

Anatomía patológica de la Enfermedad de Hodgkin

Anahí Vijnovich Barón

Centro de Patología y Citología
Av. Pueyrredón 1017, 10° A (1118) Buenos Aires
Tel/Fax: 54-11-4962-4548. E-mail: avijnovich@intramed.net.ar



ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol. 4 N° 2: 84-92
Mayo-Agosto, 2000

RESUMEN

La clasificación de la Enfermedad de Hodgkin (EH) se mantuvo vigente durante más de dos décadas. En la última actualización de las clasificaciones de Linfomas de 1994, conocida como "REAL" se incorpora la EH. Basándose en las características morfológicas, inmunofenotípicas, clínicas y biológicas se reconocen dos tipos principales: el *Predominio Linfocítico Nodular* y el *Hodgkin Clásico*. Este último incluye los otros tipos conocidos, agregando además, el *Hodgkin Clásico, rico en linfocitos*. Estas características permiten distinguir no sólo entre ambos tipos de Hodgkin, sino también diferenciar a la EH de otros Linfomas no Hodgkin como el Linfoma no Hodgkin B rico en células T, el Linfoma de Células Grandes Anaplásico, el Linfoma B de Células grandes primario de Mediastino. En la última década se avanzó notablemente en el conocimiento de la EH. Entre los hallazgos más importantes cabe destacar el descubrimiento de que la célula de Reed-Sternberg es linfoide, de fenotipo B en la mayoría de los casos y de carácter clonal. Los estudios efectuados a nivel unicelular han permitido determinar que estas, derivan de células centrogerminales B, abriendo un nuevo horizonte en la interpretación de los Linfomas compuestos.

KEY WORDS: Hodgkin's disease/ Lymphoma. Pathology

La clasificación histopatológica de la Enfermedad de Hodgkin (EH) - a diferencia de lo sucedido con los Linfomas no Hodgkin (LNH)- se mantuvo vigente durante más de dos décadas. La primitiva clasificación de Jackson y Parker fue reemplazada por la de Lukes y Butler y luego modificada en la conferencia de Rye en 1966¹. Gracias a los avances en la comprensión y el conocimiento dentro del campo de la hematopatología, el Grupo Internacional para el Es-

tudio de los Linfomas efectuó una actualización de la clasificación de los mismos sobre la base de las características clínico-patológicas e incorporando además de la morfología, datos del inmunofenotipo y moleculares que caracterizan a cada entidad. Esta fue publicada en 1994, con el nombre de R.E.A.L. Dicha propuesta incorpora a la EH dentro de la clasificación y basándose en la combinación de las características morfológicas, biológicas y clínicas observadas reconoce dos tipos principales dentro de la EH: El "*Hodgkin Clásico*" - que incluye la Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta, Depleción Linfocítica y un nuevo tipo provisional llamado Hodgkin Clásico «rico en linfocitos»- y el *Predominio Linfocítico, Nodular*^{2,4} TABLA I^{2,4}

Actualmente 10 Comités de Expertos convocados por la OMS se hallan trabajando en la actualización de las clasificaciones de todas las neoplasias hematológicas. Por el momento la propuesta efectuada para EH - ya que aún no ha sido publicada la definitiva- es similar a la efectuada por la REAL. Las modificaciones se basan por un lado, en que el tipo "Rico en linfocitos" dejaría de ser provisional y por el otro, en que se incorpora el subtipo "inclasificable" en la propuesta, para aquellos casos que aún cumpliendo con los criterios diagnósticos de la EH no puedan ser incluidos en alguna de las categorías descriptas. Esto a su vez permitiría que la variedad "Celularidad Mixta" se conserve como un tipo homogéneo^{5,7} dejando de ser una "bolsa de gatos". TABLA II^{5,7}

En la última década se avanzó notablemente en el conocimiento sobre la EH. Entre los hallazgos más importantes cabe destacar el descubrimiento de que la célula de Reed-Sternberg (RS) es linfoide, de fenotipo B en la mayoría de los casos, y de carácter clonal; por lo que en realidad la EH sería un verda-

TABLA I²⁴
LINFOMA DE HODGKIN (LH) CLASIFICACIONES

JACKSON Y PARKER 1944	LUKES Y BUTLER 1966	RYE 1966	REAL 1994
Paragranuloma	Linfohistiocítico nodular Linfohistiocítico difuso	Predominio linfocítico (subtipo provisional)	Predominio linfocítico Nodular L H clásico rico en linfocitos
Granuloma	Esclerosis Nodular Celularidad Mixta	Esclerosis Nodular Celularidad Mixta	Esclerosis Nodular Celularidad Mixta
Sarcoma	Fibrosis Difusa	Depleción linfocítica	Depleción linfocítica

