESTINAL (CON O SIN ENTEROPATIA)

MORFOLOGÍA.- Se presentan generalmente en adultos a nivel de yeyuno pero también en el colon, en forma de úlceras yeyunales múltiples que se acompaña o no de masa y con perforación frecuente. El infiltrado es difuso polimorfo con células pequeñas o grandes y algunas veces predominan las células grandes o

inmunoblásticas, característicamente los linfocitos atípicos penetran al epitelio superficial o mucosa adyacente con un patrón de infiltración en banda. La mucosa no neoplásica puede o no mostrar atrofia vellocitaria.

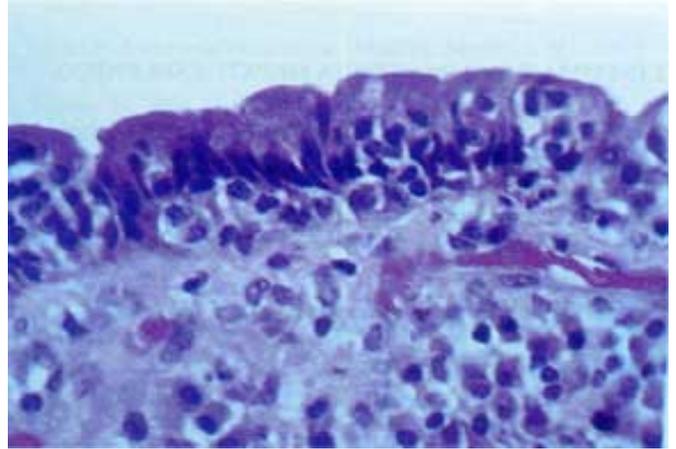


Foto 33.- (AFIP). Células linfocíticas atípicas están penetrando en el epitelio superficial de la mucosa intestinal.

INMUNOFENOTIPO.- CD3,7+, CD8+/-; CD103+.

GENÉTICA.- Reordenamiento clonal de genes TCRb.

LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DEL ADULTO

MORFOLOGÍA.- Infiltrado con patrón difuso, linfocitos atípicos polimorfos de tamaño pequeño que se mezclan con linfocitos de gran tamaño, todos ellos con núcleos pleomórficos y varios nucleolos (hasta 5), pueden observarse células gigantes que parecen CRS (Células de Reed-Sternberg). En sangre periférica se observan frecuentemente células con núcleos hiporlobados (células en flor o en hojas de trébol). La infiltración de la médula es difusa. En la piel se observan máculas, pápulas, nódulos con abscesos de Poirrier.

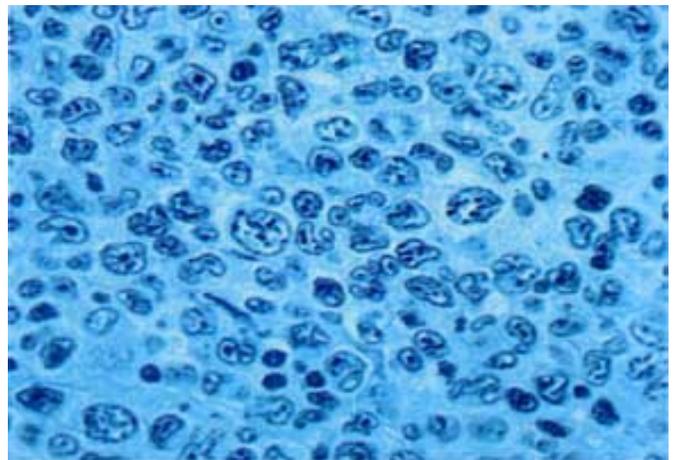


Foto34.- (AFIP). Este caso muestra marcado pleomorfismo de las células neoplásicas. H&E.



INMUNOFENOTIPO.- CD2,3+; frecuentemente CD4,25+, CD7-

GENÉTICA.- Reordenamiento clonal de los genes TCR. Genoma del HTLV-1 integrado en todos los casos.

LINFOMA T GAMMA/DELTA HEPATOESPLENICO.

MORFOLOGÍA.- La pulpa roja incluyendo los sinusoides y los cordones, están infiltrada por una población monótona de linfocitos neoplásicos de gran tamaño, de núcleo redondo o irregularmente arrugado, con nucleolo inconspicuo y un apreciable citoplasma pálido. Histológicamente son muy similares a las leucemias de células peludas.

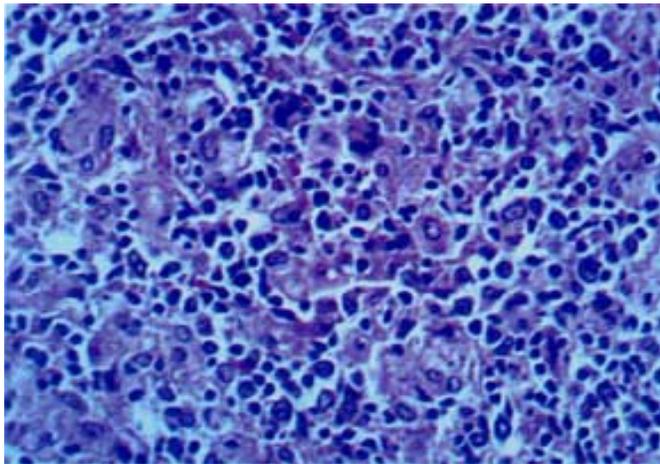


Foto 35.- (AFIP). Los linfocitos neoplásicos infiltran los sinusoides y cordones de la pulpa roja. H&E

INMUNOFENOTIPO.- CD 3 +, CD 56+.

