

## Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial

César Lara-Torres,\* Carlos Ortiz-Hidalgo\*

### RESUMEN

La clasificación actual del linfoma de Hodgkin está basada en la propuesta por Lukes y Butler en 1966; ha tenido pocos cambios desde entonces. El diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico requiere identificar células de Reed-Sternberg en el entorno celular apropiado y con características inmunohistoquímicas propias; es decir, que las células de Reed-Sternberg sean positivas al CD30, al CD15 y negativas para el CD45 y el EMA, y en ocasiones positivas a marcadores B. La inmunomarcación, además de ayudar al diagnóstico preciso del linfoma de Hodgkin, ha contribuido a diferenciarlo de diversas entidades con las que se puede confundir desde el punto de vista histológico, como el linfoma T periférico (LTP), el linfoma B rico en células T / rico en histiocitos (LBRCTH), el linfoma de células grandes B primario mediastinal (tímico), el linfoma anaplásico de células grandes (LACG), la linfadenopatía reactiva de origen viral (mononucleosis infecciosa), las metástasis (melanoma, tumor de células germinales y algunos sarcomas).

**Palabras clave:** linfoma de Hodgkin, diagnóstico histopatológico, diagnóstico diferencial.

### ABSTRACT

Current classification of Hodgkin's lymphoma is based on that proposed by Lukes and Butler in 1966; it has had little changes since then. Classical Hodgkin's lymphoma diagnosis requires the identification of Reed-Sternberg cells in the proper cell environment and with own immunohistochemical characteristics; that is, Reed-Sternberg's cells positive to CD30, CD15 and negative to CD45 and EMA, and sometimes positive to B marker. Immunomarking, besides helping to exactly diagnose of Hodgkin's lymphoma, has contributed to differentiate it from several entities which it may be confused with since the histological point of view, such as peripheral T lymphoma, T cell-rich/histiocytic-rich lymphoma B, mediastinal primary B large cell lymphoma, large cell anaplastic lymphoma, reactive lymphadenopathy of viral origin (infectious mononucleosis), metastasis (melanoma, germinal cell tumor and some sarcomas).

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, histopathological diagnosis, differential diagnosis.

**A** pesar de que hay descripciones convincentes de enfermedades linfoproliferativas desde 1666 por Malpighi, posiblemente el punto de inicio de los linfomas fue el año 1832 cuando Thomas Hodgkin presentó ante la Sociedad Médico Quirúrgica Inglesa su trabajo sobre el estudio anatomo-patológico

(sin descripción histológica) de siete casos con crecimiento de ganglios linfáticos y del bazo.<sup>1,2</sup> Estas observaciones pudieron haber sido olvidadas si no hubiera sido por Sir. Samuel Wilks, quien en 1865 publicó un artículo titulado “Enfermedad Lardácea” en donde claramente menciona el trabajo de Hodgkin. En este manuscrito, Wilks describió 45 casos, cuatro de ellos tomados del museo del Hospital Guy en Londres que correspondían a cuatro de los siete descritos originalmente por Hodgkin. Wilks añadió casos de esta entidad y dio una descripción más detallada, tanto clínica como anatómica, por lo que se ha dicho que bien se podría haber llamado “Enfermedad de Wilks”. Sin embargo, él mismo llamó en su artículo a esta entidad “Enfermedad de Hodgkin” por lo que Thomas Hodgkin debe su celebridad a Wilks.<sup>1-3</sup>

La primera descripción histológica fue realizada por el mismo Wilks en 1865 y hay descripciones histológicas de esta entidad hechas por Virchow, Langerhans, Greenfeld y Andrews. Sin embargo fue en 1892 cuando Carl

\* Departamento de Biología Celular y Tisular. Universidad Panamericana, México, DF. Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México, DF.

Correspondencia: Dr. Carlos Ortiz Hidalgo. Departamento de Patología, Hospital ABC, Sur 136 Esq. Observatorio, colonia Las Américas, CP 01120, México DF.

Correo electrónico: cortiz@abchospital.com

Recibido: diciembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. El diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. Patol Rev Latinoam 2009;47(1):35-45.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Sternberg de Viena y posteriormente en 1902 Dorothy Reed, colaboradora de William Welch, en Johns Hopkins, describieron con detalle las características células gigantes que hoy llevan el epónimo Reed-Sternberg (R-S). Curiosamente ninguno de los dos interpretó a la enfermedad de Hodgkin como maligna; Sternberg pensó que era una reacción tuberculosa y Reed, que era un proceso inflamatorio reactivo.<sup>1</sup> Hoy día el diagnóstico del linfoma de Hodgkin se hace por la presencia de células de Reed-Sternberg que muestran inmunomarcación característica, inmersas en un ambiente inflamatorio mixto (*vide infra*). Puesto que se ha reconocido que el origen de la células de Reed Sternberg es linfoide (mas frecuentemente con inmunofenotipo B) el término de Linfoma de Hodgkin es el adecuado.<sup>4,5</sup>

### DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y CLASIFICACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN

La clasificación actual del linfoma de Hodgkin está basada en la propuesta por Robert Lukes y James Butler en 1966,<sup>6</sup> en la que describieron el concepto de la esclerosis nodular y la celularidad mixta, previamente agrupadas como “granuloma de Hodgkin”. También definieron la variedad con predominio linfocítico nodular (o con crecimiento predominantemente nodular) y con un entorno rico en linfocitos normales e histiocitos (macrófagos), que Jackson y Parker habían llamado paragranuloma. Este subtipo contiene una población de células llamada L&H, también conocida como células polilobuladas o en “roseta de maíz”; en la reciente clasificación OMS-2008 se denominan células “LP”.<sup>7</sup> La disminución linfoide corresponde al “sarcoma de Hodgkin” de Jackson y Parker. En la reunión de Rye se redujo a cuatro variantes (de las

seis de Lukes y Butler): 1) predominio linfocítico (nodular y difuso) (PL); 2) esclerosis nodular (EN); 3) celularidad mixta (CM) y 4) disminución linfoide (fibrosis difusa / fibrosis reticular) (DL).<sup>2,3</sup> Esta última fue la más problemática pues muy probablemente se incluyeron casos de linfoma de Hodgkin clásico y de linfomas pleomórficos B y T; no obstante, 50 años después de la publicación de Lukes y Butler la clasificación del linfoma de Hodgkin sigue vigente.<sup>8,9</sup>

Estudios clínicos y biológicos han demostrado que el linfoma de Hodgkin comprende dos enfermedades: 1) el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN) y 2) el linfoma de Hodgkin clásico (cuadro 1), términos originalmente propuestos en 1997 por la clasificación “REAL” (que además agregó la variedad “rica en linfocitos” al linfoma de Hodgkin clásico).<sup>10</sup>

La clasificación de la OMS de 2001 y la nueva de 2008 conservan lo propuesto en 1997 en dos tipos: 1) linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y 2) linfoma de Hodgkin clásico, que a su vez se divide en esclerosis nodular, celularidad mixta, disminución linfocítica y rica en linfocitos.<sup>5</sup> Los cuatro subtipos del linfoma de Hodgkin clásico difieren en sus características clínicas, patrón de crecimiento, fibrosis, composición del entorno celular, número y grado de atipia de las células de Reed-Sternberg (células R-S) y la frecuencia de infección por virus de Epstein-Barr.<sup>11,12</sup> Sin embargo, el inmunofenotipo de las células tumorales (células R-S) es igual en las cuatro variantes<sup>13</sup> (cuadro 2).

