

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

LINFOMA HODGKIN CLÁSICO RICO EN LINFOCITOS, LINFOMA HODGKIN NODULAR
DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO Y LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES RICO EN CÉLULAS
T E HISTIOCITOS: COMPARACIÓN ENTRE TRES ENTIDADES RELACIONADAS

Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica
para optar por el grado y título de Especialidad en Anatomía Patológica.

JUAN JOSÉ SÁNCHEZ RAMÍREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio Brenes, Costa Rica

2021

Dedicatoria

Al Dr. Rudolf Ludwig Carl Virchow (1821-1902), padre de la Patología moderna,
responsable de acuñar los términos linfoma y leucemia.

A los Dres. Thomas Hodgkin (1798-1862) y Samuel Wilks (1824-1911), primeros en
reportar casos de linfoma Hodgkin.

A los Dres. Carl Sternberg (1872-1935) y Dorothy Reed (1874-1964), primeros en
describir la morfología de las células de Reed-Sternberg.

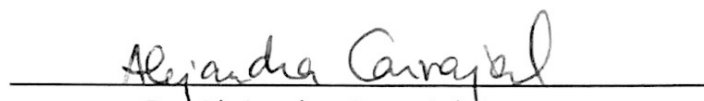
Agradecimientos

Agradezco a mi familia, en especial a mis padres, el Dr. Juan Carlos Sánchez Arguedas y la Dra. Patricia Ramírez Ugalde, por haber servido como fuente de inspiración a lo largo de mi vida, por haberme enseñado siempre el mejor camino a seguir y por su apoyo incondicional a lo largo mi carrera profesional.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica / Doctorado Académico en Anatomía Patológica.”



Dr. José Luis Quirós Alpizar
Profesor/ Tutor de revisión bibliográfica



Dr. Alejandra Carvajal Cuenca
Lector de revisión bibliográfica



Dra. Eva Moreno
Coordinadora del Programa de Posgrado de la Especialidad en Anatomía Patológica



Juan José Sánchez Ramírez
Sustentante

Tabla de Contenidos

<i>Dedicatoria</i>	<i>ii</i>
<i>Agradecimientos</i>	<i>iii</i>
<i>Tabla de Contenidos</i>	<i>iv</i>
<i>Objetivos Generales</i>	<i>vi</i>
<i>Objetivos Específicos</i>	<i>vii</i>
<i>Lista de Tablas</i>	<i>viii</i>
<i>Lista de Figuras</i>	<i>ix</i>
<i>Lista de Abreviaturas</i>	<i>xi</i>
<i>Capítulo I: Introducción</i>	<i>1</i>
<i>Capítulo II: Marco Teórico</i>	<i>4</i>
<i>Definiciones</i>	<i>5</i>
Linfoma Hodgkin Clásico	<i>5</i>
Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos	<i>7</i>
Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico	<i>8</i>
Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos	<i>9</i>
<i>Contexto Histórico</i>	<i>10</i>
<i>Epidemiología</i>	<i>14</i>
Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos	<i>14</i>
Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico	<i>14</i>
Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos	<i>15</i>
<i>Hallazgos Clínicos</i>	<i>16</i>
Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos	<i>16</i>

Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico.....	16
Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos.....	16
Morfología	18
Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos.....	18
Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico.....	19
Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos.....	23
Inmunofenotipo	25
Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos.....	25
Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico.....	26
Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos.....	28
Hallazgos Genéticos y Moleculares.....	30
Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos.....	30
Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico.....	30
Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos.....	31
Curso Clínico	32
Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos.....	32
Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico.....	32
Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos.....	33
Cohorte Nacional	34
Capítulo III: Conclusiones	35
Referencias	37

Objetivos Generales

Analizar y comparar las similitudes y diferencias clínicopatológicas entre el linfoma Hodgkin clásico rico en linfocitos (LHCRL), linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico (LHNPL) y el linfoma de células B grandes rico en células T e histiocitos (LCBGRTH).

Objetivos Específicos

- Examinar la evolución en la nomenclatura de estas tres entidades a través del tiempo.
- Comparar las características histológicas de estas tres entidades, incluyendo arquitectura del ganglio linfático, morfología de las células neoplásicas y morfología de las células inflamatorias acompañantes.
- Contrastar las características inmunofenotípicas de estas tres entidades, tanto de las células neoplásicas como de las células inflamatorias acompañantes.
- Determinar los hallazgos genéticos y moleculares propios de cada una de estas entidades.
- Establecer similitudes y diferencias clínicas, etiológicas y epidemiológicas entre estas entidades, enfatizando pronóstico y tratamientos.
- Justificar la importancia del diagnóstico preciso de estas entidades a través de diferencias fundamentales en el pronóstico y tratamiento de los pacientes.
- Investigar las características de una cohorte nacional y compararlas a la literatura existente.

Lista de Tablas

Tabla 1. Esquema simplificado de la clasificación de los linfomas Hodgkin y no Hodgkin.	2
Tabla 2. Evolución de la clasificación del linfoma Hodgkin a través de los años. ¹²	7
Tabla 3. Tabla comparativa sobre la morfología e inmunofenotipo entre el linfoma Hodgkin clásico (LHC), LH nodular de predominio linfocítico y LCBG rico en células T e histiocitos. ⁸	24
Tabla 4. Diagnósticos diferenciales del LCBG rico en células T e histiocitos. ⁸	29

Lista de Figuras

Figura 1. Célula Reed-Sternberg clásica en un paciente con LHC rico en linfocitos. ⁸ ...	5
Figura 2. Rosetas de células T rodeando células HRS en un paciente con LHC rico en linfocitos. ⁷	6
Figura 3. Células LP en un paciente con LH nodular de predominio linfocítico. ⁸	9
Figura 4. Posible representación esquemática de un espectro de enfermedad que relaciona el LH nodular de predominio linfocítico con el LCBG rico en células T e histiocitos.	9
Figura 5. Ilustración original de la publicación original por Sir Robert Carswell. ¹⁴	10
Figura 6. Ilustración original de células RS por Dorothy Reed. ¹³	12
Figura 7. Avances en la clasificación de las neoplasias linfoides. ⁸	13
Figura 8. Morfología del LHC rico en linfocitos. (A) Células HRS que rodean los folículos reactivos. (B) Célula HRS en un fondo de linfocitos pequeños reactivos. ⁷ ..	18
Figura 9. Morfología del LH nodular de predominio linfocítico. (A) Arquitectura nodular. (B) Células LP en un fondo de linfocitos pequeños reactivos. ⁷	20
Figura 10. Representación esquemática de los patrones de LH nodular de predominio linfocítico según Fan et al. Patrón A (“clásico”): nodular rico en células B. Patrón B: serpiginoso/interconectado. Patrón C: células LP extranodales prominentes. Patrón D: nodular rico en células T. Patrón E: difuso (similar a un LCBGRTH). Patrón F: difuso apolillado rico en células B. ⁹	21
Figura 11. Transformación progresiva de centros germinales.	22
Figura 12. Morfología de un LCBG rico en células T e histiocitos que involucra bazo. (A) Infiltrado nodular con abundantes histiocitos epitelioides y una célula neoplásica de aspecto centroblástico (flecha). ⁹	23

Figura 13. Inmunofenotipo del LHC rico en linfocitos. (C) Rosetas de células T helper foliculares PD1+ alrededor de las células HRS. (D) Célula HRS con expresión fuerte de CD30. ⁷	25
Figura 14. Inmunofenotipo del LH nodular de predominio linfocítico. (C) Rosetas de células T helper foliculares PD1+ alrededor de las células LP. (D) Células LP con expresión fuerte de OCT2. ⁷	27
Figura 15. Inmunofenotipo del un LCBG rico en células T e histiocitos en bazo. (B) Células HRS con expresión fuerte de CD79a. ⁸	28

Lista de Abreviaturas

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina
BCL: linfoma de célula B
BOB: factor de unión a Oct
CD: clúster de diferenciación
EH: Enfermedad de Hodgkin
EMA: antígeno de membrana epitelial
HRS: Hodgkin y Reed-Sternberg
IFN: interferón
IHQ: inmunohistoquímica(s)
IL: interleucina
IPI: International Prognostic Index
LCBG: linfoma de células B grandes
LDCBG: linfoma(s) difuso(s) de células B grandes
LH: linfoma(s) Hodgkin
LHC: linfoma Hodgkin clásico
LHNPL: linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico
LNH: linfoma(s) no Hodgkin
LMP: proteína de latencia de membrana del virus Epstein-Barr
LP: linfocito predominante
LSP: proteína específica de linfocitos
NGS: secuenciación de nueva generación
NOS: sin otra especificación
OCT: factor de transcripción octamérico
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAX: familia de factores de transcripción Paired Box

PD: proteína programada de muerte celular

PD-L: ligando de proteína programada de muerte celular

PU: sitio de integración proviral del virus formador de foco esplénico

REAL: Revised European American Lymphoma

RS: Reed-Sternberg

TGF: factor de crecimiento tumoral

TNF: factor de necrosis tumoral

TPCG: transformación progresiva de centros germinales

Capítulo I: Introducción

La Hematopatología es una disciplina considerablemente nueva. Aunque la Patología puede trazar sus raíces a la Medicina Egipcia del siglo 17 A.C.¹, la Hematopatología tiene su inicio en 1832, cuando el Dr. Thomas Hodgkin reportó 7 casos de autopsia de pacientes con “glándulas absorbentes y bazo con nódulos cartilaginosos”.² A partir de este momento, la disciplina ha atravesado eras morfológicas, inmunológicas y genéticas, hasta lograr alcanzar la actual era molecular.³ En los últimos 50 años, hemos presenciado un crecimiento explosivo en nuestro entendimiento sobre las células linfoides tanto normales como neoplásicas.⁴ Paralelamente, han avanzado los esquemas de clasificación de las neoplasias hematolinfoides, los cuales han adoptado un enfoque multiparamétrico de utilidad clínica, altamente reproducible.⁵

Tradicionalmente, los linfomas se han dividido en linfomas Hodgkin (LH) (correspondientes al 10% de todos los linfomas) y linfomas no Hodgkin (LNH) (ver Tabla 1).⁶ El LH se caracteriza por ser una neoplasia, casi siempre nodal, compuesta por células displásicas mononucleares y multinucleadas (células de Hodgkin y células Reed-Sternberg [RS]) rodeadas por un infiltrado inflamatorio mixto de células maduras no neoplásicas.⁵ Por otro lado, los LNH representan un amplio espectro de malignidades que varían desde enfermedades clínicamente indolentes hasta tumores altamente agresivos.⁶

Basado en la morfología e inmunofenotipo de las células neoplásicas e infiltrado celular acompañante, el LH se subdivide en LH nodular de predominio linfocítico (LHNPL) y LH clásico (LHC) (ver Tabla 1).⁷ El LH clásico se subdivide a su vez en los siguientes subtipos: escleritis nodular (EN), celularidad mixta (CM), rico en linfocitos