TABLA II⁵⁷
COMPARACIÓN DE LAS CLASIFICACIONES DE LA OMS/WHO Y RYE

OMS (PROPUESTA)	RYE
Predominio linfocítico Nodular	Predominio linfocítico, Nodular (la mayoría)
Linfoma Hodgkin Clásico	
Linfoma Hodgkin Clásico rico en linfocitos	Predominio linfocítico, Difuso (la mayoría)
Esclerosis Nodular	Predominio linfocítico Nodular (la minoría)
Celularidad Mixta	Esclerosis Nodular
Depleción linfocítica	Celularidad Mixta (la mayoría de los casos)
Inclasificable	Depleción linfocítica
	Celularidad Mixta (algunos casos)

dero linfoma¹. Basándose en estas aseveraciones la nueva clasificación de la WHO ha considerado oportuno modificarle el epónimo de Enfermedad y propone denominarla "Linfoma de Hodgkin"¹⁶. Sin embargo la falta de consenso sobre este punto determina que estos términos serán utilizados indistintamente.

La EH a diferencia de la gran mayoría de los tumores malignos presenta una singular composición celular: una minoría de células neoplásicas (células de RS y sus variantes) en un fondo inflamatorio. Las características clínicas y la respuesta al tratamiento difieren también de las reportadas para los LNH. Por lo tanto aún sabiendo que en la mayoría de los casos las células neoplásicas son de origen "B", las características clínicas y patológicas distintivas justifican por el momento una categoría separada para esta enfermedad¹.

El conjunto de características que definen a los dos grupos de la EH - Hodgkin Clásico y Predominio Linfocítico Nodular- es de utilidad no sólo para diferenciar entre ambos sino también para distinguirlos de otras neoplasias más agresivas como los LNH.

Las características distintivas entre ambos tipos de EH pueden verse en las TABLAS III¹¹ y IV¹¹

EH PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR (EHPLN)

En los últimos años han sido demostradas suficientes evidencias para considerar la EHPLN una entidad diferente⁸⁻¹⁰. Esta, que corresponde aproximadamente al 5% de los Hodgkin, se distingue tanto en la morfología, como en el inmunofenotipo y en las características clínicas del EH Clásico. Actualmente se la define **morfológicamente** como una proliferación con patrón de crecimiento nodular, al menos focalmente, y que puede presentar áreas difusas. Se discute la existencia de la forma puramente difusa. Las variantes de las células de RS en este tipo presentan un núcleo grande polilobulado, vesiculoso con presencia de un pequeño nucleolo. Estas reciben el nombre de células L y H o "popcorn" por su semejanza al pochoclo. Las células de RS típicas en esta entidad se encuentran característicamente en muy bajo número. La población celular del fondo se halla constituida por linfocitos pequeños y numerosos nidos de histiocitos epitelioides¹.

El **inmunofenotipo** es importante en la definición de esta entidad. Las células atípicas a diferencia de lo que ocurre en el Hodgkin Clásico son CD45+, expresan antígenos asociados a células B (CD19, CD20,

TABLA III¹¹
LINFOMA HODGKIN CLÁSICO Y PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS E INMUNOFENOTÍPICAS

	LH CLASICO	PRED. LINFOCITICO NODULAR
Patrón	Difuso, interfolicular, nodular	Nodular, al menos en parte
Células tumorales	RS diagnósticas, mononucleares lacunares	L y H "popcorn"
Fondo	linfocitos, histiocitos, eosinófilos, plasmocitos	Linfocitos, histiocitos
Fibrosis	Común	Rara
CD15	+	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
EMA	-	+
EBV (RS)	+ (50%)	-
Linfocitos	T > B	B > T
CD57 "T"	-	+

TABLA IV¹¹
LINFOMA HODGKIN CLÁSICO Y PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

	LH CLASICO	PRED. LINFOCITICO NODULAR
Edad	Bimodal (EN)	Unimodal
Sexo M %	EN 50%, CM70%	70%
Sitios	Mediastino Abdomen, bazo	Ganglios periféricos
Estadio al Dx	Frec. II o III	Usualmente I
Síntomas B	40%	< 20%
Curso	Agresivo, curable	Indolente, recaídas tardías
Riesgo de LNH "B"	< 1 %	2 a 3 %