Para el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico es necesario identificar células de Reed-Sternberg en el entorno celular apropiado (y con características inmunohistoquímicas propias, *vide infra*).<sup>14</sup> Existen “variantes” de las células de R-S que incluyen las mononucleares (células

**Cuadro 1.** Características clínicas del linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular

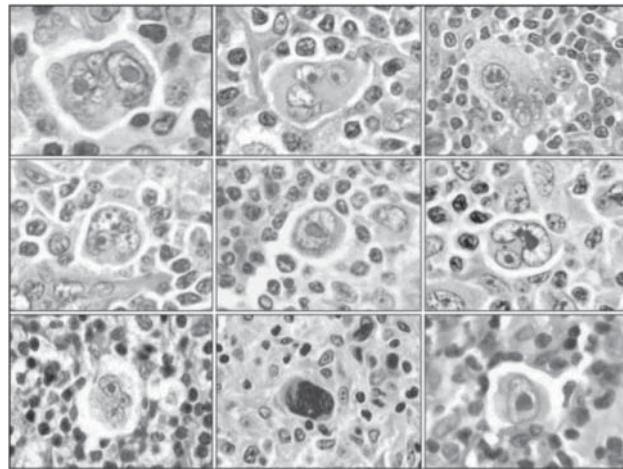
Clínica	Linfoma de Hodgkin clásico	Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular
Edad de presentación	Bimodal (EN)	Unimodal
Porcentaje de afectación en hombres	ES 50%, CM 70%	70%
Sitios afectados	Mediastino, abdomen, bazo	Ganglios linfáticos periféricos
Estado clínico al diagnóstico	II o III	Generalmente estadio I
Síntomas B	40%	< 20%
Curso clínico	Agresivo, pero curable	Indolente con recaídas tardías
Riesgo de trasformación a linfoma B	< 1%	2-3%

EN: esclerosis nodular; CM: celularidad mixta. Modificado de referencia 25.

**Cuadro 2.** Características clínicas de los subtipos del linfoma de Hodgkin clásico

Subtipo	Frecuencia	Demografía	Localización	Estadio	Pronóstico	Tipo de células RS	Frecuencia de VEB
Esclerosis nodular	Más común 70% Alto nivel socioeconómico	Adolescentes, adultos jóvenes ± 28 años	Ganglios cervicales o supraclaviculares Mediastino 80%	I-II	Bueno	Células lacunares	LMP-1 10-40%
Celularidad mixta	20-25% Países subdesarrollados	Adultos < 50% (38 años) VIH	Ganglios periféricos Bazo 30% MO 10%	III-IV	Agresivo	R-S	LMP-1 Frecuente 75%
Disminución linfoide	1% Países subdesarrollados	Hombres 30-37 años Asociado a VIH	Ganglios retroperitoneales Bazo, MO, hígado	Avanzado III-IV	Agresivo	R-S pleomórficas	LMP-1 90%
Rico en linfocitos	5%	> 40 años 70% hombres	Ganglios periféricos Masa mediastinal 15%	Avanzado II-III	Similar a EN	R-S	LMP-1 50%

de Hodgkin), multinucleadas, pleomórficas, lacunares (de la variante esclerosis nodular) y las células momificadas (apoptóticas); todas tienen el mismo inmunofenotipo que la célula clásica<sup>13,14</sup> (figura 1). El entorno celular es una mezcla reactiva variable de linfocitos T y B, eosinófilos, histiocitos, fibroblastos y células plasmáticas.<sup>8</sup> Esta rica mezcla celular es característica de la variedad “celularidad mixta”. En ocasiones los histiocitos pueden dominar el cuadro histológico e incluso formar granulomas. Estos casos, en los que predominan los histiocitos, se han llamado “linfoma de Hodgkin, rico en histiocitos”, pero no es una variante diferente.<sup>5</sup> Los eosinófilos pueden ser tan numerosos como para formar abscesos eosinofílicos; los neutrófilos generalmente no son abundantes y su presencia con frecuencia correlaciona con síntomas B.<sup>15-17</sup> Las fibras de colágena, refringentes a la luz polarizada, y las células lacunares, definen a la esclerosis nodular. Esta variedad es la más común en países desarrollados.<sup>18</sup> Las células de R-S presentan retracción del citoplasma, lo que les da el aspecto de estar en una laguna (células lacunares); pueden ser escasas o numerosas como en el caso de la “variante sincial” donde hay acumulación de células de R-S.<sup>19</sup> El Grupo Nacional Británico de Linfomas (BNLIG) dividió a la variedad esclerosis nodular en dos grados ya que algunos grupos de estudio han demostrado su valor pronóstico. Sin embargo, la OMS en el 2008 indicó que no se requiere esta separación en el diagnóstico.<sup>4,8,20</sup> El grado I corresponde

**Figura 1.** Variabilidad citológica de las células neoplásicas (células de Reed-Sternberg y células de Hodgkin) en el linfoma de Hodgkin clásico.

al grupo con pocas células de R-S, y el grado II el que tiene numerosas células de R-S en grupos que semejan disminución linfoide.<sup>20</sup> El resto del espectro del linfoma de Hodgkin clásico está constituido por la celularidad mixta, pérdida linfoide y la variante rica en linfocitos.<sup>3</sup> En ocasiones el patrón de afección ganglionar puede ser interfolicular (linfoma de Hodgkin interfolicular) lo que puede confundirse con hiperplasia reactiva predominantemente paracortical.<sup>21,22</sup>

En la “variante rica en linfocitos” hay escasas células de R-S clásicas (con inmunofenotipo característico) en un entorno celular compuesto por linfocitos pequeños, con pocos o ausentes eosinófilos o células plasmáticas. Histológicamente esta variedad se confunde con linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular; sin embargo, hay células clásicas de R-S y las características clínicas son similares a la esclerosis nodular y celularidad mixta.<sup>8,23</sup> En un estudio de 426 casos inicialmente diagnosticados como LHPLN realizado por el grupo ETFL (European Task Force on Lymphoma), después de la immunomarcación, la mitad resultaron LH clásico variante rica en linfocitos.<sup>24</sup>