(RL) y depleción linfocítica (DL) (ver Tabla 1).⁸ El subtipo rico en linfocitos se distingue por tener células Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) distribuidas al azar en un fondo nodular o, infrecuentemente, difuso compuesto de linfocitos pequeños, en ausencia de neutrófilos y eosinófilos.⁵ Pacientes con LHC rico en linfocitos pueden tener presentaciones clínicas y hallazgos morfológicos que se traslapan con los de un paciente con LH nodular de predominio linfocítico.⁷

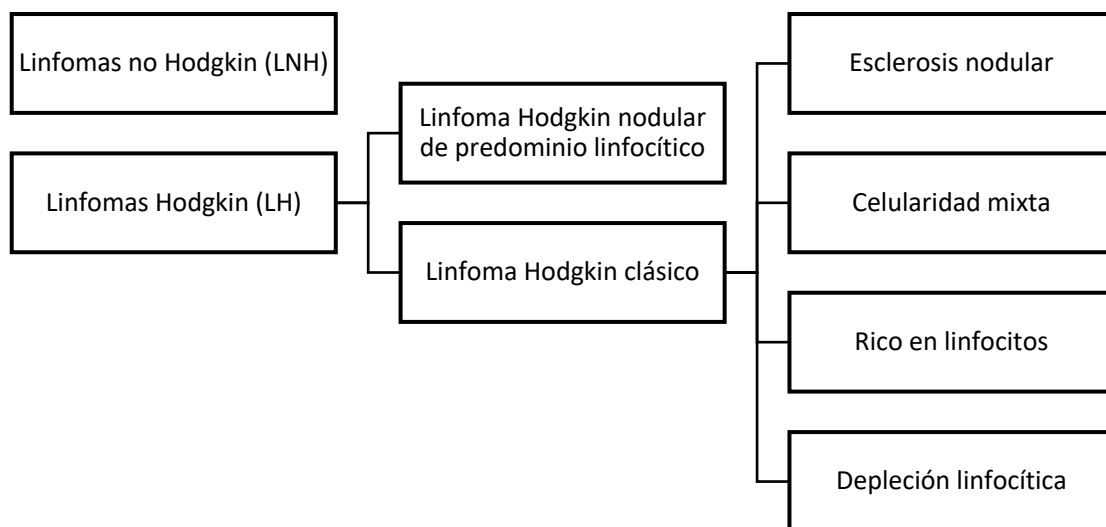


Tabla 1. Esquema simplificado de la clasificación de los linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

El LH nodular de predominio linfocítico es un subtipo inusual de LH que suele afectar adultos jóvenes y se presenta con enfermedad localizada y un curso clínico indolente en la mayoría de los casos.⁹ En el pasado, alrededor del 30% de los casos inicialmente diagnosticados como un LH nodular de predominio linfocítico demostraron ser un LHC rico en linfocitos.²² Es importante distinguir entre el LHNPL y el LHC rico en linfocitos porque, pese a algunas similitudes morfológicas, difieren en su patogénesis molecular, inmunofenotipo, pronóstico y terapia.⁷

Algunos casos de LH nodular de predominio linfocítico presentan hallazgos histopatológicos indistinguibles de un LCBG rico en células T e histiocitos.⁹ Aunque se considera un LNH agresivo de células B, el LCBG rico en células T e histiocitos muestra muchas similitudes con el LH nodular de predominio linfocítico, lo cual indica una estrecha relación con respecto a su patogénesis.⁵ Ambas entidades derivan de células B centrogerminales, muestran hipermutación somática y se parecen entre sí en términos de expresión génica de las células tumorales, desequilibrios genómicos y patrones de mutación.⁹

El presente trabajo pretende analizar, comparar y contrastar estas entidades con la intención de brindar recomendaciones para su diagnóstico adecuado. Pese a sus similitudes, estas enfermedades son entidades distintas con pronósticos y terapias marcadamente diferentes, un escenario el cual recalca la labor indispensable del médico patólogo en el abordaje multidisciplinario de estos pacientes.

Capítulo II: Marco Teórico

A diferencia de la mayoría de los otros linfomas, donde las células neoplásicas conforman la población mayoritaria de las células tumorales, en el linfoma Hodgkin (LH), tanto LH clásico como LH nodular de predominio linfocítico (LHNPL), las células malignas representan menos del 10% de la carga tumoral, estando el tumor constituido principalmente por un infiltrado mixto de células inflamatorias reactivas.⁷ El linfoma de células B grandes rico en células T e histiocitos (LCBGRTH) comparte esta misma característica, en la cual, a diferencia de otros linfomas difusos de células B grandes (LDCBG), las células malignas no forman sábanas ni agregados.¹⁰ Una posible explicación consiste en que el LHNPL y el LCBGRTH representen dos extremos de una misma enfermedad o una transformación de un LHNPL a un linfoma de alto grado.⁸

A continuación, definiremos de forma precisa estas tres entidades, haciendo énfasis en las diferencias morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y moleculares que las caracterizan (tanto la población de células neoplásicas como la población de células acompañantes), así como de las diferencias a nivel clínico, epidemiológico, pronóstico y de tratamiento.

Definiciones

Linfoma Hodgkin Clásico

El LH es una neoplasia linfoide, generalmente nodal, compuesta por células displásicas mononucleares y multinucleadas (células de Hodgkin y células RS) rodeadas por un infiltrado inflamatorio mixto de células no neoplásicas (ver Figura 1).⁵ Las células neoplásicas muchas veces se encuentran rodeadas por células T de manera similar a una roseta (ver Figura 2).⁸ Basado en la morfología y el inmunofenotipo de las células neoplásicas e infiltrado celular acompañante, se reconocen dos tipos de LH: LH nodular de predominio linfocítico y LH clásico.⁷

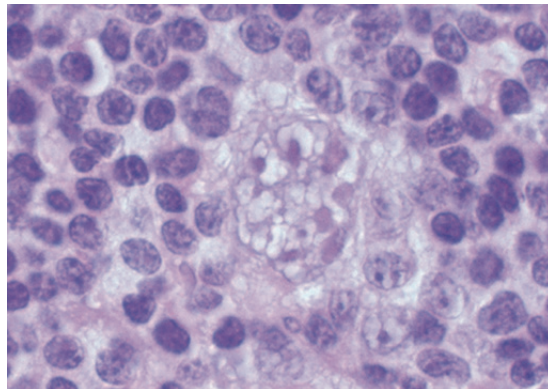


Figura 1. Célula Reed-Sternberg clásica en un paciente con LHC rico en linfocitos.⁸

El LH clásico es una enfermedad linfoproliferativa clonal, maligna, que se origina de células B centrogerminales.⁵ A diferencia de la mayoría de otros linfomas, las células malignas representan únicamente una minoría (0,1% al 2%) de la población celular total de los tejidos involucrados.⁸ La mayor parte de la carga tumoral está compuesta por un infiltrado inflamatorio mixto reactivo de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas.⁵ Este microambiente tumoral se origina a partir de la

secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias por parte de las células Hodgkin Reed-Sternberg (HRS), incluyendo la producción de TNF-alfa, TGF-beta, IFN-gamma, IL-2, IL-5, IL-10 y eotaxina, entre otros.⁸ De estos mediadores, la IL-5 y eotaxina son los principales responsables de la característica infiltración tumoral por eosinófilos.⁸

El diagnóstico histopatológico del LH clásico (LHC) está basado en la identificación de células RS en un fondo inflamatorio apropiado y, aunque en principio varios casos podrían diagnosticarse únicamente con hallazgos morfológicos, los criterios diagnósticos actuales incluyen el inmunofenotipo característico de la población de células neoplásicas.⁸ Las células HRS y sus variantes expresan los antígenos CD30 y CD15 en la mayoría de los casos, carecen de expresión del antígeno leucocitario común CD45 y muestran expresión inconsistente y heterogénea para la mayoría de los antígenos de células B (CD20, CD79a, PAX5).⁵

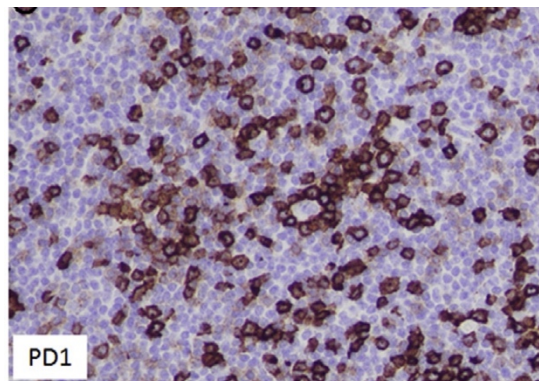


Figura 2. Rosetas de células T rodeando células HRS en un paciente con LHC rico en linfocitos.⁷

Con base en las características del infiltrado inflamatorio acompañante y, hasta cierto grado, la morfología de las células HRS, se han descrito cuatro subtipos de LHC: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocítica (ver Tabla 1).⁵ A diferencia de los linfomas no Hodgkin (LNH), la clasificación de los LH ha

permanecido relativamente estable desde la clasificación de Lukes y Butler/Rye de hace más de 30 años (ver Tabla 2).⁸ En un inicio, la clasificación de Jackson y Parker de 1944 subdividió a los LH en tres grupos: paraganulomas, granulomas y sarcomas.¹⁸ Los paraganulomas tenían un curso clínico menos agresivo en comparación a los granulomas y sarcomas.⁴ En la clasificación de Lukes y Butler/Rye de 1966, los paraganulomas se agruparon bajo el término de LH predominio linfocítico.¹² La cuarta edición de la clasificación de la OMS del 2008 definió al LH nodular de predominio linfocítico como una nueva entidad y lo separó del LHC rico en linfocitos (y de los LH clásicos en general) debido a diferencias claras y consistentes a nivel histológico, epidemiológico, inmunológico y genético.⁸

Table 1. Classifications of Hodgkin lymphoma over years.