CD22, CD79a) y EMA, pero no expresan CD15 ni CD30. Los linfocitos de los nódulos corresponden a una población mixta de células B policlonales, con fenotipo de linfocitos del manto y numerosas células T. En algunas oportunidades los linfocitos T pueden presentarse en pequeños agregados dentro de los nódulos dando un aspecto de "mordida". Es típico hallar linfocitos T con fenotipo CD57 + alrededor de las células atípicas a manera de collar. A veces esto puede ser difícil de demostrar y la ausencia del collar de linfocitos CD57+ no excluye este diagnóstico^{11,12}.

La predominancia de linfocitos en el fondo o "background" no es suficiente para la denominación de Predominio Linfocítico; los casos que poseen células de Reed-Sternberg con morfología e inmunofenotipo característicos del Hodgkin Clásico, aún con predominio de linfocitos en su background, reciben el nombre de "Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos"^{11,12}.

Los genes de inmunoglobulina y del receptor de células T estudiados por Southern Blot se hallan en

línea germinal; sin embargo al aplicar técnicas más sensibles de PCR empleando tejido o células aisladas se ha podido demostrar reordenamiento clonal del gen de inmunoglobulina^{13,14}.

El PLN ha demostrado tener mayor riesgo de desarrollo de un linfoma no Hodgkin que los otros tipos de EH. Estos son generalmente de células grandes y fenotipo B; la incidencia de esta transformación es de 2 al 6.5%. Además de este tipo de progresión se ha descrito la presencia de linfoma compositum de PLN y Linfoma Difuso de células grandes (LDCG) en el mismo ganglio en el momento del diagnóstico. Este es un fenómeno raro y se ha relatado que presentan mejor pronóstico que los casos usuales de LNH DCG¹⁵⁻¹⁷. Nosotros hemos estudiado un caso de linfoma compositum EHPLN y LNHDCG cuya evolución fue tórpida con recaída antes del año en SNC y posterior fallecimiento de la paciente. (caso no publicado).

Se ha planteado que el PLN es en realidad un LNH de bajo grado y no parte de la EH; sin embargo as-

pectos de la presentación - pacientes jóvenes con enfermedad localizada y estadios tempranos -; de la evolución y aspectos histopatológicos - escasas células neoplásicas en un fondo de células reactivas no neoplásicas -, lo acercan más a la EH que a los LNH¹⁸.

Este tipo de EH debe diferenciarse de la "Transformación Progresiva del Centro Germinal" (TPCG), que es un proceso reactivo de características similares y que se presenta en el mismo grupo etario¹⁹.

En las descripciones originales de EHPLN se describen entre otras características, la formación de nódulos de linfocitos "B", la marcación positiva con EMA de las células L&H y la presencia alrededor de las mismas de anillos - conocidos como "rosetas" - de linfocitos "T" CD57 positivos. Un estudio inmunohistoquímico comparativo realizado sobre 16 casos de EHPLN y 13 de TPCG, destaca una interesante observación que nosotros hemos notado en algunos de nuestros casos, y es la presencia de grandes agregados de células "T" en los nódulos de EHPLN, dando una imagen de nódulos de células "B" rotos o "mordidos"¹⁹. Además se resalta la baja frecuencia observada en sus casos de marcación positiva con EMA (12,5%) y de anillos CD57 (18,75%) alrededor de las células L&H; más aún en un trabajo efectuado sobre 208 casos de EH que incluyen aproximadamente 90 casos de EHPLN la formación de rosetas CD57+ no figura como criterio diagnóstico²⁰.

ENFERMEDAD/ LINFOMA HODGKIN CLÁSICO

Esta se define por la presencia de células típicas de RS en un fondo de esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria o "Rico en linfocitos" - la nueva categoría propuesta-.

ESCLEROSIS NODULAR

Es el tipo más común en los países desarrollados, corresponde al 60-80% en las diferentes series. Por definición este tipo posee patrón de crecimiento nodular, rodeado por bandas de esclerosis. Pueden verse áreas difusas y necrosis. Las células de RS de tipo lacunar son las características. Estas presentan núcleos multilobulados, pequeño nucleolo y citoplasma pálido y abundante. La fijación con formol produce una retracción del tejido dando esta imagen de un espacio vacío llamado laguna. Las células diagnósticas de RS se hallan presentes pero usualmente no son tan numerosas. El fondo se halla constituido por eosinófilos, linfocitos, plasmocitos, histiocitos y neutrófilos. Los focos de necrosis se hallan rodeados por histiocitos y pueden remedar granulomas¹.