En el linfoma de Hodgkin variedad predominio linfocítico nodular (linfoma de Hodgkin no clásico o paragranuloma nodular), las células neoplásicas conocidas como células de predominio linfocítico (LP) (previamente llamadas L&H / variante linfocítica histiocítica de la células de R-S) o en roseta de maíz, presentan inmunofenotipo B (figura 2). Estas células LP tienen núcleo vesicular polilobulado con nucléolos pequeños y escaso citoplasma, localizadas en un entorno celular constituido por linfocitos pequeños B y un número variable de histiocitos epiteloides, todos inmersos en un malla de células dendríticas foliculares CD21/CD35 positivas.<sup>7,25,26</sup> Es característica la presencia de numerosas células T que pueden o no formar un collar (rosetas) alrededor de las células LP y no

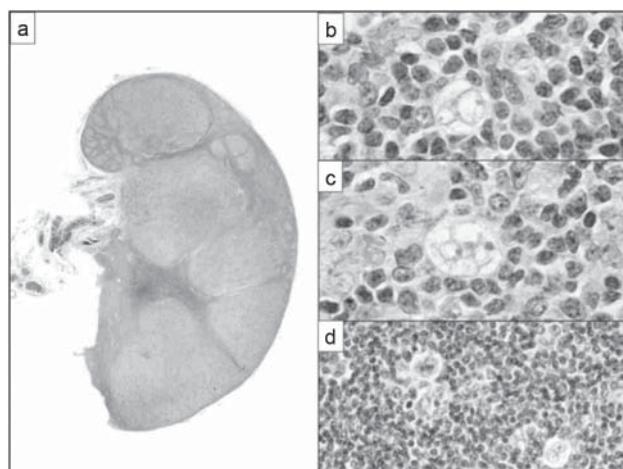
expresan ligando CD40L.<sup>15</sup> Ocasionalmente hay centros germinales reactivos con transformación progresiva de centros germinales. No hay necrosis tisular en esta variante. El linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular tiene características clínicas diferentes al linfoma de Hodgkin clásico como: 1) curso clínico indolente (con recaídas ocasionales) de muy buen pronóstico; 2) algunos de los casos que recaen (5%) lo hacen como linfomas no Hodgkin B de alto grado; 3) mayor frecuencia en hombres entre la cuarta y quinta décadas de la vida, sin el patrón de edad bi-modal que se ve en el linfoma de Hodgkin clásico; 4) gran tendencia a la afección restringida a ganglios cervicales, axilares, inguinales o los tres.<sup>7,27</sup>

El diagnóstico histológico del linfoma de Hodgkin clásico y de predominio linfocítico nodular, tienen limitaciones porque puede confundirse con otras entidades linfoproliferativas que contengan células semejantes a las de R-S (por ej. linfoma B rico en células T, linfoma anaplásico de células grandes).<sup>4,5,7,25</sup> Por esto la inmunohistoquímica se ha convertido en una herramienta indispensable en el diagnóstico de linfoma de Hodgkin.<sup>13,23</sup>

## INMUNOHISTOQUÍMICA

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin clásico se basa en la identificación morfológica de la célula de R-S (o sus variantes) y el entorno inflamatorio celular, y en el inmunofenotipo de estas células.<sup>13,23,25</sup> Por inmunohistoquímica la definición diagnóstica del linfoma de Hodgkin clásico es que las células de R-S sean positivas al CD30, al CD15 y negativas para el CD45 y el EMA, y en ocasiones positivas a marcadores B (*vide-infra*). Los linfocitos que rodean a estas células son linfocitos T (la mayoría son CD4+).<sup>13,23</sup> Lo anterior ha promovido algunos cambios importantes en el conocimiento de la biología del linfoma de Hodgkin. El primero es que muchos de los casos diagnosticados como linfoma de Hodgkin con disminución linfoide se han reclasificado como linfomas no Hodgkin variedad anaplásica de células grandes (LAGC) (CD30+, CD15-, EMA +, Alk-1+).<sup>28</sup> Lo segundo es que la variedad predominio linfocítico nodular se considera hoy una entidad diferente al linfoma de Hodgkin clásico, que expresa fenotipo CD30-/, CD15-, antígenos B +, antígenos T -, EMA+ y Oct-2+.<sup>7,29</sup>

Lo más característico en el diagnóstico inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin clásico, es la expresión



**Figura 2.** Características morfológicas del linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular a) Ganglio linfático con patrón de crecimiento nodular (retículo Gordon-Sweet-montaje), b-c) Núcleo polilobulado de las células “LP” o “rosetas de maíz” (HE, 100X) d) células “LP” dispersas en un ambiente de abundantes linfocitos (HE, 40X).

del CD30 y CD15<sup>13,23</sup> (figura 3, cuadro 3). Estos dos anticuerpos no son específicos de la célula de R-S; sin embargo, su expresión es positiva en un alto porcentaje de casos (98% el CD30 y 84% el CD15). Von Wasielewski, y col., informaron que el inmunofenotipo puede tener correlación pronóstica pues los pacientes con CD15 negativo tienen un curso clínico malo, comparado con los casos con expresión de CD15.<sup>30</sup> Estos dos marcadores (CD30 y CD15), aunque útiles para identificar a las células de R-S, no indican su origen. El CD30 es una glucoproteína transmembrana tipo I compuesta por 595 aminoácidos, de 120/105 kDa de peso molecular, y miembro de la familia de factor de necrosis tumoral (*TNFP superfamily*).<sup>31</sup> La expresión de CD30 es característica pero no exclusiva de las células de R-S y consiste en la positividad en la membrana y en la zona del aparato de

Golgi.<sup>13,23,31</sup> Puede haber positividad al CD30 en diversos linfomas, con excepción del linfoma linfoblástico. La expresión de CD30 es una de las características principales de la papulosis linfomatoide y del linfoma anaplásico de células grandes (LACG).<sup>28</sup> Hay positividad variable de CD30 en los linfomas con inmunofenotipo T, en los tipos pleomórficos, en 30% de los inmunoblasticos, y en 25 % de los linfomas T asociados a HTLV-1. En los linfomas B la expresión de CD30 es baja (10-20%). Algunos linfomas B inmunoblasticos y el linfoma de Burkitt pueden expresar CD30.<sup>31</sup> El CD15 reconoce un glucolípido (lacto-N-fucopentosa III ceramida) conocido como hapteno X coexistente en diversas células entre las que se encuentran los granulocitos, monocitos, macrófagos tisulares y en diversas células epiteliales.<sup>32</sup> En el linfoma de Hodgkin clásico, el CD15 marca las células de R-S en la membrana celular, en el citoplasma y en forma de “punto paranuclear” en la zona del aparato de Golgi.<sup>32</sup> El CD15 puede ser positivo en pocas células e incluso estar restringido a escasos gránulos en la zona del aparato de Golgi.<sup>13,23,32</sup>