JACKSON and PARKER 1944	LUKES AND BUTLER 1966	RYE 1966	REAL 1994 WHO 2001 2008	
Paraganuloma	L and H*			
	a. Nodular	Lymphocytic predominance	Nodular lymphocyte predominant	} Classic HL
	b. Diffuse		Lymphocyte-rich	
Granuloma	Nodular sclerosis	Nodular sclerosis	Nodular sclerosis	
	Mixed	Mixed cellularity	Mixed cellularity	
	Diffuse fibrosis	Lymphocytic depletion	Lymphocyte depleted	
Sarcoma	Reticular		Lymphocyte depleted	

L and H, lymphocytic and/or histiocytic; REAL, Revised European-American Lymphoma; WHO, World Health Organization; HL, Hodgkin lymphoma

Tabla 2. Evolución de la clasificación del linfoma Hodgkin a través de los años.¹²

Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos

Como consecuencia de los cambios en la clasificación de los LH a través del tiempo, el LHC rico en linfocitos es el subtipo de LH clásico más recientemente definido.⁸ Se

caracteriza por la presencia de células HRS en un fondo de linfocitos pequeños, en ausencia de neutrófilos y eosinófilos.⁵ Sin embargo, todavía no está claro si verdaderamente representa un subtipo distinto de LH clásico o si, en algunos casos, representa una fase temprana de un LHC celularidad mixta o LHC esclerosis nodular.⁸

Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico

El LH nodular de predominio linfocítico es un subtipo inusual de LH que suele afectar adultos jóvenes y se presenta con enfermedad localizada y un curso clínico indolente en la mayoría de los casos.⁹ Se caracteriza por una proliferación nodular con una minoría de células grandes centroblasticas con núcleos multilobulados, mejor conocidas como células “en palomita de maíz” o LP (antiguamente llamadas variantes de células RS linfocíticas y/o histiocíticas), y una mayoría de linfocitos reactivos e histiocitos (ver Figura 3).⁵ Habitualmente, las células LP están rodeadas por células T PD1+.⁸ En casos típicos, las células LP se encuentran dentro de grandes nódulos de células B e histiocitos no neoplásicos asociados a una extensa red dendrítica folicular.⁵ En casos variantes, las células LP pueden crecer en una distribución extrafolicular y asociarse con un fondo difuso de células T.⁹ Los casos variantes de LH nodular de predominio linfocítico con patrón de crecimiento totalmente difuso son, en esencia, indistinguibles de un LCBG rico en células T e histiocitos.⁵

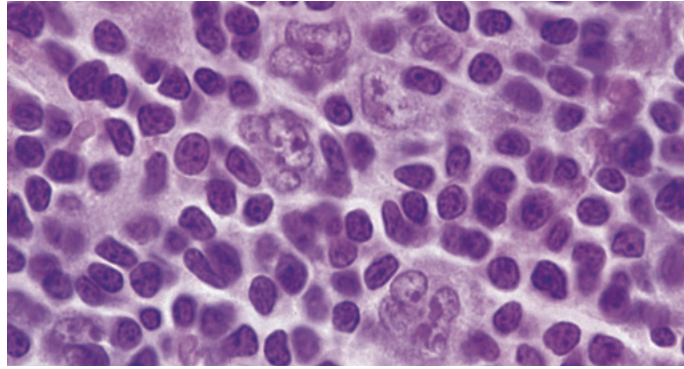


Figura 3. Células LP en un paciente con LH nodular de predominio linfocítico.⁸

Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos

El LCBG rico en células T e histiocitos es un subtipo de LNH, variante del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), asociado con un componente prominente de linfocitos T reactivos y, por lo general, histiocitos.⁸ Se desconoce si representa una entidad clinicopatológica distintiva o si es meramente una variante morfológica del LDCBG.⁵ Estudios genéticos han demostrado similitudes con el LH nodular de predominio linfocítico y es altamente probable que formen parte de un mismo espectro de enfermedad con comportamientos clínicos diferentes (ver Figura 4).⁹

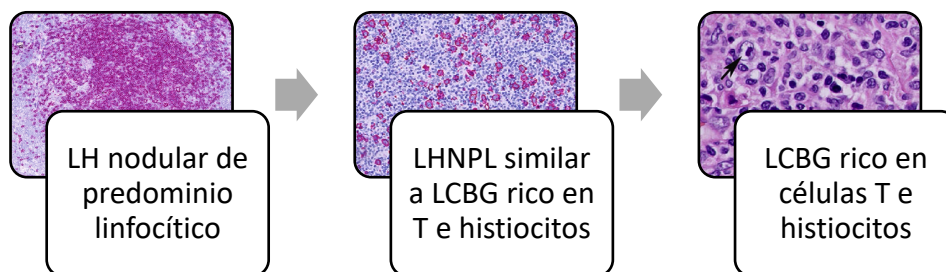


Figura 4. Posible representación esquemática de un espectro de enfermedad que relaciona el LH nodular de predominio linfocítico con el LCBG rico en células T e histiocitos.

Contexto Histórico

La primera descripción de un LH se atribuye al médico y fisiólogo Marcello Malpighi en su publicación de 1.666 titulada “De viscerum structura exercitatio anatomica”, donde describe el caso de una paciente femenina de 18 años con nódulos esplénicos prominentes.¹³ Mucho tiempo después, en 1832, el Dr. Thomas Hodgkin presentó un reporte de 7 casos de autopsia a la Sociedad Médica y Quirúrgica de Londres titulado “On Some Morbid Appearances of the Absorbant Glands and the Spleen”.² Uno de los reportes, titulado “Cancer Cerebriformis of the Lymphatic Glands and of the Spleen”, fue escrito por el médico Sir Robert Carswell, quien había recibido entrenamiento como artista y pintó 5 ilustraciones a color para acompañar su reporte (ver Figura 5).¹⁴

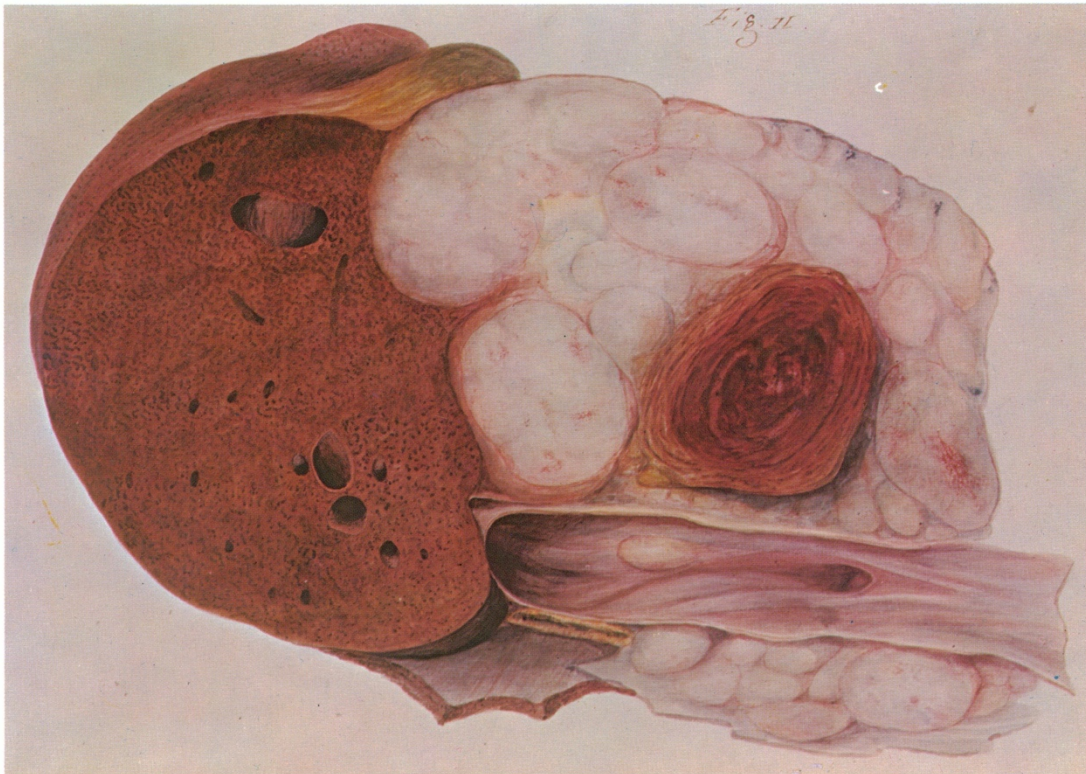


Figura 5. Ilustración original de la publicación original por Sir Robert Carswell.¹⁴

Las observaciones del Dr. Hodgkin pasaron desapercibidas por más de 2 décadas hasta que, en 1856, el Dr. Samuel Wilks redescubrió los casos y realizó una descripción más detallada de la enfermedad, introduciendo el epónimo de enfermedad de Hodgkin.¹⁵ Casi un siglo después, el Dr. Herbert Fox corroboró el diagnóstico en al menos 3 de los casos a través de la examinación microscópica.¹⁶ En 1999, el Dr. Poston realizó tinciones IHQ a los bloques examinados por el Dr. Fox, donde se identificaron células RS con positividad para Leu-M1 (CD15).¹⁷

En 1872 y 1878, Langhan y Greenfield describieron, de manera independiente, células gigantes características en pacientes con enfermedad de Hodgkin (EH).¹³ Sin embargo, no fue sino hasta 1898 y 1902, con el método de la tinción de Ehrlich, que Carl Sternberg y Dorothy Reed ilustraron detalladamente las células que ahora llevan sus nombres (ver Figura 6).¹⁵ Sternberg pensaba que la EH era un proceso inflamatorio, relacionado con la tuberculosis, pero Reed no estaba de acuerdo. Entre sus observaciones, destacaban la salud excelente de los pacientes antes de la aparición de la enfermedad, el pico temprano de enfermedad en niños y adultos jóvenes y la característica adenopatía cervical progresiva e indolora de los pacientes, la cual no estaba asociada a un cuadro leucémico.¹²

La primera clasificación histológica de la enfermedad de Hodgkin en ser aceptada abiertamente fue la subdivisión en paraganulomas, granulomas y sarcomas por Jackson y Parker en 1947.¹⁸ Los paraganulomas abarcaban casos con pocas células atípicas y un curso clínico indolente, los granulomas englobaban casos con apariencia y progresión habituales, y los sarcomas incluían aquellos casos con citología extraña y comportamiento clínico agresivo.¹³

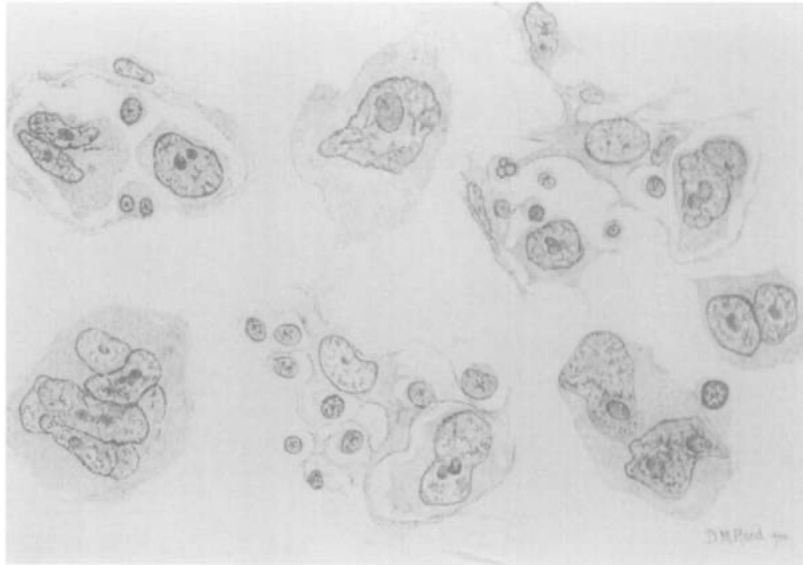


Figura 6. Ilustración original de células RS por Dorothy Reed.¹³

La clasificación inicial de Lukes y Butler de 1966 categorizaba la enfermedad de Hodgkin en 6 grupos distintos: linfocítico y/o histiocítico nodular, linfocítico y/o histiocítico difuso, esclerosis nodular, mixto, fibrosis difusa y reticular.¹³ Una conferencia celebrada en Rye, Nueva York, en 1966 simplificó el esquema de Lukes y Butler en una clasificación de cuatro categorías: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica.¹⁵