¹².

Se ha descrito una variante morfológica de la EN conocida como "variante sincicial". En esta se pierde focalmente el patrón típico y es reemplazado por proliferación de células de aspecto lacunar dispuestas en nidos, generando el diagnóstico diferencial con un LNH y aún con neoplasias no hematológicas²¹. Se discute si esta variante reviste un peor pronóstico.

El BNLI "British National Lymphoma Investigation" ha creado un sistema de gradación de la EN en grado 1 (G1) y grado 2 (G2), basado en el número y atipia de las células de RS y sus variantes. El G2 se superpone con la variante sincicial y la depleción linfocítica. En las series del BNLI los pacientes con G2 se asociaron a un peor pronóstico. Estos resultados han sido criticados debido a que los grupos estudiados no fueron homogéneos. Estudios de Europa y Norteamérica muestran resultados controvertidos. En un estudio holandés, se demuestra que la supervivencia de los pacientes G2 tratados entre los años 1972 y 1980 fue significativamente peor, que la de los pacientes tratados durante los años 1981 y 1992 en quienes el grado no mostró impacto pronóstico¹².

CELULARIDAD MIXTA

Este tipo corresponde al 15-30% de los casos. En este tipo la proliferación es difusa sin bandas de esclerosis, pudiendo observarse delgada fibrosis intersticial. Las células de RS son del tipo clásico o diagnóstico y resultan fácilmente identificables. Además se observan variantes mononucleares llamadas también "células mononucleares atípicas" o "células de Hodgkin". Las células típicas son de núcleo bilobulado, doble o multilobulado con nucleolos tipo "inclusión". El infiltrado del fondo se halla constituido por linfocitos, eosinófilos, plasmocitos, histiocitos y neutrófilos¹.

En algunos casos, particularmente en pacientes jóvenes la Celularidad Mixta (CM) puede comprometer la región interfolicular, dejando libres folículos linfáticos con centros germinales reactivos.

DEPLECIÓN LINFOCÍTICA (DL)

La DL es el tipo menos frecuente de Hodgkin, comprende menos del 1% de los casos. El infiltrado es difuso y de aspecto hipocelular debido generalmente a la presencia de fibrosis y necrosis. Hay numerosas células de RS bizarras y variantes sarcomatosas. Cuando estas predominan y se hallan en nidos se llama variante "reticular". Cuando el número de células RS es bajo y hay depleción de linfocitos y marcada fibrosis, recibe el nombre de "fibrosis difusa". En ambas variantes de la DL el infiltrado inflamatorio es escaso¹.

Con los avances diagnósticos actualmente se puede comprobar que muchos de los casos diagnosticados en años anteriores como DL, en realidad corresponden a LNH, generalmente de tipo Anaplásico.

HODGKIN CLÁSICO RICO EN LINFOCITOS (HCRL)

Algunos casos de EH con células de RS típicas, presentan un fondo constituido casi exclusivamente por linfocitos. Algunos de estos pueden ser denominados como PL, sin embargo este último presenta escasas células de RS y numerosas células L y H^{1,12}.

Recientemente ha sido publicado un estudio sobre las diferencias entre el Predominio Linfocítico Nodular y el Clásico Rico en Linfocitos. En este, expertos hematopatólogos revisaron 426 casos diagnosticados previamente como PLN sobre la base de la clasificación de Rye. De ellos, 51% fueron confirmados como PLN y 27% reclasificados como HCRL. La diferenciación entre ambos no puede efectuarse sólo sobre bases morfológicas, debiendo realizar técnicas inmunohistoquímicas para el diagnóstico. La distinción se basa en el inmunofenotipo de las células RS¹⁸.

Estos casos se presentan predominantemente en pacientes de sexo masculino, con estadios clínicos iniciales, sin síntomas B, con ausencia de gran masa y generalmente sin compromiso mediastinal. Aparentemente la sobrevida es menor que para EHPLN y se comportaría como un estadio temprano de una Celularidad Mixta. Esta categoría ha sido reconocida recientemente por lo que la obtención de futuros datos irán demarcando características adicionales^{1,12}.