Las células de R-S pueden expresar CD20, pero este es débil y en escasas células; si el CD20 es intenso y positivo en todas las células grandes, entonces debe considerarse el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) (tipo linfoma B rico en células T e histiocitos) o el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.<sup>7,8</sup> Aproximadamente 95% de las células de R-S son positivas al PAX5/BSAP, en el núcleo y la marcación es más débil que las células B reactivas adyacentes, característica que permite identificarlas fácilmente (figura 3).<sup>4,8</sup>

Se ha descrito expresión de antígenos T y CD21 en pocos casos en las células de R-S.<sup>33</sup> Es característico que las células de R-S sean negativas al factor de transcripción Oct-2, lo que las distingue de las células de predominio linfocítico nodular (células LP), que son positivas (*vide infra*). Puede haber expresión de EMA en 5% de los casos de LHC, pero es débil y focal. La fascina (proteína asociada a la actina) es intensamente positiva en las células de RS y negativa en las células del linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.<sup>13</sup>

Al considerar el diagnóstico de linfoma de Hodgkin, es importante observar cuidadosamente el entorno celular reactivo para confirmar que éstas son citológicamente normales y tienen el inmunofenotipo adecuado. Los

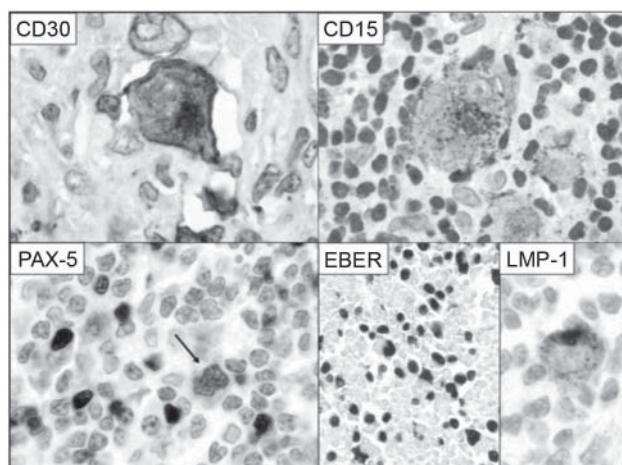


Figura 3. Inmunofenotipo habitual del linfoma de Hodgkin clásico: CD30+, CD15+, PAX-5 + débil (flecha), dependiendo del subtipo puede variar la positividad para LMP-1 y EBER (cuadro 3).

Cuadro 3. Variabilidad del inmunofenotipo de la célula de Reed-Sternberg

Inmunofenotipo habitual (común)			
CD15+	CD30+	EMA-	76%
Inmunofenotipo poco usual			
CD15-	CD30+	EMA-	13%
CD15+	CD30-	EMA-	2%
Inmunofenotipo aberrante			
CD15+	CD30+	EMA+	5%
CD15-	CD30+	EMA+	3%
CD15-	CD30-	EMA-	1%

George Delsol. II Congreso Internacional de Hematopatología Diagnóstica. México, DF, 2007.

componentes del entorno celular son, principalmente, linfocitos T cooperadores (CD4+). Los linfocitos que rodean a las células R-S, además expresan ligandos CD30L y CD40L.<sup>13,23</sup> En casos de linfoma de Hodgkin en pacientes con sida los linfocitos T acompañantes son CD8 (citotóxicos/supresores), lo que posiblemente explique el curso clínico agresivo en esos pacientes.<sup>34</sup> Estas células del entorno en el linfoma de Hodgkin son atraídas por linfocinas, diversas interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa y factor de crecimiento transformante beta.<sup>15</sup> Estas linfocinas son responsables de los síntomas clínicos y del cuadro histológico en pacientes con linfoma de Hodgkin.<sup>15,16</sup> Por ejemplo, la producción de IL-1 y 6 correlaciona con los síntomas B, así como la IL-5 con la esoinofilia tisular y sanguínea.<sup>15</sup> Varias glucoproteínas de membrana de linfocitos T, que incluyen CD30L y CD40L, actúan sobre las células de R-S, como factor de crecimiento y adhesión y son capaces, a su vez, de estimular la expresión de otras moléculas como el CD54, para hacer más estrecha la interacción entre células de R-S y linfocitos T.<sup>15</sup> Por su parte, la expresión en membrana en células R-S de antígenos de histocompatibilidad clase II y otra moléculas accesorias, como CD27L, CD30, CD54, CD58, CD80, y CD86, producen atracción e interacción con linfocitos T.<sup>15</sup>

Por inmunohistoquímica, hibridación *in situ* y reacción en cadena de polimerasa (PCR), se ha podido demostrar ADN del virus de Epstein-Barr (EB) en las células de R-S; la mayor frecuencia (hasta en 80%) en los casos de LHC celularidad mixta y la menor frecuencia en la esclerosis nodular (10-40%).<sup>12,35,36</sup> Este hallazgo puede ser una evidencia más de que la célula de R-S efectivamente deriva de un linfocito B, blanco habitual del virus de Epstein-Barr. Además, es posible que el virus de Epstein-Barr participe en la transformación maligna, sea por la integración del virus al genoma o por la posible activación de oncogenes. Sin embargo, en algunos casos de linfoma de Hodgkin (hasta 50% en algunas series) no se ha podido detectar actividad viral, lo que obliga a pensar si efectivamente el virus de Epstein-Barr es “pasajero o protagonista” en esta enfermedad.<sup>12,37</sup>

En el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular, la célula proliferante es un linfocito B (células LP) (posiblemente centroblasto del centro germinal) que por PCR se ha demostrado que tiene reordenamientos de genes de inmunoglobulinas con elevada frecuencia

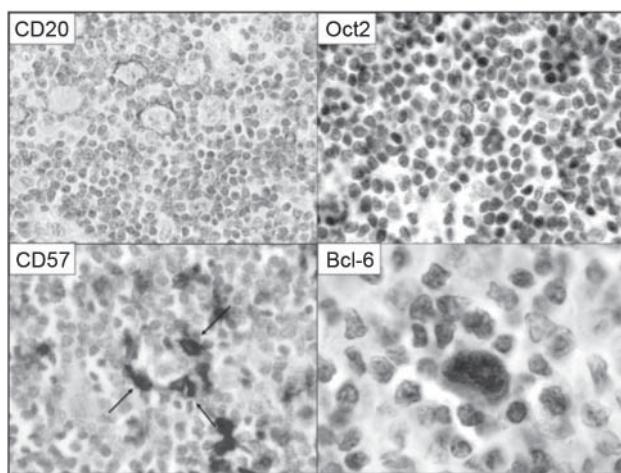
de mutación somática en la región variable de genes de inmunoglobulinas.<sup>7,9,13,14</sup> Las células LP son positivas al CD20, CD79a, PAX-5, BCL-6, CD45, cadena J y hasta el 50% EMA (figura 4). Aproximadamente 27% de las células LP expresan Ig. A diferencia de las células de R-S, las células del LP son positivas al Oct-2 y BOB.1 y pueden expresar restricción a cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Las células LP son negativas al LMP-1, al CD15 y únicamente 19% de los casos muestra positividad al CD30. La mayoría de las células LP están rodeadas (formando rosetas) de células CD3 y en menor grado CD57. Con el CD20 se identifican nódulos de linfocitos B y las células LP resaltan por el tamaño y la marcación intensa en la membrana (figura 4). Es característica una malla de células dendríticas foliculares positivas al CD21/CD35.<sup>7,9,13</sup>

## INMUNOMARCACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La inmunomarcación, además de ayudar al diagnóstico preciso del linfoma de Hodgkin, ha contribuido a diferenciarlo de diversas entidades con las que puede confundirse desde el punto de vista histológico (cuadro 4, figura 5).

