

ONCOHEMATOLOGÍA. PATOLOGÍA

LINFOMA DE HODGKIN

Se recomienda efectuar biopsia por escisión de un ganglio, a fin de obtener material suficiente para su evaluación histopatológica y estudio inmunohistoquímico, eligiendo preferentemente la adenopatía más representativa dentro de un conglomerado ganglionar. En lo posible se recomienda evitar ganglios punzados previamente y adenopatías inguinales. Se deberá evitar el diagnóstico mediante punción con aguja fina (PAAF), el que quedará reservado sólo para casos puntuales en los cuales sea imposible la obtención de material para estudio histológico.

De acuerdo con la clasificación OMS, el LH se divide en dos subtipos histopatológicos:

En el LH clásico, el diagnóstico histológico se basa en el hallazgo de las células de Reed-Sternberg (RS) o sus variantes (célula lacunar, célula de Hodgkin, células pop-corn y momificadas), las cuales, si bien no son patognomónicas de la enfermedad, son características y constituyen una población celular minoritaria, la cual está constituida mayormente por células inflamatorias (linfocitos, plasmocitos, histiocitos, leucocitos PMN neutrófilos y eosinófilos). Según la proporción relativa de células de RS y el infiltrado inflamatorio, así como su composición y la presencia de fibrosis nodular, se establecen las 4 variantes del LH clásico.

En el LH no clásico (predominio linfocitario nodular) la célula patológica es la llamada "L&H" o "pop-corn".

El empleo de técnicas de inmunohistoquímica es mandatorio para definir el fenotipo de las células patológicas y de la población acompañante.

Las células de RS en todas las variantes del LH clásico son: CD45-, CD20-/+, CD30+, CD15+, y PAX5 +débil. Los linfocitos acompañantes con T (CD3+), con predominio de las formas CD4+ por sobre las CD8+.

Las células “L&H” del predominio linfocitario nodular son CD45+, CD20+, CD30- y CD15-.

LINFOMAS NO HODGKIN

La clasificación anatomopatológica de los linfomas B utiliza la clasificación de la OMS de 1999 con sus actualizaciones (la última es de 2017). Esta clasificación resulta de un abordaje integral de las neoplasias hematológicas, donde se valora el aporte de la clínica, la inmunohistoquímica, la citogenética y los estudios moleculares.

Para obtener óptimos resultados en los estudios complementarios, se requiere una óptima etapa preanalítica (fijación), la que debe ser realizada con formol buffer 10%.

Primero se efectúa un corte que se colorea con técnica HE, para luego realizar un panel inmunohistoquímico orientado según los hallazgos iniciales (linfoma de alto o bajo grado,).

El estudio inmunohistoquímico permite realizar el diagnóstico diferencial entre los diferentes patrones de hiperplasia reactivas (folicular, transformación progresiva de centros germinales, de la zona

marginal/manto, paracortical, sinusoidal) vs. linfomas centrogerminales y los linfomas de células pequeñas (linfoma de la zona marginal, linfoma del manto y linfoma de linfocitos B pequeños).

Inmunofenotipo de los linfomas B de bajo grado

<u>ENTIDAD</u>	<u>INMUNOFENOTIPO</u>
LLA-B/LINFOMA DE CELULAS B PRECURSORAS	TdT+, CD19+, CD10+/-, CD22+
LLC-B/LINFOMA LINFOCITICO DE CELULAS B PEQUEÑAS	CD20+, IgS+, Ig cito+, CD5+, CD10-, CD23+, CD43+, CICLINA D1-
LINFOMA DEL MANTO	IgS+, CD5+, CD10-, CD23-, CICLINA D1+, SOX11+
LINFOMA FOLICULAR	CD20+, IgS+, CD5-, CD10+, CD43-, CD23+, BCL2+, CICLINA D1-, BCL6+
LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL	IgS+, Ig cito+/-, CD5-, CD10-, BCL2+, CICLINA D1-

Inmunofenotipo de los linfomas B de alto grado

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más frecuente, constituyendo un 35% de todos los casos de linfoma No Hodgkin. Desde el punto de vista histopatológico se reconocen diversas variantes (NOS, centroblástico, inmunoblástico, anaplásico, rico en células T e histiocitos, plasmablástico, asociado a VEB).