Debido a que estos HCRL provenían de casos originalmente diagnosticados como PLN se debería efectuar una revisión de casos de CM Y SN para detectar los HCRL enmascarados dentro de estos. Un estudio alemán efectuado sobre 1959 casos de Linfomas Hodgkin determinó que la incidencia del HCRL correspondió al 6%¹².

Algunos casos de HCRL tienen un patrón de crecimiento vagamente nodular, con centros germinales atróficos y presencia de células RS en el área del manto o interfolicular. Estos han sido denominados "Linfoma Hodgkin Folicular" o "Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos Nodular"²².

INMUNOFENOTIPO DEL LINFOMA HODGKIN CLÁSICO

Las células tumorales del Hodgkin Clásico en la mayoría de los casos de EN, CM, DL y RL presentan el siguiente inmunofenotipo: CD30+, CD15+, CD45-, EMA- Ag B- y Ag T-. La frecuencia de la expresión de CD30 y CD15 es variable y es probable que esto se

deba a causas técnicas¹. Un estudio alemán ha determinado que sobre 1751 casos la positividad del CD15 fue del 83% y para el CD30 del 96%²³.

La expresión de CD20 varía entre un 5%²³ y 20%²⁴ según las series. El CD20 es generalmente de débil intensidad y su expresión es observada sólo en una minoría de las células. La positividad con CD20 no excluye el diagnóstico de Hodgkin, pero sí lo dificulta en algunos casos. Los antígenos asociados a células T son usualmente negativos; su positividad justifica una revisión del material y eventual análisis molecular del receptor de células T para descartar un LNH T^{1,12,23}.

En 1997 Pinkus y col. resaltan la utilidad de la Fascina como un nuevo marcador con alta sensibilidad para células de RS. La fascina es un marcador altamente selectivo para células dendríticas. Estos datos generaron además especulaciones acerca del probable origen de las células RS. Si bien las células B y T normales no presentan marcación con fascina, se ha demostrado expresión de la misma por inducción viral, en células B infectadas por virus de Epstein-Barr. Estos autores además han demostrado que la fascina muestra baja sensibilidad en la marcación de LNH, observándose marcación en 15% de los casos estudiados. Cabe destacar que dentro de los LNH el Anaplásico T ha presentado débil expresión de fascina en 7/10 casos y en 2/2 anaplásicos niños²⁵. Curiosamente, la fascina no se halla incluida por el momento, en las últimas publicaciones dentro del panel recomendado en el diagnóstico diferencial del Hodgkin.

NEOPLASIAS QUE PUEDEN SIMULAR LINFOMA HODGKIN

Hace algunos años cuando se utilizaba como clasificación de LNH la Formulación Internacional y la aplicación de técnicas de inmunomarcación no era empleada habitualmente, la observación microscópica detallada resolvía la mayoría de los casos. En aquel momento el espectro de diagnósticos diferenciales era menor y consistía predominantemente en diferenciar el Linfoma no Hodgkin T Periférico vs EH Celularidad Mixta, el LNH de células grandes vs EH Depleción Linfocítica, y aún, diferenciar EH de carcinomas metastásicos. Actualmente muchos de estos problemas diagnósticos se pueden resolver con relativa facilidad; sin embargo con el desarrollo de nuevas técnicas sofisticadas, las que han permitido reconocer nuevas entidades y formular una nueva clasificación de LNH, el conflicto ha sufrido un giro hacia otro tipo de entidades creando "zonas grises" ya no sólo morfológicas sino también biológicas.

Algunos de los Linfomas que han sido descriptos recientemente y que traen dificultades diagnósticas

constituyen el Linfoma no Hodgkin B rico en células T/ histiocitos, el Linfoma Anaplásico T y el Linfoma de Células grandes B con citología anaplásica^{1,12,26}.

LINFOMA B RICO EN CÉLULAS T/ HISTIOCITOS (LBRCT/H)

En los últimos años han sido publicados varios artículos sobre este tipo de linfoma que se presenta en pacientes añosos, con estadios avanzados y mal pronóstico^{27,28}. Para la REAL este no ofrece características distintivas que justifiquen una categoría diferente, por lo que se halla incluido dentro de los Linfomas no Hodgkin B Difusos de Células grandes². Si el LBRCT/H es una entidad diferente o una variante agresiva del LHPLN no resulta claro, pero sí debe ser distinguido del LH por su curso clínico más agresivo¹.