En 1994, la clasificación de Lukes y Butler/Rye fue suplantada por la clasificación REAL, la cual cambió el nombre de enfermedad de Hodgkin a linfoma de Hodgkin y separó al LH nodular de predominio linfocítico (LHNPL) del LH clásico.¹⁵ La cuarta edición de la clasificación de la OMS del 2008 definió al LHNPL como una nueva entidad debido a diferencias claras y consistentes a nivel histológico, epidemiológico, inmunológico y genético.⁸ La revisión de la cuarta edición de la clasificación de la OMS del 2016 introdujo el término de transformación tipo LCBG rico en células T e histiocitos y,

asimismo, reconoció las similitudes entre el LHC rico en linfocitos y el LH nodular de predominio linfocítico.⁵

En cuanto a la clasificación de los linfomas no Hodgkin, los avances tecnológicos que identificaron la heterogeneidad de las células linfoides en las décadas de 1960 y 1970 precipitaron una oleada de nuevos sistemas de clasificación que relacionaban las neoplasias linfoides con las células normales del sistema inmunológico (ver Figura 3).⁴ Las mejoras en el tratamiento y la evaluación clínica facilitaron el reconocimiento de las correlaciones e hicieron que la clasificación precisa fuera esencial para el manejo del paciente.⁸

Las clasificaciones REAL y de la OMS enfatizaron el reconocimiento de entidades patológicas a través de la integración de datos morfológicos, inmunofenotípicos, moleculares y clínicos.⁴ La introducción de la metodología NGS en la última década ha facilitado el descubrimiento de aberraciones genéticas en especímenes clínicos.⁸ Este enfoque multiparamétrico proporciona criterios objetivos para el diagnóstico de las neoplasias linfoides, lo cual facilita su reproducibilidad y consenso.⁵

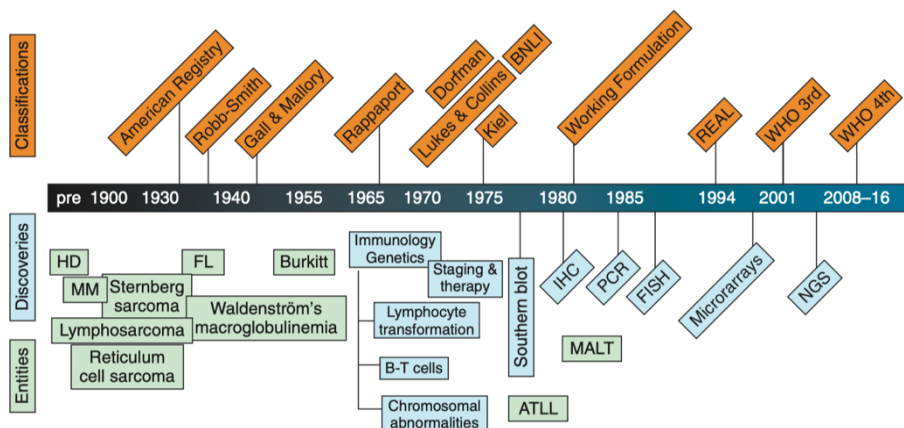


Figura 7. Avances en la clasificación de las neoplasias linfoides.⁸

Epidemiología

Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos

Globalmente, los linfomas Hodgkin (LH) corresponden aproximadamente al 10% de todos los linfomas.⁶ No obstante, existen diferencias geográficas marcadas entre los países occidentales (hasta un 15% a 20% de todos los linfomas) y los países asiáticos, tales como Taiwán, Japón y China (menos del 10% de los linfomas).⁷

Aproximadamente, el 90% de todos los LH son del tipo clásico y solamente el 10% corresponden a un LH nodular de predominio linfocítico (LHNPL).⁷ El LHC rico en linfocitos abarca aproximadamente el 5% de los LH clásicos, con una frecuencia ligeramente menor a la del LHNPL.⁸ La edad media es similar a la del LHNPL (30 a 50 años de edad), significativamente más alta en comparación con otros subtipos de LH clásicos.⁵ Al igual que con el LHNPL, existe un predominio masculino con una relación hombre-mujer de 2:1.⁵

Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico

El LH nodular de predominio linfocítico corresponde del 3% al 8% de los LH en países occidentales.⁸ De manera similar al LHC rico en linfocitos, los pacientes con LHNPL son mayoritariamente masculinos (relación hombre-mujer de 2,4:1)⁸ con una edad media de 30 a 50 años.⁵ Se han reportado casos familiares de LHNPL.¹⁹

Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos

El LCBG rico en células T e histiocitos es un linfoma no Hodgkin poco común que corresponde a menos del 10% de todos los casos de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG).⁵ La edad media es de 49 a 57 años de edad, con un rango de edad entre los 9 y 92 años y un marcado predominio masculino, con una relación hombre-mujer de casi 3:1.¹⁰

Hallazgos Clínicos

Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos

El LHC rico en linfocitos típicamente involucra ganglios linfáticos periféricos.⁵ La afección mediastínica y la enfermedad abultada son infrecuentes.⁸ La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad en estadio temprano (estadios I o II), sin síntomas B acompañantes.⁵ Los hallazgos clínicos son similares a los del LHNPL, con la excepción de que las recurrencias son menos comunes.⁸

Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico

El LH nodular de predominio linfocítico (LHNPL) suele involucrar ganglios linfáticos cervicales, axilares o inguinales.⁸ A diferencia del LH clásico, puede haber afección de ganglios linfáticos mesentéricos.⁵ La afección mediastínica es rara.⁵ Pacientes con enfermedad avanzada pueden tener afección del bazo y de la médula ósea.⁸

La mayoría de los pacientes con LHNPL se presentan con linfadenopatía periférica localizada (estadios I o II), sin síntomas B acompañantes.⁵ Aproximadamente el 20% de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada (estadios III o IV).⁸

Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos

El LCBGRTH afecta principalmente ganglios linfáticos, pero frecuentemente hay afección de hígado, bazo y médula ósea al momento del diagnóstico.⁵ Los pacientes suelen presentarse con fiebre, malestar general, esplenomegalia y/o hepatomegalia.⁸

Alrededor de la mitad de los casos tienen estadio avanzado (estadio III o IV) al momento del diagnóstico, con un puntaje IPI de riesgo intermedio o riesgo alto.⁵

Morfología

Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos

Se reconocen dos patrones de crecimiento del LHC rico en linfocitos (LHCRL): una variante nodular (común) y una variante difusa (rara).²² Los nódulos de la variante nodular engloban la mayoría del tejido involucrado.⁸ Están compuestos por linfocitos de pequeño tamaño (células B positivas para IgM e IgD, típico de los linfocitos de la zona del manto) y pueden contener centros germinales, usualmente de localización excéntrica, los cuales en ocasiones recuerdan a la enfermedad de Castleman.⁵ A diferencia del LHNPL, la transformación progresiva de centros germinales no es un hallazgo del LHC rico en linfocitos.⁸

Las células HRS del LHCRL se encuentran casi siempre dentro de los nódulos, consistentemente por fuera de los centros germinales (ver Figura 8).⁵ Algunas de las células HRS pueden asemejarse a las a células LP del LHNPL.⁸ Por lo tanto, la valoración IHQ de estas células es esencial para distinguir entre estas dos entidades.⁸

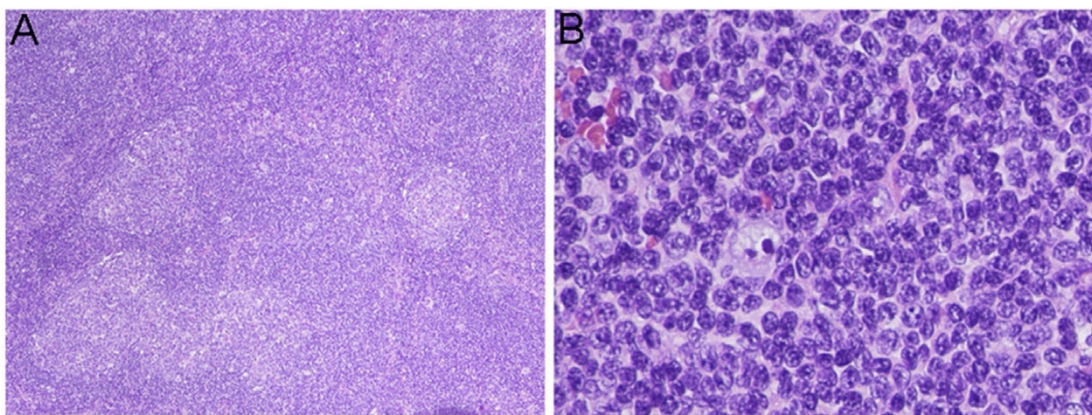


Figura 8. Morfología del LHC rico en linfocitos. (A) Células HRS que rodean los folículos reactivos. (B) Célula HRS en un fondo de linfocitos pequeños reactivos.⁷

Tanto eosinófilos como neutrófilos suelen estar ausentes en la variante nodular del LHC rico en linfocitos.⁵ De estar presentes, suelen ser escasos y se encuentran en las zonas interfoliculares.⁵ En ocasiones raras, nódulos típicos de un LHC rico en linfocitos pueden estar rodeados por bandas fibrosas.⁸ Estos casos es mejor clasificarlos como LHC esclerosis nodular.⁸ Biopsias subsecuentes pueden mostrar un LHC esclerosis nodular, sugiriendo una posible relación entre estas dos entidades.⁸ También se ha reportado la coexistencia de un LHC rico en linfocitos con un LHC celularidad mixta, pero dicha asociación es infrecuente.⁸

La variante difusa se caracteriza por tener un patrón de crecimiento interfolicular o difuso con un fondo de linfocitos pequeños compuesto principalmente de células T (en contraste con la variante nodular).⁵

Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico

En el LH nodular de predominio linfocítico, la arquitectura ganglionar está remplazada por un infiltrado nodular, nodular y difuso, o predominantemente difuso de linfocitos pequeños, histiocitos, histiocitos epitelioides y células LP (ver Figura 9).⁵ Las células LP son grandes y usualmente tienen un núcleo grande y escaso citoplasma.⁸ Han sido denominadas células “en palomita de maíz” debido a la apariencia de sus núcleos, los cuales suelen tener plegamientos o ser multilobulados.⁵ Los nucléolos son múltiples, basofílicos y más pequeños que los de las células HRS.⁵ Sin embargo, algunas células LP pueden asemejar células HRS.⁸