### Linfoma T periférico (LTP)

El cuadro clínico difiere del linfoma de Hodgkin en que los linfomas T periféricos generalmente ocurren en adultos mayores de 60 años, con linfadenopatía generalizada y frecuente infiltración a la médula ósea, bazo e hígado.<sup>38</sup> Morfológicamente, la citología es desde el monomorfismo



**Figura 4.** Inmunofenotipo del linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular: CD20+, Oct2+, Bcl-6 +, el CD57 marca los linfocitos T (flechas) alrededor de las células “LP” formando rosetas.

**Cuadro 4.** Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin

	CD20 (%)	PAX5 (%)	CD3 (%)	CD30 (%)	CD15 (%)	LMP1 (%)	EMA (%)	ALK (%)
LHC	-/+ (5-30)	+(90)	-	+(95)	+/- (75-85)	+/- (10-90)	-	-
LHPLN	+(92)	+(100)	-	-/+ (17-20)	-/+ (0-21)	-	-/+ (50-60)	-
LDCGB	+(97)	+(97)	-	-/+ (5-48)	+/- (10-60)	-/+ (10)	-	-
LDCGB-PM	+	+	-	+/- (69-80)	-	-	-	-
LACG	-	-	-/+ (25-50)	+(99)	-/+ (15-25)	-/+ (20)	+/- (60-96)	± (70-80)
LPT	-	-	+/- (60-90)	-/+ (3-20)	-/+ (3-20)	-/+	-	-

\* La gama de positividad (%) se muestra entre paréntesis.

LHC: linfoma de Hodgkin clásico; LHPLN: linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular; LDCG-B: linfoma difuso de células grandes B; LDCGB-PM: linfoma difuso de células grandes B primario mediastinal; LACG: linfoma anaplásico de células grandes T; LTP: linfoma T periférico (NOS).

hasta el pleomorfismo acentuado con células que semejen a las de R-S. Sin embargo, a diferencia del LHC, hay atipia marcada de todas las células (atipia difusa). Puede haber eosinófilos, linfocitos B e histiocitos epiteloides, numerosos en la variante linfoepitelial (linfoma de Lennert), y se confunde con LHC celularidad mixta. El inmunofenotipo es T “aberrante” con pérdida frecuente de CD5 y CD7. El CD30 y el CD15 pueden expresarse hasta en 60%, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial con LH. Ocasionalmente se necesitan estudios de reordenamiento genético para receptores de células T.<sup>39</sup>

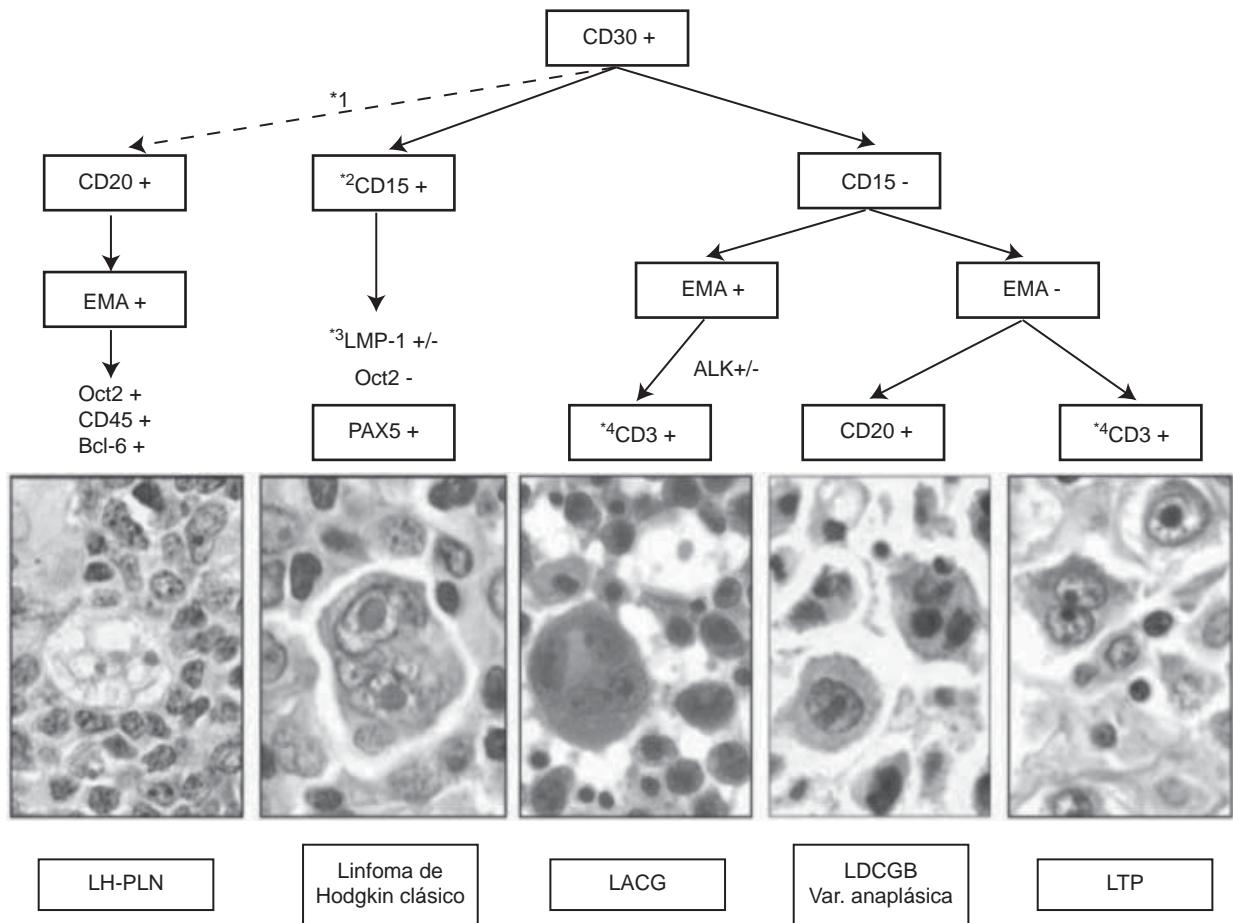
#### Linfoma B rico en células T-rico en histiocitos