El LBRCT/H es un linfoma difuso con un fondo rico en linfocitos, con nidos de histiocitos epitelioides y escasas y aisladas células grandes que pueden remedar células L y H, centroblastos (células grandes no clivadas) e inmunoblastos. Estas expresan CD20 y otros antígenos pan B, pero pueden expresar o no cadenas livianas citoplasmáticas y la expresión del reordenamiento del gen de inmunoglobulina por Southern blot y PCR en tejido completo puede o no ser detectado^{1,12}. El inmunofenotipo de las células grandes es similar al del LHPLN: CD20 +, EMA +, CD15 -, CD30 -. El fondo de linfocitos es T y no se observan agregados de células foliculares dendríticas (CFD) CD21+, mientras que el LHPLN presenta nódulos de linfocitos B, agregados de CFD y collares de linfocitos CD57+¹².

La diferenciación con el LH Clásico se establece mediante el inmunofenotipo de las células grandes, ya que si bien un bajo porcentaje de las células RS pueden ser CD20+, estas son CD30+ y CD15+. Rudiger y col. han referido la utilidad de la marcación con Vimentina de las células de RS en los Hodgkin Clásicos CD20 +, la cual fue expresada en el 100%, mientras que resultó negativa en el LHPLN y en LBRCT²⁹.

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

El LACG es un linfoma T caracterizado por infiltración sinusoidal de células grandes, monomorfas, con patrón cohesivo, abundante citoplasma y núcleo grande con nucleolo prominente. Si bien es clínicamente agresivo, presenta buena respuesta al tratamiento, particularmente en niños²⁴.

Existe un subtipo del LACG conocido como "Hodgkin-like", que muestra una arquitectura en nódulos que remeda la esclerosis nodular del Hodgkin, pero con células grandes con patrón cohe-

sivo, ocasionalmente sinusoidal, citológicamente similares al linfoma anaplásico. Este afecta generalmente pacientes jóvenes, con gran masa mediastinal. El inmunofenotipo es el de los Linfomas anaplásicos pero algunos han presentado expresión de CD15². El origen de este tipo de linfoma ha sido objeto de debate. La mayoría de los relatados en la literatura corresponde a un grupo heterogéneo. Hoy se cree que la mayoría de los casos se puede resolver con inmunohistoquímica como Linfoma Hodgkin (CD45-, CD15+, pan T -, CD20 -/+ , t(2;5)-, EMA - y ALK -) o LACG (CD45+, CD15-, pan T +, CD20-, t(2;5) +, EMA+, y ALK+) ^{1,12}. Los casos que no puedan resolverse por inmunomarcación y técnicas de biología molecular deben ser considerados como inclasificables y quedará en manos del médico tratante la decisión de efectuar una nueva biopsia o tratar ya sea como LH o LACG. Basándose en la información presente se ha sugerido que el parecido entre estas entidades es más morfológico que biológico dado que el LACG es T. En cambio, sobre la base de los datos actuales que considera al Linfoma Hodgkin como una neoplasia de células B, se pueden generar "zonas grises" biológicas entre algunos tipos de linfomas como el Predominio Linfocítico del Hodgkin y el Linfoma Difuso de Células Grandes, el Linfoma B Rico en Células T y la EHPL o entre el Linfoma de Células Grandes B anaplásicas CD30 + y la Depleción Linfocítica del Hodgkin²⁴.

LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES PRIMARIO DE MEDIASTINO (LBCGPM)

Este tipo de linfoma se presenta característicamente en mujeres jóvenes, con compromiso mediastinal y síndrome de VCS. Histológicamente se halla compuesto por células grandes que muestran frecuentemente citoplasma claro y se hallan habitualmente distribuidas en compartimentos rodeados por delgadas bandas de esclerosis³⁰⁻³².

Este tipo de Linfoma no representaba anteriormente un problema de diagnóstico diferencial con el Hodgkin; sin embargo actualmente sabemos que un porcentaje de Linfomas Hodgkin puede presentar expresión de CD20 en tejido, que este generalmente es de intensidad variable y que no se expresa en el 100% de las células^{1,12}. Por otra parte, recientemente ha sido publicado un estudio efectuado sobre 51 casos de Linfomas primarios mediastinales, en los cuales se ha observado expresión de CD30 en el 69% de los casos^{33,34}. El significado biológico de la expresión de CD30 no resulta claro por el momento. En linfomas B de células grandes no mediastinales la expresión de CD30 no ha podido ser relacionada con una morfología anaplásica ni con pronóstico, hecho que corroboramos

en una serie de pacientes que hemos estudiado y presentado en el último Congreso Argentino de Hematología, Mar del Plata 1999.

