

# Entendiendo el inmunofenotipo de las neoplasias de células B maduras

Mauricio Sarmiento-Chavero,\* Nayeli Belem Gabiño-López\*

## RESUMEN

Las neoplasias de células B maduras son los tumores linfoides más frecuentes. En los últimos diez años ha habido cambios drásticos en su clasificación. Anteriormente sólo se utilizaban criterios morfológicos, pero en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008, se perfeccionó el uso de criterios en biología molecular y citogenética. Actualmente se cuenta con más de 25 tipos de neoplasias de células B maduras que comparten un origen común, pero existen diferencias en su expresión genética y en su fenotipo, por lo que presentan grandes variaciones en su historia natural y en su respuesta a tratamiento. Para el apropiado estudio y tratamiento de las neoplasias hematológicas y linfoides es indispensable tener conocimientos sobre biología molecular y citogenética porque estos criterios han evolucionado más allá de la clasificación y se han convertido con base en la terapéutica. Algunos de los subtipos más importantes de las neoplasias B maduras son linfoma B difuso de células grandes, linfoma folicular, linfoma del manto y linfoma de la zona marginal. En algunas ocasiones el diagnóstico diferencial por microscopia de luz de estos tumores es complicado (si no imposible). Por lo que la inmunohistoquímica se ha convertido en una herramienta esencial en el laboratorio de anatomía patológica. El objetivo de esta revisión es ayudar al equipo médico a entender la clasificación de las neoplasias de linfocitos B maduras, debido a que es un tema complicado pero fundamental para el adecuado tratamiento de estas neoplasias.

**Palabras clave.** Linfomas. Inmunohistoquímica. Linfoma B difuso de células grandes. Linfoma folicular. CD 20.

## INTRODUCCIÓN

La clasificación de neoplasias linfoides ha tenido diversos cambios<sup>1</sup> debido a avances en la comprensión de su origen y de su historia natural. Las clasificaciones se basaban en los patrones morfológicos de las neoplasias, pero a partir de que la OMS auspició la clasificación de las neoplasias hematológicas (2001) se ha intentado es-

## ABSTRACT

The mature B cell neoplasms are the most frequent lymphoid tumors. In the last 10 years there have been some drastic changes in their classification. Previously, we only used morphologic criteria, but in the last World Health Organization (WHO) classification of 2008, the use of molecular biology and cytogenetic criteria was improved. We currently have over 25 types of mature B cell neoplasms, which share a common origin (the mature B cells) but have differences in gene expression and phenotype, and therefore show a wide variation in natural history and response to treatment. For the proper study and treatment of hematologic and lymphoid neoplasms is now essential to have knowledge of molecular biology and cytogenetic, as these criteria have evolved beyond the classification and have become the basis of therapeutics. Some of the major subtypes of neoplasms mature B cell lymphoma are: diffuse large B cell lymphoma, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma. Sometimes the differential diagnosis by light microscopy of these tumors is difficult (if not impossible). Immunohistochemistry analysis has become an essential tool in the pathology laboratory. The aim of this review is to help the medical team to understand the classification of mature B neoplasms, because it is a complicated but critical subject for the proper management of these neoplasms.

**Key words.** Lymphoma. Immunohistochemistry. Diffuse large B cell lymphoma. Follicular lymphoma. CD 20.

tablecer la clasificación no únicamente con base en la morfología, también al patrón citogenético y al perfil molecular de las diferentes neoplasias.<sup>2</sup> Esto ha favorecido su aceptación entre la comunidad médica porque se ha convertido en una herramienta clínicamente útil, ha mejorado la concordancia interobservador y los estudios clínicos son más sencillos al tener criterios claros de demarcación entre las diferentes patologías.<sup>3,4</sup>

\* Unidad de Medicina Interna, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Dr. Mauricio Sarmiento Chavero

Unidad de Medicina Interna, Hospital Médica Sur. Pestalozzi, Núm. 737. Col. Narvarte, Del. Benito Juárez. C.P. 03020, México, D.F.

Tel.: 04455 5068-5533

Correo electrónico: sarmientomau@yahoo.com

Las neoplasias hematológicas, de acuerdo con la clasificación de la OMS, 2008, se dividen en mieloides y linfoides; estas últimas son: neoplasias de precursores linfoides, neoplasias de linfocitos B maduros, neoplasias de células T y NK maduras, linfoma de Hodgkin y desórdenes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias.<sup>5</sup> En este artículo únicamente se describirán los linfomas B maduros (Tabla 1).

En Estados Unidos, en 2008, se reportó un estimado de 66,120 nuevos casos de linfomas no Hodgkin y en México se estima que hubo 4,276 nuevos casos.<sup>6</sup> De éstos, aproximadamente 80% de los casos corresponden a neoplasias de linfocitos B maduros.