##### (LBRCTH)

Esta variedad agresiva del linfoma difuso de células grandes B ocurre generalmente en hombres adultos, en la cuarta década de la vida, con linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y, en ocasiones, afección a médula ósea y hepatomegalia.<sup>40,41</sup> Descrito por Ramsey y col., ha recibido varios nombres, como pseudolinfoma T o linfoma T semejante a Hodgkin.<sup>42</sup> Desde la perspectiva morfológica la arquitectura ganglionar es difusa, en ocasiones vagamente nodular, con menos de 10% de células grandes neoplásicas que semejan centroblastos; tienen núcleos pequeños en un entorno rico en linfocitos pequeños, sin atipia con inmunofenotipo T (CD3+/CD5+), y proporción variable de CD4 y CD8. Hay escasos linfocitos pequeños B. Existen números variables de histiocitos epiteloides; generalmente no hay eosinófilos ni células plasmáticas. Este cuadro histológico puede semejar linfoma de Hodgkin de predominio

linfocítico nodular, y la distinción entre ambos es decisiva, pues el linfoma B rico en células T-rico en histiocitos es una neoplasia agresiva mientras que el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular suele ser indolente, y ambos requieren distintos tratamientos. Por lo anterior son importantes los estudios de inmunohistoquímica.<sup>2,4</sup> Las células grandes, neoplásicas en el linfoma B rico en células T-rico en histiocitos expresan marcadores B (CD20 / CD79a / PAX-5) y BCL-6 y pueden ser positivas al BCL-2 y EMA y rara vez al CD30, pero son negativas al CD15 y virus de Epstein-Barr. Hay expresión de cadenas ligeras de inmunoglobulinas y se ha podido detectar reordenamiento genético de Ig por Southern Blot o PCR.<sup>40</sup>

El inmunofenotipo de las células grandes es de poca utilidad para el diagnóstico diferencial con linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular puesto que es similar. Sin embargo, la evaluación del entorno celular puede ayudar. Con el CD20 se observa un patrón nodular con numerosas células B en el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular, así como agregados de células dendríticas foliculares CD21/CD35 + y numerosas células CD57 +, en áreas que rodean a las células B (rosetas). Recientemente se demostró la expresión de PD1(NAT-105) en las células T que forman “rosetas” en casos de linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular. Sin embargo, también se han descrito en algunos casos de el linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.<sup>43</sup> No obstante, y a pesar de no ser característico de linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular, la presencia de células PD-1 positivas en las “rosetas T”, es una herramienta adicional en el diagnóstico



**Figuras 5.** Algoritmo: Diagnóstico diferencial por inmunohistoquímica del linfoma de Hodgkin.

<sup>1</sup> El CD30 es positivo en 17-20% de los casos de LH-PLN

<sup>2</sup> El CD15 es positivo en el 75-85% de los casos

<sup>3</sup> La frecuencia de positividad al LMP-1 depende del subtipo histológico de linfoma de Hodgkin

<sup>4</sup> Algunos casos pueden tener pérdida de expresión de CD3 por lo cual se sugiere realizar otros marcadores T (CD4,CD8, CD2, CD5, CD7, CD43) o CD45.

LH-PLN: linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular; LACG: linfoma anaplásico de células grandes; LDCG-B: linfoma difuso de células grandes B; LTP: linfoma T periférico (sin otra especificación-NOS).

diferencial entre el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y el linfoma B rico en células T-rico en histiocitos.<sup>43</sup> En este último el entorno celular es predominantemente de linfocitos T y las células CD57+ sólo se ven ocasionalmente, y no hay rosetas PD-1 positivas, ni células CD21/CD35 o células del manto residuales IgD+.

#### Linfoma primario mediastinal (tímico) de células grandes B

Este linfoma semeja clínicamente el linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular. Afecta sobre todo a mujeres,

con edad promedio de 35 años. Se presenta clínicamente como una masa mediastinal y con frecuencia se disemina al sistema nervioso central, el hígado, los ovarios, el riñón, los intestinos y las glándulas suprarrenales.<sup>44</sup> Morfológicamente suele observarse fibrosis que forma “compartimentos celulares”. Las células neoplásicas son numerosas, grandes, con núcleo irregular, algunas veces pleomórfico o multilobulado y abundante citoplasma pálido/claro; muestran marcada atipia. Las células neoplásicas pueden semejar inmunoblastos o células de R-S y el inmunofenotipo es B (CD-20+ / CD79a +), y expresan IRF4/MUM1 y CD23;

son negativas al CD15. Hasta 80% de los casos son positivos al CD30, por lo que se puede confundir con linfoma de Hodgkin clásico.<sup>45</sup> Isaacson y col. han sugerido que el origen celular de este tipo de linfoma es posiblemente de los linfocitos B del timo llamados “linfocitos asteroïdes”.<sup>45,46</sup> Los estudios moleculares han demostrado que los linfomas B del mediastino tienen mutaciones somáticas en la región variable de los genes de Ig. Estos linfomas también expresan el factor de transcripción nuclear Bcl-6 y la metaloproteína-sa de membrana CD10 que representan antígenos asociados a células de centro germinal.<sup>44</sup>

#### **Linfoma anaplásico de células grandes (LACG)**

En la clasificación de la OMS de 2008 se divide a los linfomas anaplásicos de células grandes en ALK positivos y ALK negativos.<sup>47</sup> A pesar de que clínicamente y en pronóstico son diferentes, su similitud histológica puede confundirlos con linfoma de Hodgkin clásico.<sup>47</sup> El linfoma anaplásico de células grandes tiene un espectro morfológico diverso, desde monomórfico hasta pleomórfico. Los ganglios linfáticos muestran invasión sinusoidal por grupos cohesivos de células irregulares, con núcleos polimorfos y abundante citoplasma. Estas células pueden semejar a las de R-S, pero son más pequeñas, con nucléolos menos prominentes, sin halos perinucleares; muchas de ellas tienen núcleos hendidos con un área paranuclear prominente (*paranuclear hof*), (Hallmark Cells). La afección sinusoidal sugiere el diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes, pues el linfoma de Hodgkin por lo general no infiltra sinusoides hasta no haber afectado intensamente la zona parafolicular.<sup>28</sup>