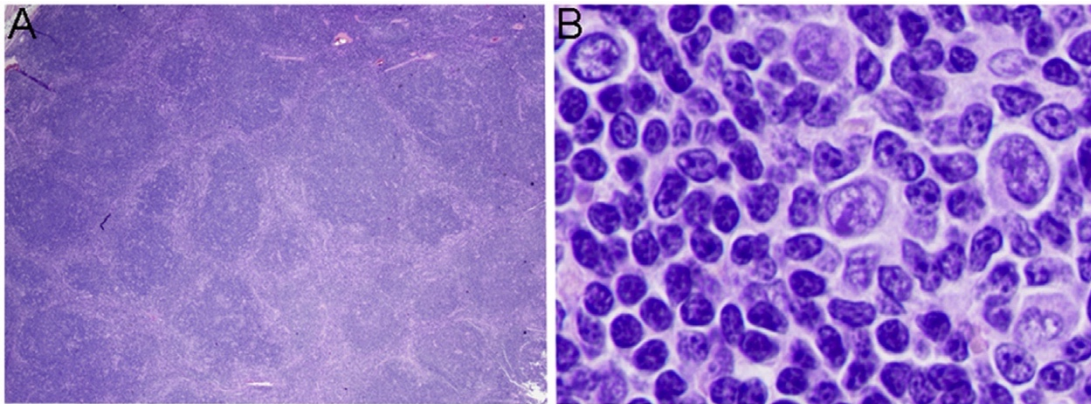


Figura 9. Morfología del LH nodular de predominio linfocítico. (A) Arquitectura nodular. (B) Células LP en un fondo de linfocitos pequeños reactivos.⁷

Según la investigación realizada por Fan et al., se reconocen 6 patrones inmunarquitecturales de LH nodular de predominio linfocítico (ver Figura 10)²¹: patrón A (“clásico”), nodular rico en células B; patrón B, serpiginoso/interconectado; patrón C, con células LP extranodales prominentes; patrón D, nodular rico en células T; patrón E, difuso (similar a un LCBG rico en células T e histiocitos); y patrón F, difuso apolillado rico en células B.²¹ Los patrones A y B son típicos mientras que los patrones C, D, E y F corresponden a variantes histológicas del LH nodular de predominio linfocítico.⁹ Los patrones A, B, C y F (patrones nodulares) se distinguen, a su vez, por tener grandes redes esféricas de células dendríticas foliculares.⁵ Debido a implicaciones pronósticas, es recomendable incluir el patrón inmunarquitectural en el reporte final.⁵

La población predominante en los nódulos son linfocitos pequeños.⁸ La presencia de histiocitos y células LP da a lugar a una apariencia “apolillada” (en particular, el patrón F según Fan et al.).⁵ En algunos casos, la presencia de histiocitos epitelioides puede ser muy llamativa, lo cual dio origen al término original de LH de tipo linfohistiocítico.⁵ No es común observar remanentes de centros germinales dentro de los nódulos.⁸ Este hallazgo es más frecuente en el LHC rico en linfocitos.⁸

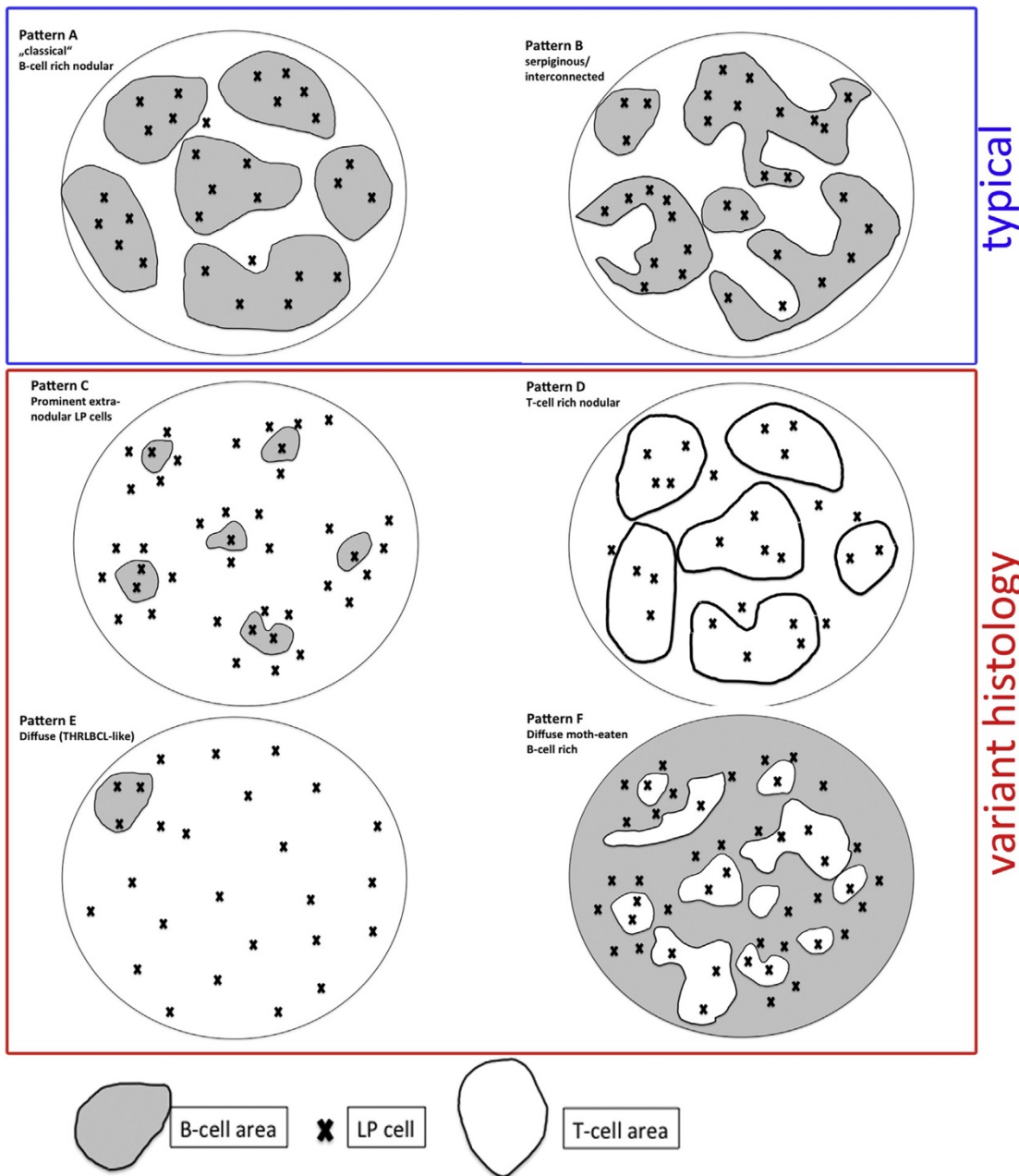


Figura 10. Representación esquemática de los patrones de LH nodular de predominio linfocítico según Fan et al. Patrón A (“clásico”): nodular rico en células B. Patrón B: serpiginoso/interconectado. Patrón C: células LP extranodales prominentes. Patrón D: nodular rico en células T. Patrón E: difuso (similar a un LCBGRTH). Patrón F: difuso apolillado rico en células B.⁹

El hallazgo de células LP extranodales prominentes se asocia con un mayor riesgo de desarrollar un patrón difuso, con la eventual pérdida de las redes dendríticas foliculares de forma similar a un LCBG rico en células T.⁹ Esta progresión es más frecuente en casos recurrentes.⁹ En aquellos casos con arquitectura completamente difusa, la distinción IHQ de las células LP en asociación con células B dentro de remanentes de estructuras foliculares es suficiente para descartar el diagnóstico de un LCBG rico en células T.⁸

Ocasionalmente hay hiperplasia folicular reactiva asociada, con o sin transformación progresiva de centros germinales (TPCG).⁵ La TPCG es un patrón de linfadenopatía reactiva que suele presentarse como una adenopatía aislada en un hombre joven.⁸ Morfológicamente, se caracteriza por la presencia de nódulos hiperplásicos de linfocitos pequeños con células B centrogerminales entremezcladas, aisladas o en pequeños grupos (ver Figura 11).⁸ EL LH nodular de predominio linfocítico (LHNPL) puede estar presente focalmente en casos de TPCG.⁸ Por tanto, se debe realizar una minuciosa valoración morfológica e inmunofenotípica para descartar la presencia de células LP del LHNPL.⁹ Se desconoce si la TPCG es una lesión preneoplásica.⁸ No obstante, la gran mayoría de pacientes con TPCG no desarrollan un LHNPL.⁸

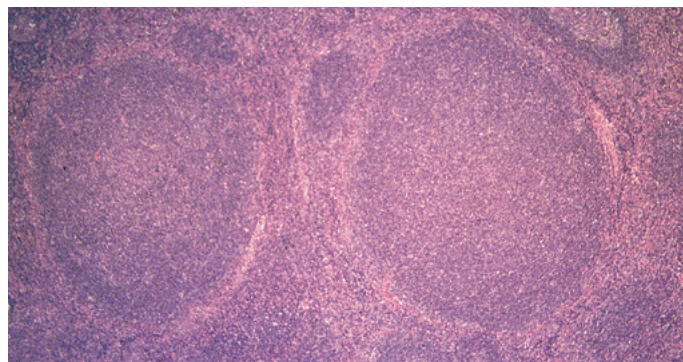


Figura 11. Transformación progresiva de centros germinales.

Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos

El LCBG rico en células T e histiocitos tiene dos patrones de crecimiento: uno difuso (frecuente) y uno vagamente nodular (infrecuente).⁵ Ambos patrones se caracterizan por borramiento de la arquitectura ganglionar normal.⁵ El LCBG rico en células T e histiocitos está compuesto por células B grandes aisladas en un fondo de células T y cantidades variables de histiocitos (ver Figura 7).⁸ Las células tumorales no forman sábanas ni agregados.⁵ En algunos casos, pueden asemejarse a las células LP del LH nodular de predominio linfocítico (LHNPL), así como a células HRS del LH clásico.¹⁰ A diferencia del LHNPL, hay pérdida total de la red dendrítica folicular.⁵

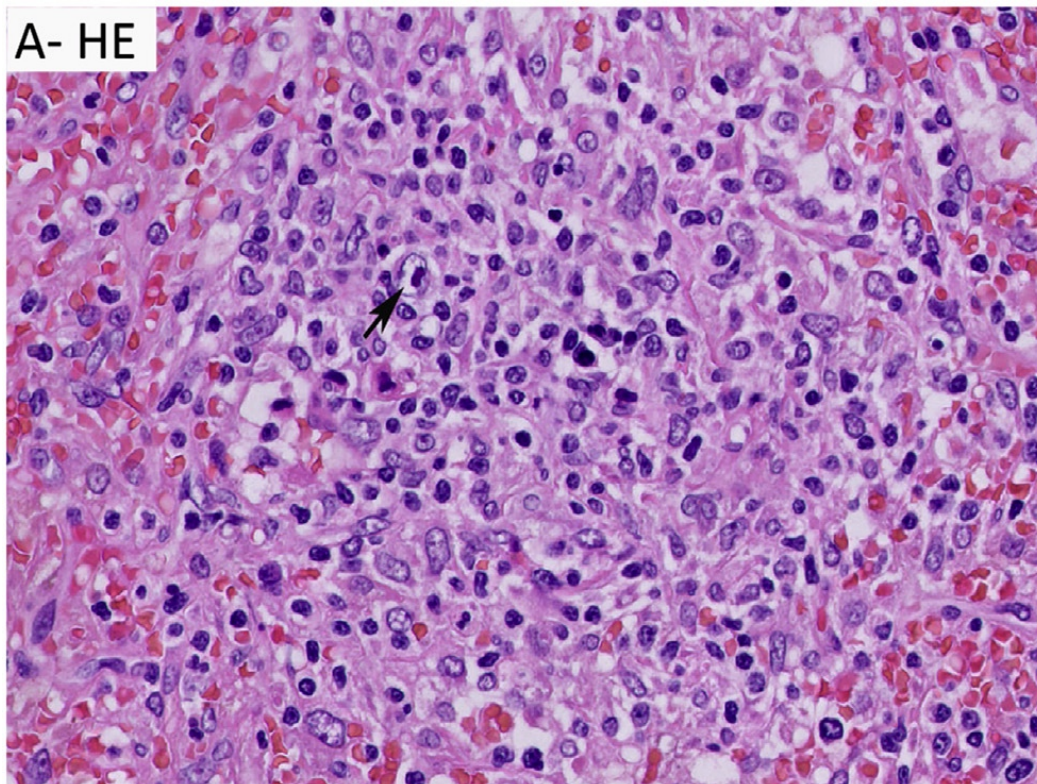


Figura 12. Morfología de un LCBG rico en células T e histiocitos que involucra bazo. (A) Infiltrado nodular con abundantes histiocitos epitelioides y una célula neoplásica de aspecto centroblástico (flecha).⁹

En casos con afección esplénica suele haber afección multinodular de la pulpa blanca.⁸ En casos con afección hepática, los focos linfomatosos se localizan principalmente en los tractos portaes.⁸ En casos de enfermedad recurrente, puede aumentar el número de células neoplásicas, similar a un LDCBG, lo cual se asocia a un peor pronóstico.⁵

Múltiples estudios han reconocido casos morfológicamente similares a un LDCG rico en células T e histiocitos que carecen de histiocitos.⁵ Aunque estos casos pueden incluirse en la categoría de un LCBGRTH, se requieren estudios adicionales para determinar si realmente se tratan de la misma entidad.⁵ La ausencia de histiocitos debe hacerse notar en el reporte final.⁵

Finalmente, linfomas que contiene células B con un espectro de tamaño, morfología y distribución (sábanas o grupos), es mejor incluirlos como un subtipo de linfoma difuso de células B grandes, sin otra especificación (LDCBG, NOS).⁸

La Tabla 3 resume los principales hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos del LH clásico, LH nodular de predominio linfocítico y LCBG rico en células T e histiocitos.

	CHL	NLPHL	THRLBCL
Architecture	Nodular (NS and LR) Diffuse (MC)	Nodular	Diffuse
Neoplastic cells	Classical RS cells Lacunar cells (NS), occasional LP cells in LRCHL	LP (L & H) cells	Atypical large blasts, RS-like cells may occur
Phenotype	CD15 ⁺ , CD30 ⁺ , CD20 ^{-/+} , CD45 ⁻ , EMA ⁻ , PAX5 ⁺ (weak), CD79a ⁻ , J chain ⁻ , Oct-2 ^{-/+} , EBV ^{+/+}	CD20 ⁺ , CD79a ⁺ , Oct-2 ⁺ , J chain ⁺ , CD45 ⁺ , EMA ^{+/+} , CD30 ⁺ , CD15 ⁺ , BOB.1 ⁺ , EBV ⁺	CD20 ⁺ , CD79a ⁺ , EMA ⁺ , CD45 ⁺ , light chain restriction, CD30 ⁻ , CD15 ⁻ , EBV ⁻
Background	T cells (NS and MC) Small B cells (LR nodular) FDC ^{+/+} (LR, some NS)	B cells, CD57/PD-1 ⁺ cells, FDC ⁺	T cells, no small B cells, no FDCs, rare CD57/PD-1 ⁺ cells
Genotype (whole tissue)	Usually polyclonal (B cells and T cells), minority B-cell clone	Polyclonal	Often monoclonal (B cell)

*Rare cases of NLPHL with expression of CD30, CD15, or EBV-positivity described.
EBV, Epstein-Barr virus; EMA, epithelial membrane antigen; FDC, follicular dendritic cell; LP lymphocyte predominant; LR, lymphocyte-rich; MC, mixed-cellularity; NS, nodular sclerosis; RS, Reed-Sternberg.

Tabla 3. Tabla comparativa sobre la morfología e inmunofenotipo entre el linfoma Hodgkin clásico (LHC), LH nodular de predominio linfocítico y LCBG rico en células T e histiocitos.⁸

Inmunofenotipo

Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos

En el LHC rico en linfocitos, el inmunofenotipo de las células neoplásicas y de la población acompañante refleja una mezcla de hallazgos entre el LH clásico y el LH nodular de predominio linfocítico (ver Tabla 3).⁵

Las células neoplásicas muestran el mismo inmunofenotipo que las células HRS de otros subtipos de LH clásico, es decir, son positivas para CD30 y CD15 en la mayoría de los casos, con positividad débil para PAX5 y expresión inconsistente y heterogénea para otros antígenos de células B (CD20, CD79a) (ver Figura 13 D).⁵ La positividad para virus Epstein-Barr/LMP1 es variable (aproximadamente 40% de los casos).²² La expresión de factores de transcripción de células B (OCT2, BOB1 y BCL6) es más frecuente que en otros subtipos de LH clásico.⁸ Las células neoplásicas están rodeadas por rosetas de linfocitos T helper foliculares PD1+ (con positividad variable para CD57) hasta en un 50% de los casos (ver Figura 13 C).⁵

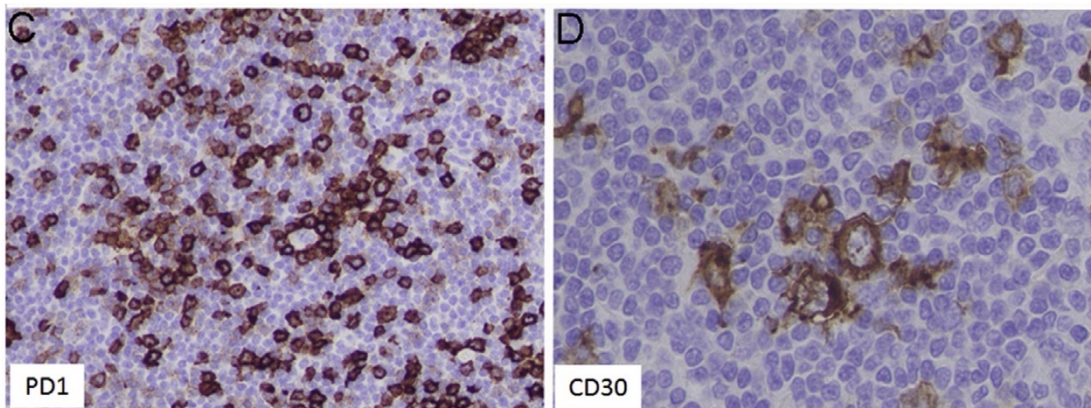


Figura 13. Inmunofenotipo del LHC rico en linfocitos. (C) Rosetas de células T helper foliculares PD1+ alrededor de las células HRS. (D) Célula HRS con expresión fuerte de CD30.⁷

Los linfocitos pequeños en los nódulos de la variante nodular son células B positivas para IgM e IgD (reflejando un origen de células B del manto).⁵ Los centros germinales de localización excéntrica tienen redes dendríticas foliculares positivas para CD21+ (un hallazgo infrecuente en el LH nodular de predominio linfocítico).⁵ Los linfocitos pequeños de la variante difusa son, en su mayoría, células T.⁵

Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico

En el LH nodular de predominio linfocítico, las células LP son positivas para antígenos de células B (CD20, CD79a, PAX5), factores de transcripción de células B (OCT2, BOB1 y BCL6) y CD75 (ver Figura 14 D).⁸ La coexpresión fuerte de OCT2 y CD75 es altamente específica para células LP (la coexpresión débil también se observa en las células B del manto).²³ La tinción para EMA es positiva en más del 50% de los casos.²² CD10 es el único marcador que puede distinguir entre una célula B centrogerminal y una célula LP.⁹ Las tinciones para CD30 y CD15 usualmente son negativas.⁵ Sin embargo, algunas células LP pueden tener expresión débil citoplasmática de CD30, lo cual no debe excluir el diagnóstico de un LH nodular de predominio linfocítico.²⁴ La presencia de inmunoblastos CD30 positivos por fuera de los nódulos de células B pueden dificultar el diagnóstico.⁸ La positividad para virus Epstein-Barr/LMP1 es infrecuente.⁸ Por último, aunque se han descrito algunas diferencias entre las células LP del LHNPL y las células grandes del LCBG rico en células T e histiocitos (incluyendo la expresión de LSP1 y la ausencia de expresión de PU.1 en células LP), actualmente no hay ningún marcador de IHQ que pueda diferenciar entre estas dos entidades.⁹

Los patrones A, B, C y F según Fan et al. (ver Figura 10) presentan nódulos de redes dendríticas foliculares positivas para CD21 y CD23 (hallazgo que también se observa en la transformación progresiva de centros germinales).^{8,9} Los nódulos se componen

principalmente de células B positivas para IgM e IgD (reflejando un origen de células B del manto).⁸ Asimismo, los nódulos contienen un número variable de linfocitos T helper foliculares acompañantes PD1+ y/o CD57+, que tienden a aumentar con el tiempo, y forman rosetas alrededor de las células LP (ver Figura 14 C).⁵ El fenotipo de las células T es distintivo, con positividad para MAF, BCL6, MUM1 y CD134 (reflejando un origen de célula T centrogerminal).⁸ Por citometría de flujo, también se pueden detectar algunas células T CD4+/CD8+.⁵

En contraste a la variante nodular del LH nodular de predominio linfocítico, la variante difusa suelen tener cantidades bajas de células B.⁸ La célula predominante que acompaña a las células LP son células T PD1+, CD4+/CD8+ y CD57+, las cuales forman rosetas alrededor de las células LP.⁵ La ausencia total de células B, números bajos o ausentes de células T CD57+ y presencia de células T CD8+/TIA1+ favorecen el diagnóstico de un LCBG rico en células T e histiocitos.⁵