En algunos casos en los que el inmunofenotipo se superpone, la evaluación morfológica completa, cuidadosa y detallada resulta crucial para el correcto diagnóstico.

Higgins y Warnke sugieren que es muy riesgoso efectuar diagnósticos con escaso tejido y proponen que la biopsia incisional resulta el mejor método de obtención de material para el diagnóstico de neoplasias hemolinfoides de mediastino, la que permite evaluar el fondo de celularidad en el que se hallan las células neoplásicas, permitir un estudio inmunofenotípico con un panel amplio y completo y así evitar errores diagnósticos³³.

¿CUÁNDO EFECTUAR INMUNOFENOTIPIFICACIÓN EN LINFOMA HODGKIN?

El diagnóstico de LH todavía se realiza sobre secciones de rutina, la inmunomarcación puede no ser absolutamente necesaria en los casos típicos, no obstante esta se ha convertido en una práctica habitual en la mayoría de los laboratorios de patología.

Hasta hace poco tiempo el diagnóstico de LH era puramente morfológico, sin embargo la utilización de técnicas inmunohistoquímicas permitió redefinir algunos casos y diferenciar por ejemplo el Predominio Linfocítico del Clásico Rico en Linfocitos. Nancy Harris propone que:

- En los casos con histología y características clínicas típicas el estudio inmunohistoquímico puede no ser necesario, pero es justificado si el patólogo no tiene seguridad en el diagnóstico.
- En los casos cuyas características clínicas son atípicas, aún con morfología típica se sugiere la inmunomarcación, estos incluyen localizaciones extranodales de Hodgkin, PLN diseminado o casos inusualmente agresivos.
- Para los casos morfológicamente dudosos o con características fronterizas "borderline", la inmunomarcación es imprescindible, ej: Depleción Linfocítica vs Linfoma Anaplásico de células grandes T / nulo^{11, 12}.

ORIGEN DE LA CÉLULA de REED-STERNBERG

El origen de las células de RS resultó un misterio durante varios años. Recientemente gracias a métodos de micromanipulación que permiten obtener células de RS aisladas de cortes de tejido y analizar el reordenamiento del gen de inmunoglobulina por PCR,

se ha podido determinar que la célula RS tanto en el Hodgkin Clásico como en el PLN representan una población clonal de células de origen B en la mayoría de los casos^{1,12,35,36}. El hallazgo de mutación somática de la región variable del gen de inmunoglobulina significa que las células en ambos casos derivan de células B del centro germinal. El patrón de mutaciones observado en EHPLN indica que las células tumorales fueron seleccionadas para expresión funcional del receptor antigénico. En el Hodgkin Clásico, la situación es diferente y serían células derivadas del centro germinal transformadas^{14, 37}.

Los avances técnicos que hacen posible actualmente el análisis del ADN extraído de una sola célula como así también la utilización de nuevos métodos para purificar células RS obtenidas de una muestra tumoral proveerá una valiosa información acerca de la patogenia y de los cambios moleculares que distinguen una células RS de células B normales y B neoplásicas³⁸.

Aparentemente las descendientes de una células B precursora común puede sufrir dos tipos diferentes de eventos transformantes, uno - en LH -, en el que modifica su aspecto morfológico e inmunofenotípico, y otro - en LNH - donde mantiene su aspecto e inmunofenotipo³⁹.

Recientemente han sido publicados los resultados del estudio molecular de la población celular de dos pacientes que presentaron Linfoma Compositum: Hodgkin y no Hodgkin en un caso y un LBRCT seguido de un Hodgkin clásico en el otro. En ambos pacientes las células RS estuvieron relacionadas clonalmente con las de los LNH. Se observaron además mutaciones somáticas - sello distintivo de las células B del centro germinal y sus descendientes-. Algunas mutaciones somáticas eran compartidas por los dos tumores, mientras que otras se hallaban presentes en uno u otro linfoma. En ambos se pudo identificar una célula B precursora común, probablemente de origen centro - germinal. Estos hallazgos sugieren que los dos tipos de linfomas sufrieron eventos de transformación compartidos y otros diferentes; y constituye una prueba de la derivación de las células de Reed- Sternberg de células B. Estos eventos transformantes pudieron tener lugar antes de que la célula precursora del tumor entre en el centro germinal o en el curso de la reacción del mismo. Otros eventos pueden haber ocurrido en forma más tardía explicando el desarrollo de dos tumores diferentes provenientes de una misma célula precursora⁴⁰.