Para entender a los linfomas B como un género e identificar fácilmente la diferencia específica entre cada uno de éstos, es importante recordar la maduración normal del linfocito B. Esto ayudará a entender el uso de los diferentes marcadores inmunohistoquímicos y cómo utilizarlos.<sup>7</sup>

## MADURACIÓN DE LINFOCITO B

### Primera etapa

La maduración del linfocito B inicia en la médula ósea. La primera célula que se distingue como de estirpe B es la célula progenitora B (célula Pro-B), la cual expresa Tdt (deoxinucleotidil transferasa terminal), CD19 (*Cluster of Differentiation 19*) y CD79a. El Tdt es un marcador común de linfocitos inmaduros (T y B) y el CD19 es el primer marcador de células B.

Esta célula sufre un rearreglo en el segmento genético VDJ del cromosoma 14; en esta etapa la célula aún no presenta inmunoglobulinas de superficie. Después, se llevan a cabo rearreglos genéticos para la producción de una cadena  $\lambda$  o  $\kappa$ , resultando una inmunoglobulina M (IgM) de superficie, convirtiendo la célula pre B en célula B inmadura. Para salir a la circulación sanguínea, la célula B inmadura debe de expresar inmunoglobulina D

**Tabla 1.** Clasificación de los linfomas de linfocitos B maduros (OMS 2008).

Clasificación de la OMS 2008: neoplasias de células B maduras.	
Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños.	Linfoma difuso de células B grandes (LBDCG), sin otra especificación.
Leucemia promielocítica de células B.	Linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos.
Linfoma de la zona marginal de células B esplénico.	LBDCG primario de sistema nervioso central.
Leucemia de células peludas.	LBDCG cutáneo primario, tipo pierna.
Leucemia/linfoma de células B esplénico, no clasificado.	LBDCG EBV positivo de la edad adulta.
Linfoma linfoplasmocítico.	LBDCG asociado con inflamación crónica.
Enfermedad de cadenas pesadas.	Granulomatosis linfomatoide.
Mieloma múltiple.	Linfoma de células B grandes mediastinal primario (típico).
Plasmacitoma solitario de hueso.	Linfoma de células B grandes intravascular.
Plasmacitoma extraóseo.	Linfoma de células B grandes ALK positivo.
Linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT).	Linfoma plasmablastico.
Linfoma nodal de la zona marginal.	Linfoma de células B originado en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a herpes virus 8.
Linfoma folicular.	Linfoma primario en derrame.
Linfoma folicular pediátrico.	Linfoma de Burkitt.
Linfoma del centro folicular cutáneo primario.	Linfoma de células B, no clasificado, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt.
Linfoma de células del manto.	Linfoma de células B, no clasificado, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Hodgkin clásico.

ALK: anaplastic lymphoma kinase.