Por inmunohistoquímica las células del linfoma anaplásico de células grandes son positivas para CD45, antígenos T (CD3 /CD45RO/CD43/CD2/CD5/CD4), CD30 y antígeno epitelial de membrana (EMA); pueden ser positivos al ALK-1.<sup>13,28</sup> Además, la mayoría expresan gránulos citotóxicos (TIA1, Granzima B, perforina o ambas). El CD8 generalmente es negativo, aunque se han descrito casos positivos.<sup>28,47</sup>

A pesar de estas diferencias, algunos casos de linfoma anaplásico de células grandes pueden semejar morfológicamente linfoma de Hodgkin clásico, a lo que se ha llamado “patrón tipo Hodgkin”.<sup>48</sup> Ha sido motivo de mucha controversia en esta entidad; sin embargo, la mayor parte de estos casos se identifica por inmunohistoquímica (cuadro 4). La expresión de CD20 o CD15 excluye el diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes. Los casos que

expresan CD20 pueden corresponder a linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de células grandes B variante anaplásica, mientras que la positividad al CD45, antígenos T y EMA excluyen linfoma de Hodgkin clásico y favorecen linfoma anaplásico de células grandes. Los casos que no puedan clasificarse mediante técnicas moleculares como linfoma de Hodgkin clásico ni linfoma anaplásico de células grandes, deben llamarse “no clasificables” y el juicio clínico debe valorar una nueva biopsia. La OMS 2008 indica que no hay una verdadera “zona limítrofe” entre linfoma anaplásico de células grandes y linfoma de Hodgkin. El linfoma de Hodgkin clásico es un linfoma B y el linfoma anaplásico de células grandes es un linfoma T. El linfoma de Hodgkin clásico puede semejar linfoma anaplásico de células grandes en las áreas con patrón de pérdida linfoides.<sup>47</sup>

#### **Linfadenopatía reactiva de origen viral (mononucleosis infecciosa)**

Ocurre generalmente en adolescentes con una triada característica: fiebre, faringitis-amigdalitis y linfadenopatía cervical o generalizada.<sup>49</sup> Algunos pacientes tienen hepatosplenomegalia, petequias palatinas y trombocitopenia leve. Morfológicamente la arquitectura ganglionar está focalmente conservada, con expansión paracortical e histiocitosis sinusoidal. La expansión paracortical está formada por población heterogénea de células linfoides con una cantidad variable de células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos, lo que le imparte el aspecto “moteado”, similar a lo que se observa en otras infecciones virales.<sup>50</sup> Puede haber focos de necrosis. Hay numerosos inmunoblastos generalmente de menor tamaño que la célula mononuclear de Hodgkin y una cantidad variable de células similares a las de R-S. La inmunohistoquímica ayuda para el diagnóstico porque los inmunoblastos en la linfadenitis por mononucleosis infecciosa son positivos al CD45, CD20 y negativos al CD15, mientras que las células de Hodgkin son CD45 negativas y positivas para el CD15. Hay que tener cuidado pues en ambos casos hay positividad al CD30. Tanto la inmunohistoquímica como la hibridación *in situ* pueden identificar el virus de Epstein-Barr en la biopsia; sin embargo, este virus no puede utilizarse como característica distintiva, pues el linfoma de Hodgkin clásico también puede ser positivo.<sup>51,52</sup> La linfadenopatía por citomegalovirus puede producir cambios similares a los ocasionados por el virus de Epstein-Barr. Las inclusiones virales del citomegalovirus pueden semejar células de R-S e incluso pueden ser positivas al CD15.<sup>8</sup>

### Metástasis (melanoma, tumor de células germinales y algunos sarcomas)

En estos casos la inmunohistoquímica es de vital importancia. La proteína S-100 y el HMB-45 son positivos en casos de melanoma metastásico; el CD117 y la fosfatasa alcalina placentaria son positivos en el seminoma. Los casos de carcinoma metastásico que semejan linfoma de Hodgkin clásico o linfoma anaplásico de células grandes, pueden diagnosticarse con diversas citoqueratinas. Las características histológicas de linfoma de Hodgkin clásico, pérdida linfoide-fibrosis difusa, pueden confundirse con sarcomas, principalmente el histiocitoma fibroso maligno. En este caso la positividad al CD30, CD15 y PAX-5 sugiere LHC y descarta el sarcoma.<sup>53</sup>

### CONCLUSIÓN

El linfoma de Hodgkin puede diagnosticarse con tinción de hematoxilina y eosina y algunos marcadores de inmunohistoquímica. El inmunofenotipo ayuda a caracterizar el infiltrado celular; posiblemente contribuye a formular el pronóstico (en linfoma de Hodgkin clásico) y ayuda a excluir dos linfomas agresivos: el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma B rico en células T-rico en histiocitos. La inmunomarcación y las técnicas de ADN han permitido establecer que el origen celular del linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular es un linfocito B modificado del centro germinal y que la célula de R-S proviene de un precursor que reside en el centro germinal.<sup>54</sup> Numerosos estudios señalan que el virus de Epstein-Barr participa en la patogénesis del linfoma de Hodgkin clásico; sin embargo, hay casos en los que no se le puede detectar y además la distribución en todos los subtipos histológicos es inconstante.

A pesar de los avances diagnósticos y biológicos del linfoma de Hodgkin, todavía hay muchas incógnitas por resolver.<sup>54,55</sup> ¿Existen características microscópicas del linfoma de Hodgkin clásico que indiquen su comportamiento biológico? ¿Qué papel tiene el virus de Epstein-Barr en la patogenia del linfoma de Hodgkin? En casos en que no se puede encontrar virus Epstein-Barr, ¿existirá algún otro virus implicado? ¿Todos los casos de linfoma de Hodgkin clásico representan linfomas B o hay algunos T o nulos? ¿Las células dendríticas podrán dar origen a algún tipo de linfoma de Hodgkin clásico? En cuanto al linfoma de Hodgkin de predominio linfocitario,

¿qué relación tiene con la transformación progresiva de los centros germinales? ¿Estará relacionado el linfoma de Hodgkin de predominio linfocitario con el linfoma B rico en células T e histiocitos? Esta y muchas otras preguntas deben estudiarse para mejorar el conocimiento sobre la biología del linfoma de Hodgkin.