CONCLUSIÓN

La clasificación de la OMS/WHO⁴¹⁻⁴³, cuando esté definitivamente completada y publicada, representa-

18. Diehl V, Sextro M, Franklin J y col. Clinical presentation, course, and prognostic factors in Lymphocyte-predominant Hodgkin's Disease and Lymphocyte Rich Hodgkin's Disease: Report of the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 776-783.
19. Nguyen PL, Ferry JA, Harris NL Progressive transformation of germinal centers and nodular lymphocyte predominance Hodgkin's Disease. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:27-33.
20. Von Wasielewski R, Werner M, Fischer R y col. Lymphocyte predominant Hodgkin's Disease: an immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's Disease cases from the German Hodgkin Study Group. *Am J Pathol* 1997; 150: 793-803.
21. Strickler JG Histology and Differential Diagnosis of Classic Hodgkin's Lymphoma. Abstracts. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 125-133.
22. Ashton-Key M, Thorpe PA, Allen JP, Isaacson PG. Follicular Hodgkin's Disease. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1294-1299
23. Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R y col. Classical Hodgkin's Disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Clin Pathol* 1997; 151: 1123-1130.
24. Rudiger T, Jaffe ES, Delsol G, y col. Workshop report on Hodgkin's Disease and related diseases ("grey zone" lymphoma) *Annals of Oncology* 1998; 9: S31-S38.
25. Pinkus G, Pinkus J, Langhoff E y col. Fascin, a sensitive New Marker for Reed-Sternberg Cells of Hodgkin Disease. *Am J Pathol* 1997; 150: 543-562.
26. Brazier RM, Oyama K. Mistaken Diagnosis of Hodgkin's Disease. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 863- 892.
27. Krishnans J, Wallberg K, Frizzera G. T-cell rich B- cell Lymphoma. A study of 30 cases, supporting its histologic heterogeneity and lack of clinical distinctiveness. *Am J Surg Pathol* 1994 18; 455- 465.
28. Chan W.T-cell rich B-cell lymphoma. What is new? What is cool? *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 489- 491.
29. Rudiger T, Ott G, Ott MM, Muller-Deubert SM, Muller-Hermenlink HK. Differential Diagnosis between classic Hodgkin's Lymphoma, T-cell rich B-cell lymphoma, and Paragranuloma by paraffin immunohistochemistry *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1184-1191.
30. Paulli M, Strater J, Gianelli U y col. Mediastinal B-cell lymphoma: A study of its morphologic spectrum based on 109 cases. *Hum Pathol* 1999; 30: 178- 187.
31. Abou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM y col. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 784-790.
32. Aisenberg A. Primary lymphoma of the mediastinum. *Semin Oncol* 1999; 26: 251-258.
33. Higgins JP, Warnke RA. CD30 Expression is common in Mediastinal Large B cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 241-247.
34. Chadburn A, Frizzera G. Mediastinal Large B cell lymphoma vs classical Hodgkin Lymphoma *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 155-158.
35. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I y col. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's Disease from clonal expansion of highly mutated germinal center B-cells. *N Eng J Med* 1997; 337: 453-458.
36. Ohno T, Stribley J, Wu G y col. Clonality in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1997; 337: 459- 465.
37. Kuppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K, Cellular origin of human B- cell lymphomas. *N Eng J Med* 1999; 341: 1520-1529
38. Manis J Precursors of Hodgkin's disease and B-cell Lymphomas. *N Eng J Med* 1999; 340: 1280-1282.
39. Stein H, Hummel M. Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's Lymphoma: immunohphenotypic and molecular studies. *Semin Hematol* 1999; 36: 233-241.
40. Brauninger A, Hansmann ML, Strickler JG y col. Identification of common germinal- center B-cell precursors in two patients with both Hodgkin's Disease and non- Hodgkin's Lymphoma *N Eng J Med* 1999; 340: 1239-1247.
41. Harris N, Jaffe E, Diebold J y col. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-3849.
42. Harris N, Jaffe E, Diebold J y col. World Health Organization Classification of Hematological Malignancies Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol* 2000; 13:193-207.
43. The Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: a clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of Non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89: 3909-3918, 1997.