GENÉTICA.- Reordenamiento clonal de cadena Delta y Gamma del RCT.

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICO (CD30+) (TIPOS T Y DE CELULAS NULA)

MORFOLOGÍA.- Tiene dos formas primarias de presentación, la sistémica (ganglios linfáticos y otras localizaciones extralinfáticas) y la cutánea primaria (la piel es la única afectada).

El patrón de infiltración ganglionar puede ser incompleta (cordones entre los folículos con tendencia a causar permeación a los sinusoides, lo cual puede provocar un diagnóstico erróneo de metástasis) y difusa con desaparición de los folículos. Son células blásticas de gran tamaño bizarras con núcleos pleomórficos, con forma de herradura o multinucleación, generalmente con uno o múltiples nucleolos prominentes, citoplasma abundante. Las formas multinucleadas simulan células de Reed-Sternberg. Variantes poco frecuentes son los de células pequeñas y de tipo sarcomatoide.

Una entidad provisional el linfoma de células grandes relacionados con Hodgkin que aparece en jóvenes con enfermedad

ganglionar agresiva que no responden al tratamiento convencional de la enfermedad de Hodgkin. Presenta una morfología semejante al linfoma de células grandes anaplásico por los nidos confluentes de células tumorales y su crecimiento sinusoidal, pero arquitecturalmente parecen esclerosis nodular por su engrosamiento capsular, crecimiento nodular y bandas esclerosantes.

INMUNOFENOTIPO.- Linaje T en un 60%, B en un 10%(corresponde al linfoma difuso de células grandes B tipo anaplásico) y 20-30% no expresan linaje específico (tipo nulo), o marcan para ambos. CD30+, LCA+ 40%, CD25+/-, CD68-(a veces+), VEB-, Lisozima-, EMA(+ en tipo sistémico, y - en cutáneo primario)

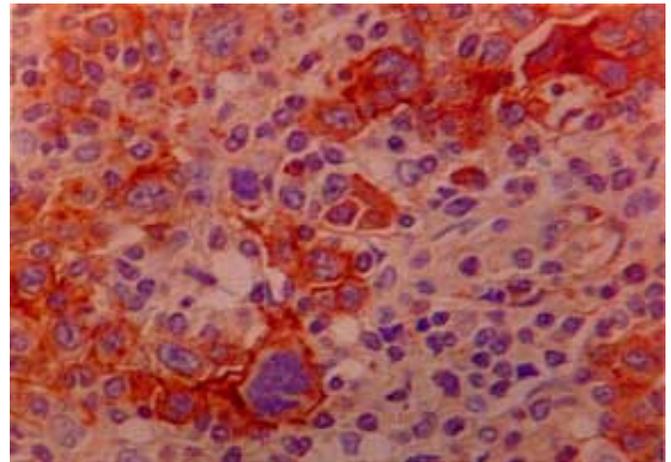


Fig. 36 SOLCA 8986-01. Linfocitos anaplásicos Ki-1 +

GENÉTICA.- Algunos casos de la forma sistémica tienen un t(2;5). Se ha demostrado esta translocación con un punto de rotura (q23;q35) en el cromosoma 5. Reordenamiento para genes TCR en el 50-60% de los casos.

Bibliografía

1. Alvaro T, Bosch R, Martinez S, Salvadó Ma. Aplicación de técnicas de inmunohistoquímica al estudio de los síndromes linfoproliferativos 1998.
2. Brunning R, Makenna R, Atlas of tumor Pathology. Tumor of the Bone Marrow. 3ra ed, Washington: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), 1995
3. Chu P, Chang K, Arber D, Weiss L, Practical Application of Immunohistochemistry in Hematolymphoid Neoplasms. Annals of Diagnostic of Pathology, Vol 3 N°2, 1999; 104-133
4. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 49(10): 2112-2135, 1982.

5. Garcia del Moral R, Laboratorio de Anatomía Patológica. 1ra ed, Madrid: 1993; 28-54.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84(5): 1361-1392, 1994.
7. Holland J, Bast R, Morton D, Kufe D, Cancer Medicine. 4ta ed, Pensilvania: Williams & Wilkins, 1997, 207.
8. Instituto Nacional del Cáncer: Linfomas No Hodgkin en adultos. 2001
9. Jaffé Elaine, Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs. Major problems in Pathology; vol 16. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1985; 135-145.
10. Pardo F, Anatomía Patológica. Madrid: Mosby, 1997, 1063.
11. Warnke R, Weis M, Chan J, Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Lymph Nodes and Spleen. 3ra ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), 1995