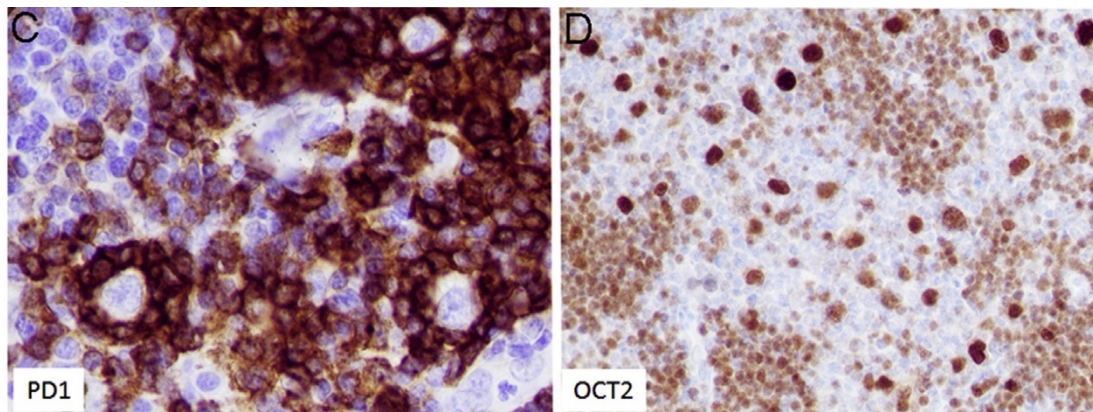


Figura 14. Inmunofenotipo del LH nodular de predominio linfocítico. (C) Rosetas de células T helper foliculares PD1+ alrededor de las células LP. (D) Células LP con expresión fuerte de OCT2.⁷

Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos

En el LCBG rico en células T e histiocitos, las células neoplásicas son positivas para antígenos de células B (CD20, CD79a, PAX5), PD-L1 (la mayoría de los casos), BCL-6 (50% a 90%), c-MYC (65%), BCL2 (40%) y EMA (30%) (ver Figura 15).¹⁰ En algunos casos, se puede observar restricción de cadenas ligeras.⁵ La expresión para CD5, CD10 y marcadores de células plasmáticas (CD38 y CD138) suele ser negativa.⁸

La población de células acompañantes está compuesta principalmente por células T citotóxicas CD8+/TIA-1+.⁵ No suelen haber muchas células B.⁸ A diferencia del LH nodular de predominio linfocítico, no se observan rosetas de células T foliculares PD1+/CD57+ alrededor de las células neoplásicas.⁹ Asimismo, no se observan redes de dendríticas foliculares CD21+ (a diferencia de algunos subtipos LHNPL).⁸

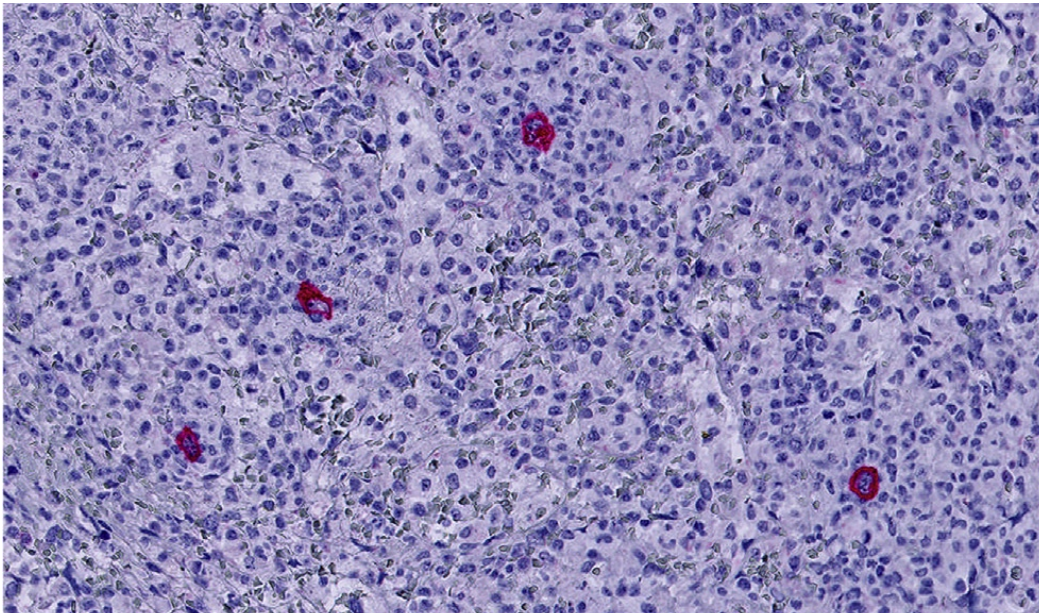


Figura 15. Inmunofenotipo del un LCBG rico en células T e histiocitos en bazo. (B) Células HRS con expresión fuerte de CD79a.⁸

La tabla 4 resume los principales hallazgos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y genotípicos del LH clásico, LH nodular de predominio linfocítico y LCBG rico en células T e histiocitos.

Feature	T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-Cell Lymphoma	Classical Hodgkin's Lymphoma	Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma
Most commonly affected age group	Sixth to seventh decades	Bimodal age distribution: second to third decade and sixth decade onward	4th-5th decades
Site of disease	Nodal or extranodal	Predominantly nodal	Predominantly nodal
Stage	Advanced stage (III to IV) in 67% of cases	Advanced stage (III to IV) in 50% of cases	Advanced stage (III-IV) in 10% of cases
Morphology of large cells	Variable appearance	Reed-Sternberg cells and variants	LP (L&H) cells with popcorn like nuclei, often occurring within nodules of small lymphocytes
Morphology of small cells	Reactive T cells appear as small lymphocytes or mildly activated cells	Mostly non-activated small lymphocytes	Mostly non-activated small lymphocytes
Immunophenotype	Large cells: CD20 ⁺ , CD30 ^{-/+} , CD15 ⁻ , OCT-2 ⁺ , BOB.1 ⁺ Small cells: CD3 ⁺ (many TIA-1 ⁺) Absence of CD21 ⁺ follicular dendritic cell meshworks among neoplastic cells	Large cells: CD30 ⁺ , CD15 ^{+/-} , CD20 ^{-/+} (heterogeneous staining if positive), OCT-2 ⁻ , BOB.1 ⁻ Small cells: CD3 ⁺	Large cells: CD20 ⁺ , CD30 ⁻ , CD15 ⁻ , OCT-2 ⁺ , BOB.1 ⁺ Small cells: CD20 ⁺ B-cells in nodular areas, with CD57 ⁺ PD1 ⁺ CD3 ⁺ T cells rosetting around LP (L&H) cells; many CD3 ⁺ small cells in diffuse areas, but sometimes also abundant within nodules, and usually TIA-1 ⁻ Meshworks of CD21 ⁺ follicular dendritic cells typically present in nodules
Genotype	Clonally rearranged immunoglobulin genes; germline TCR genes	Immunoglobulin genes clonally rearranged or germline; TCR genes germline (whole-tissue DNA)	Immunoglobulin and TCR genes frequently germline (whole-tissue DNA)
EBV association	Absent	Common (~40%; higher in non-white populations)	Very rare

EBV, Epstein-Barr virus; LP, lymphocyte predominant; TCR, T-cell receptor.

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales del LCBG rico en células T e histiocitos.⁸

Hallazgos Genéticos y Moleculares

Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos

En el LH, tanto el LH nodular de predominio linfocítico como el LH clásico, las células neoplásicas muestran desregulación de múltiples vías de señalización celular, incluyendo las vías JAK-STAT y NF- κ B.⁹ El LH nodular de predominio linfocítico difiere del LH clásico en que el programa de célula B generalmente se encuentra preservado, aunque puede haber pérdida parcial del fenotipo de célula B.²⁰

Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico

Tanto el LH nodular de predominio linfocítico como el LCBG rico en células T e histiocitos muestran rearrreglos clonales en los genes de inmunoglobulinas y genes de línea germinal de receptores de células T en las células LP.⁸ El LCBG rico en células T e histiocitos frecuentemente alberga mutaciones en las células neoplásicas en los genes JUNB, DUSP2, SGK1 y SOCS1, probablemente en relación a hipermutación somática aberrante.¹⁰ Estas mutaciones también se han demostrado en células LP en casos de LH nodular de predominio linfocítico, en particular, en casos de morfología variante.⁹ La presencia de mutaciones en cadenas pesadas de inmunoglobulinas junto con la hipermutación somática aberrante sugiere que tanto el LH nodular de predominio linfocítico como el LCBG rico en células T e histiocitos derivan de una célula B centrogerminal.⁹

Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos

Estudios genómicos comparativos de hibridación en células tumorales microdisecadas han mostrado similitudes entre el LH nodular de predominio linfocítico y el LCBG rico en células T e histiocitos.²⁵ Las ganancias en 2p16.1 y pérdidas en 9p11.2 se han observado tanto en el LHNPL como en el LCBG rico en células T e histiocitos, aunque el número de aberraciones genómicas es mayor en este último.²⁶

Curso Clínico

Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos

Con tratamiento moderno ajustado al riesgo, la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad del LHC rico en linfocitos es mejor que la de otros subtipos de LH clásico y similar a la del LH nodular de predominio linfocítico.⁵ Las recaídas son más frecuentes en el LH nodular de predominio linfocítico que en el LHC rico en linfocitos.⁵

Linfoma Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico

En términos generales, el LH nodular de predominio linfocítico progresa lentamente, con recaídas frecuentes.⁵ Usualmente responde a la terapia y rara vez es fatal. El pronóstico de los pacientes con estadios tempranos (I y II) es muy bueno, con una sobrevida global a 10 años, mayor al 80%.⁵ La enfermedad en estadio IA se puede tratar tan solo con radioterapia de campo limitado.⁹ En niños, debido al riesgo de complicaciones tardías, se prefiere optar por una estrategia de “watch and wait” (esperar y observar).⁹ En pacientes con estadios más avanzados y sin factores de riesgo, se han usado modalidades de tratamiento similares a las del LH clásico (2 a 4 ciclos de quimioterapia ABVD con terapia de consolidación) con buenos resultados.⁹ No hay un tratamiento estandarizado para los pacientes con enfermedad avanzada.⁹

Las variantes histopatológicas (patrones C, D, E y F según Fan et al.) del LHNPL se asocian a un mayor riesgo de enfermedad avanzada y una tasa más alta de recidivas.⁹ Asimismo, las recidivas suelen ocurrir más temprano que en pacientes con histología típica.⁹ En la mayoría de los pacientes, el patrón inmuoarquitectural en la recidiva es consistente con el patrón inicial.⁹ Sin embargo, puede haber un cambio de un patrón

variante a uno típico, o viceversa.⁹ En los pacientes que han recibido tratamiento con Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), las células LP pueden tener una expresión disminuida o ausente de CD20.⁹ Por tanto, en estos pacientes se sugiere utilizar otros marcadores de células B, como PAX5 y OCT2.⁹