### REFERENCIAS

1. Ortiz-Hidalgo C. A short history of Hodgkin's disease and Burkitt's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1994;10 (Suppl. 1):S27-S33.
2. Forteza J. Hematopathology; a leap forward in pathology. A personal view. *Sem Diag Pathol* 2008;25:166-77.
3. Taylor CR. A History of the Reed- Sternberg cell. *Biomedicine* 1978; 28; 96-203.
4. Stein H. Introduction. *Hodgkin Lymphoma*. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*. IARC, Lyon 2008; p:321.
5. Taylor CR. *Hodgkin's disease is a non-Hodgkin lymphoma*. *Hum Pathol* 2005;36:1-4.
6. Butler JJ. The histological diagnosis of *Hodgkin's disease*. *Sem Diag Pathol* 1992;9:252-6.
7. Poppema S, Delsol G, Pilieri SA, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*. IARC, Lyon 2008; 323-5.
8. Stein H, Delsol G, Pilieri SA. Weiss LM, Popema S, Jaffe ES. *Classical Hodgkin Lymphoma*. Introduction In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. *WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue*. IARC, Lyon 2008; pp:326-9.
9. Fung HC, Nademanee AP. Approach to *Hodgkin's lymphoma* in the new millennium. *Hematol Oncol* 2002;20;1-15.
10. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms; A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
11. Schmitz KR, Distler V, Renné C, Bräuninger A, Hansmann ML. Pathogenesis of *Hodgkin's lymphoma*. *Eur J Haematol* 2005;75:26-33.
12. Quintanilla-Martinez L, Gamboa-Domínguez A, Gamez-Ledesma I, Ángeles-Ángeles A, Mohar A. Association of Epstein Barr virus latent membrane protein and *Hodgkin's disease* in Mexico. *Mod Pathol* 1995;8:675-9.
13. Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:441-61.
14. Pilieri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. *Hodgkin's lymphoma*: the pathologist's viewpoint. *J Clin Path* 2002;55:162-76.
15. Gruss H-J, Pinto A, Duyster J, Popemma S, Herrman F. *Hodgkin's disease*: a tumor with disturbed immunological pathways. *Immunol Today* 1997;18:156-63.
16. Hus S-M, Waldron Jr. JW, Hus P-L, Hough Jr. AJ. Cytokines in malignant lymphomas: review and prospective evaluation.

- Hum Pathol 1993;24:1040-57.
17. Stein H, Hummel M. Hodgkin's disease biology and origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Treat Rev* 1999;25:161-8.
  18. Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's disease. *Pediatr Oncol* 1997;44:891-906.
  19. Strickler JG, Michie SA, Waranke RA, Dorfman RF. The "syncytial variant" of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1986;10:170-7.
  20. Van Spronsen DJ, Vrints LW, Hofstra G, Crommelin MA, et al. Disappearance of prognostic significance of histopathological grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease for unselected patients. *Br J Haematol* 1997;69:322-7.
  21. Doggett RS, Colby TV, Dorfman RA. Interfollicular Hodgkin's disease. *A. J Surg Pathol* 1983;78:22-28.
  22. Ashton-Key M, Thorpe PA, Allen JP, Isaacson PG. Follicular Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1294-9.
  23. Fraga M, Forteza J. Diagnosis of Hodgkin's disease; an update of histological and immunophenotypical features. *Histol Histopathol* 2007;22:923-35.
  24. Sextro M, Diehl V, Franklin J, et al. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease-A workshop report. European Task Force on Lymphoma *Ann Oncol* 1996;7:61-65.
  25. Harris NL. The many faces of Hodgkin's disease around the world; what have we learned from its pathology. *Ann Oncol* 1998;9:S45-S56.
  26. Rahemtullah A, Lee Harris N, Dorn ME, Preffer FI, Hasserjian RP. Beyond the lymphocyte predominant cell: CD4+CD8+ T-cells in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1870-8.
  27. Illés A, Simon Z, Tóth E, Rosta A, Miltényi Z, Molnár Z. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL)-Clinicopathological features based on the data of two Hungarian lymphoma centres. *Pathol Oncol Res* 2008 Apr 23. [Epub ahead of print].
  28. Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KS. Anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:707-22.
  29. Poppema S. Lymphocyte-predominance Hodgkin's disease. *Sem Diag Pathol* 1992;9:257-64.
  30. Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann M-L, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the Immunophenotype. *Am J Pathol* 1997;151:1123-30.
  31. Horie R, Watanabe T. CD30 expression and function in health and disease. *Immunology* 1998;10:457-70.
  32. Aber DA, Weiss LM. CD15: A review. *Appl Immunohistochem* 1993;1:17-30.
  33. Delsol G, Megetto F, Brousset P, et al. Relation of follicular dendritic cells to Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with emphasis on the expression of CD21 antigen. *Am J Pathol* 1993;142:1729-38.
  34. Unger PD, Strauchen JA. Hodgkin's disease in AIDS patients. *Cancer* 1986;58:821-5.
  35. Weiss LM, Chang KL. Association of the Epstein-Barr virus with hematolymphoid neoplasia *Adv Anat Pathol* 1996;3:1-15.
  36. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009;9:15-27.
  37. Marish A, Weisenberger D, Duggan M, et al. Epstein-Barr viral genome in lymph nodes from patients with Hodgkin's disease may not be specific to Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol* 1991;139:37-43.
  38. Vose JM. Peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:997-1005.
  39. Armitage J, Vose J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26:4124-30.
  40. El Weshi A, Akhtar S, Mourad WA, et al. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: Clinical presentation, management and prognostic factors: report on 61 patients and review of literature. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1764-73.
  41. Leoncini L, Delsol G, Gascoyne RD, Harris NL, Pilieri M, Stein H. Aggressive B-cell lymphomas; a review based on the Workshop of the XI Meeting of the European Association for Hematopathology. *Histopathol* 2005;46:241-55.
  42. Ramsey AD, Smith WJ, Isaacson PG. T-cell-rich-B-cell lymphoma *Am J Surg Pathol* 1988;12:433-43.
  43. Nam-Cha SH, Roncador G, Sánchez-Verde L, et al. PD-1, a follicular T-cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1252-7.
  44. De Leval L, Ferry J, Falini B, Shipp M, Harris NL. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal B-cell lymphoma. Evidence for derivation from germinal center B cell? *Am J Surg Pathol* 2001;25:1277-82.
  45. Isaacson PG, Norton AJ, Addis BJ. The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet* 1987; 2:1488-91.
  46. Calaminici M, Piper K, Lee AM, Norton AJ. CD23 expression in mediastinal large B-cell lymphomas. *Histopathology* 2004;45:619-24.
  47. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496-504.
  48. Vassallo J, Lamant L, Brugieres L, et al. Alk-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosis Hodgkin's disease. Report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:223-9.
  49. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 2006;1:375-404.
  50. Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med* 2004;6:1-16.
  51. Cohen JI. Benign and malignant Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 2003;40:116-23.
  52. Kapatai G, Murray P. Contributions of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphomas. *J Clin Pathol* 2007;60:1342-9.
  53. Khalidi HS, Singleton TP, Weiss SW. Inflammatory malignant fibrous histiocytoma: distinction from Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma by panel of leukocyte markers. *Mod Pathol* 1997;10:438-44.
  54. Re D, Thomas RK, Behringer K, Diehl V. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. *Blood* 2005;105:4553-60.
  55. Jaffe ES, Zarate-Osorno A, Medeiros LJ. The interrelationship of Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphomas –Lessons learned from composite and sequential malignancies. *Sem Diag Pathol* 1992;9:297-303.