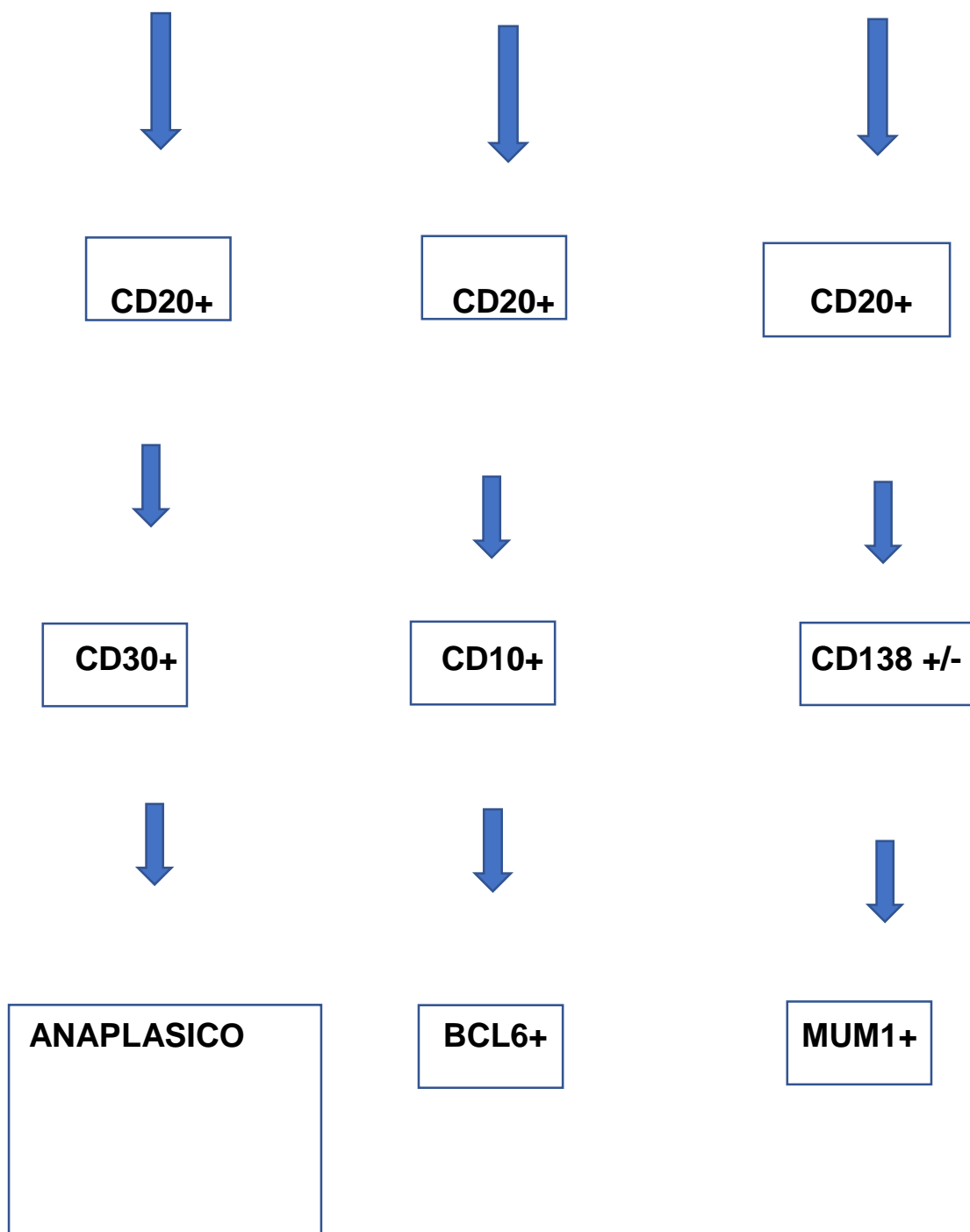
Expresan marcadores B (CD19, CD20, CD79a, PAX5). Los marcadores centrogerminales CD10 y BLC6 se expresan en el 40% y 60% de los casos respectivamente. Una proporción de casos expresa marcadores post-centrogerminal o asociados a células plasmáticas (CD38, VS38 y MUM1). El 50% expresa BCL2. Una minoría expresa CD30, usualmente en un patrón heterogéneo y el 10% expresa CD5. El índice de proliferación (Ki67) oscila entre el 40% y el 90%.

Para la diferenciación entre los inmunofenotipos centrogerminal y no centrogerminal (célula B activada) aplicamos el algoritmo de Hans.

Si se sospecha LDCGB pero el CD20 es negativo, se deben considerar varias posibilidades: terapia previa con rituximab, linfoma de células grandes B ALK +, linfoma plasmoblástico o plasmocitoma anaplásico. En estos casos se deben emplear otros marcadores de linaje B como PAX5 o CD79a.

ALGORITMO DE HANS

LINFOMA DE CELULAS GRANDES B



**(VARIANTE
MORFOLOGICA)**



NO CENTRO GERMINAL

CENTRO GERMINAL

Linfomas doble y triple HIT

Los linfomas doble HIT (LDH) son aquellos en los que el reordenamiento del cMYC se asocia al del gen BCL2 o BCL6. Cuando coexisten los tres reordenamientos de habla de linfomas triple HIT (LTH). Morfológicamente la mayoría se ubica dentro de los linfomas de morfología intermedia entre el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células grandes (32 a 78% según las series) y una minoría corresponde al linfoma difusor de células grandes B (LDCGB) (2-12%). Se incluyen dentro de la categoría denominada linfomas B de alto grado con BCL2/BCL6 y cMYC.

Se denominan linfomas doble expresores (LDE) a aquellos que en la IHQ sobreexpresan cMYC y BCL2 pudiendo o no tener reordenamiento en el FISH. El 80-90% de los linfomas doble hit son doble expresores, mientras que <20% de los doble expresores son doble hit.

El diagnóstico de LDH y LTH requiere de técnicas citogenéticas convencionales o de FISH. El c-MYC también puede detectarse mediante inmunohistoquímica. Se considera positivo una expresión nuclear intensa mayor al 40%.

Existe controversia acerca de en qué pacientes con diagnóstico de LDCGB debería investigarse los mencionados reordenamientos mediante técnica de FISH. Dado el alto costo de estas técnicas, se sugiere realizarlas en casos seleccionados en base a la presentación clínica y aspectos anatómo-patológicos.