A diferencia del LH clásico, la transformación de un LH nodular de predominio linfocítico a un LNH de células B agresivo es frecuente.⁵ Estudios recientes han mostrado tasas de transformación de hasta un 30% a 20 años, tanto a un LDCBG como a un LCBG rico en células T e histiocitos.⁹ La progresión a un LDCBG ocurre en el 3% a 5% de los casos.⁵ Las células neoplásicas suelen conservar su perfil de IHQ (expresión de CD20, OCT2 y CD75 pueden asemejar una célula LP, o tener morfología centroblástica o inmunoblástica).⁵ Los LDCBG asociados a un LH nodular de predominio linfocítico tiene un mejor pronóstico que los LDCBG de novo.⁵ La infiltración de médula ósea en el LH nodular de predominio linfocítico es rara y sugiere la posibilidad de un LCBG rico en células T e histiocitos, o transformación similar a un LCBG rico en células T e histiocitos.⁵

Linfoma de Células B Grandes Rico en Células T e Histiocitos

En términos generales, el LCBG rico en células T e histiocitos se considera un LNH agresivo.⁵ Los casos ricos en histiocitos abarcan un grupo distintivo de pacientes con linfomas altamente agresivos con mal pronóstico, que frecuentemente no responden al tratamiento.⁵ Los casos pobres en histiocitos corresponden a un grupo no muy bien definido con mayor heterogeneidad clínica.⁸ La supervivencia global a 3 años es del 46% al 72%.⁸ El único factor pronóstico que se conoce es el puntaje del índice pronóstico internacional (IPI).⁸

Cohorte Nacional

Según la investigación realizada por Monterroso et al., de un total de 40 casos de LH obtenidos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital México entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 1995, clasificados según la clasificación de Lukes y Butler/Rye, 4 (10%) fueron diagnosticados como LH predominio linfocítico nodular, 20 (50%) como LH esclerosis nodular, 14 (35%) como LH celularidad mixta, 1 (2,5%) como LH predominio linfocítico difuso (2,5%) y 1 (2,5%) como depleción linfocítica.²⁷

En otra investigación realizada por la Dra. Alpízar Miranda, de un total de 117 casos de LH clásico obtenidos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014, clasificados según la cuarta edición del libro de la OMS, 95 (81,2%) fueron diagnosticados como LHC esclerosis nodular, 12 (10,3%) como LHC celularidad mixta, 2 (1,7%) como LHC rico en linfocitos y 2 (1,7%) como LHC depleción linfocítica.²⁸ Un total de 6 (5,1%) no fueron clasificados.²⁸ Los casos de LH nodular de predominio linfocítico fueron excluidos de este estudio.²⁸

Al día de hoy, no hay estudios reportados a nivel nacional sobre el LCBG rico en células T e histiocitos. Se realizó una búsqueda a través de bases de datos en línea, incluyendo Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica, PubMed, Ovid, ScienceDirect, Cochrane Library y Google Scholar, sin lograr obtener resultados.

Capítulo III: Conclusiones

Desde la creación de la clasificación de Jackson y Parker de los linfomas Hodgkin de 1944, se reconoció que algunos subtipos histológicos de linfoma Hodgkin poseían un comportamiento clínico menos agresivo con un curso más indolente. En ese momento, estos casos fueron denominados paraganulomas de Hodgkin. Con la clasificación de Lukes y Butler/Rye de 1966, fueron renombrados como LH de predominio linfocítico (haciendo alusión al predominio de linfocitos de pequeño tamaño en su población celular acompañante, con ausencia de otros tipos de células inflamatorias).

Hoy en día, el antiguo paraganuloma de Hodgkin engloba dos entidades distintas: el LH nodular de predominio linfocítico y el LHC rico en linfocitos. Además de ser morfológicamente similares (y, en algunos casos, francamente indistinguibles sin la ayuda de estudios de IHQ), estas dos entidades comparten características clínicas (afinidad por hombres jóvenes y presentación en estadios tempranos) y un pronóstico similarmente favorable (con la excepción de un mayor número de recaídas en el caso del LH nodular de predominio linfocítico).

El LH nodular de predominio linfocítico es una entidad distintiva, relativamente nueva, que se diferencia de la mayoría de otros linfomas por su presentación clínica (predilección por hombres adultos jóvenes y presentación en estadios tempranos) y hallazgos histopatológicos e inmunofenotípicos específicos (que incluyen la presencia de células LP en un fondo de células inflamatorias apropiado). Aunque todavía se desconocen, en parte, los principios biológicos básicos de este linfoma, el tratamiento es altamente eficaz y conduce a una alta tasa de remisiones a largo plazo, con un pronóstico generalmente muy favorable.

Algunos casos de LH nodular de predominio linfocítico presentan histología variante (en particular, el patrón immunoarquitectural E según Fan et al.), con hallazgos histopatológicos que se traslapan con los de un LCBG rico en células T e histiocitos. Aunque se considere un LNH de células B agresivo, el LCBG rico en células T e histiocitos exhibe muchos hallazgos histopatológicos, inmunofenotípicos, genéticos y moleculares similares a los de un LHNPL. Esto sugiere una relación cercana en cuanto a la patogénesis de ambas entidades, posiblemente representando dos extremos de un mismo espectro de enfermedad. Las diferencias clínicas y de comportamiento (el LCBG rico en células T e histiocitos afecta hombres mayores con estadios avanzados y tiene un curso clínico mucho más agresivo) pueden estar en relación a un diferente microambiente celular.

Por tanto, los estudios de inmunohistoquímica son imprescindibles para la adecuada valoración de estas lesiones, en especial para poder distinguir entre un LH nodular de predominio linfocítico y un LCBG rico en células T e histiocitos. Errores diagnósticos pueden llevar a angustia innecesaria y tratamientos más agresivos de la cuenta o, peor aún, un tratamiento insuficiente con retraso en el diagnóstico correcto. No obstante, no se debe ignorar que existe una verdadera “zona gris” entre estas dos entidades. En estos casos, el diagnóstico final solamente se puede lograr a través de la realización de biopsias subsecuentes y de la monitorización de la evolución del paciente.

Por último, es imprescindible realizar más estudios sobre linfomas a nivel nacional. Actualmente, la información disponible es escasa, tanto desde un punto de vista epidemiológico como de pronóstico y tratamiento. Las mejores en nuestro sistema de salud serán posibles únicamente cuando se tenga un verdadero entendimiento sobre las enfermedades que afectan a la población nacional.

Referencias

1. van den Tweel JG, Taylor CR. *A brief history of pathology: Preface to a forthcoming series that highlights milestones in the evolution of pathology as a discipline*. Virchows Arch. 2010; 457: 3-10.
2. Hodgkin T. *On some morbid appearances of the absorbant glands and spleen*. Med Chir Trans. 1832; 17: 68-114.
3. Zhao, XF. *The ever evolving Hematopathology*. Hematopath. 2016; 1: 2-10.
4. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. *Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery*. Blood. 2008; 112: 4384-99.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017.
6. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, et al. *Non-Hodgkin lymphoma*. Lancet. 2017; 390: 298-310.
7. Piris MA, Medeiros LJ, Chang K. *Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis*. Pathology. 2020; 52(1): 154-65.
8. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, et al. *Hematopathology*. Second ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2017.
9. Hartmann S, Eichenauer DA. *Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathology, clinical course and relation to T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*. Pathology. 2020; 52(1): 142-53.
10. Sukswai N, Lyapichev K, Khoury JD, et al. *Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update*. Pathology. 2020; 52(1): 53-67.
11. Lukes RJ, Butler JJ. *The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease*. Cancer Res. 1966; 26: 1063-83.

12. Carbone A, Gloghini A. *Classification of Hodgkin lymphoma over years*. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2017; 21(10): 365-69.
13. Lakhtakia R, Burney I. A historical tale of two lymphomas: Part I: Hodgkin lymphoma. Sultan Qaboos Univ Med J. 2015; 15(2): 202-06.
14. Dawson PJ. *The Original Illustrations of Hodgkin's Disease*. Arch Intern Med. 1968; 121(3): 288-290.
15. Aisenberg AC. *Historical review of lymphomas*. Br J Haematol. 2000; 109(3): 466-76.
16. Fox H. *Remarks on the presentation of microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832*. Ann Med Hist. 1926; 8(4): 370-74.
17. Poston JN. *Positive Leu-M1 immunohistochemistry and diagnosis of the lymphoma cases described by Hodgkin in 1832*. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 1999; 7: 6-8.
18. Jackson H Jr, Parker F Jr. *Hodgkin's Disease and Allied Disorders*. New York: Oxford University Press; 1947.
19. Bauduer F, Vassallo J, Delsol G, et al. *Clustering and anticipation for nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma within a French Basque kindred*. Br J Haematol. 2005; 130: 648-49.
20. Brunce V, Tiacci E, Pfeil I, et al. *Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis*. J Exp Med. 2008; 205: 2251-68.
21. Fan L, Natkunam Y, Bair E, et al. *Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation*. Am J Surg Pathol. 2003; 27: 1346-56.
22. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franscilla K, et al. *European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic*

- and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood. 2000; 96: 1889-99.*
23. Browne P, Petrosyan K, Hernandez A, et al. *The B-cell transcription factors BSAP, Oct-2, BOB.1 and the pan-B-cell markers CD20, CD22, and CD79a are useful in the differential diagnosis of classic Hodgkin lymphoma. Am J Clin Pathol. 2003; 120: 767-77.*
 24. Ranjan P, Naresh KN. *CD30 expression in L&H cells of Hodgkin's disease, nodular lymphocyte predominant type. Histopathology. 2003; 42: 406-07.*
 25. Franke S, Wlodarska I, Maes B, et al. *Comparative genomic hybridization pattern distinguishes T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma from nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma. Am J Pathol. 2002; 161: 1861-67.*
 26. Hartmann S, Doring C, Vucic E, et al. *Array comparative genomic hybridization reveals similarities between nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2015; 169: 415-22.*
 27. Monterroso V, Zhou Y, Koo S, et al. *Hodgkin's Disease in Costa Rica: a report of 40 cases analyzed for Epstein-Barr virus. Am J Clin Pathol. 1998; 109: 618-24.*
 28. Alpízar Miranda, KE (2015). *Caracterización sociodemográfica, morfológica e inmunohistoquímica de las biopsias con linfoma de Hodgkin clásico, en el periodo del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2014, en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios [Tesis para optar por el grado y título de Especialista en Anatomía Patológica, Universidad de Costa Rica]. Repositorio del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información de la Universidad de Costa Rica.*