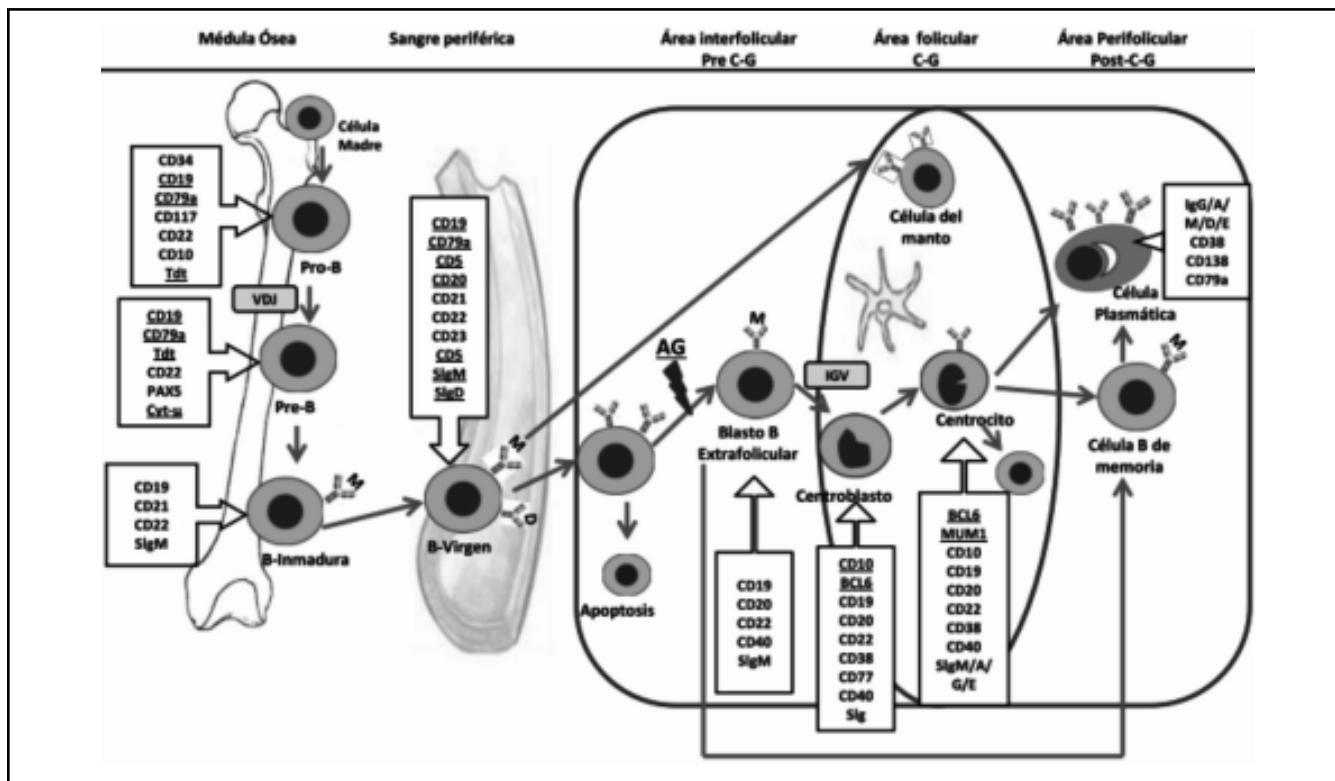


Figura 1. Modelo de maduración de los linfocitos B.

(IgD) de superficie y convertirse en una célula B virgen [IgM e IgD (+)].

La célula Pre-B conserva CD79a (+), CD19 (+) y Tdt (+), pero IgM (-), IgD (-). La célula B virgen, presenta CD79a (+) y CD19 (+), pero pierde Tdt. Además de expresar IgM (+) e IgD (+) en su superficie, otro marcador importante que se presenta en la célula B virgen de manera inconstante es el CD5.

Existen ciertos marcadores como el Tdt o el CD5 que sirven para distinguir cierta etapa en el desarrollo de la célula, mientras que existen algunos marcadores como CD19 o CD79a que son más útiles para diferenciar la estirpe celular. Éste es uno de los principios por los cuales se piden varios marcadores celulares al mismo tiempo, para encontrar la estirpe y el momento evolutivo de la célula (Figura 1).

## Segunda etapa

El linfocito B virgen [CD79a (+), CD19 (+), IgMs (+), IgDs (+), CD5 (+)] es la primera célula B que presenta CD20 (+). Esta célula se encuentra en etapa G0 del ciclo celular y normalmente se encuentra en sangre periférica

y en la zona del manto del folículo linfoide. Después de ser estimulada por un antígeno, la célula lleva a cabo una proliferación y transformación. En el caso de la respuesta dependiente de célula T, la célula viaja al centro germinal y se transforma en un centroblasto por hipermutación de la región variable de las cadenas pesadas y ligeras, expresando los marcadores CD 10 (+) y Bcl6 (+). Después, ya que las células sufrieron esta mutación y ya con sus inmunoglobulinas modificadas, se conocen como centrocitos (estos nombres hacen referencia a células inmaduras [blastos] y maduras [citos] del centro germinal), los cuales expresan Bcl-2 (+) y Bcl-6 (+). Expresándose IRF4/MUM1 para desactivar Bcl-6. Por lo que es probable que en el centrocito tardío, el Bcl-6 se encuentre negativo con IRF4/MUM1 (+). El centrocito desactiva Bcl-6 para convertirse en una célula B de memoria o célula plasmática, las cuales son Bcl-6 (-). Las células post-centro germinal (célula plasmática y célula B de memoria) son las últimas células en la diferenciación del linfocito B. En el caso de las células plasmáticas es importante mencionar que no expresan CD20 (-), pero expresan CD38 (+), CD138 (+) y CD79a (+).

## NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B MADUROS

Existen más de 30 categorías diagnósticas de neoplasias B. En esta revisión se hará mención de las categorías más importantes por su prevalencia.

### Linfoma de células del manto

Clínicamente se presentan como linfadenopatías no dolorosas. No existen factores de riesgo asociados a esta enfermedad y no se ha encontrado relación evidente con

algún agente infeccioso, aunque existen reportes aislados que asocian este linfoma a ciertos patógenos.<sup>8</sup> Morfológicamente presenta tres patrones microscópicos: nodular, difuso y crecimiento de la zona del manto, siendo más frecuente el patrón difuso. Recientemente se describió una variante *in situ*.<sup>9</sup> Estos tres patrones morfológicos parecen estar en relación con la progresión de la enfermedad.<sup>10</sup> La morfología citológica del linfoma del manto es variable. Existen cuatro tipos: clásico, células pequeñas, tipo pleomórfico y tipo blástico.<sup>11</sup> Siendo la presentación más común el subtipo clásico, el cual se caracteriza por la pre-

**Tabla 2.** Marcadores inmunohistoquímicos comunes y su función.

Marcador	Función
Tdt	Deoxinucleotidil transferasas terminal. Marcador de células precursores T y B.
CD 79a	Marcador de células B. Positivo desde linfocito Pre B hasta célula plasmática.
CD 20	Marcador de célula B. Útil para célula B posmácula ósea hasta maduración previa a célula plasmática. [Cel. Plasmática CD 20 (-)]. Sirve para determinar tratamiento con Rituximab.
CD 10	Previamente se llamaba antígeno común leucocitario (CALLA). Ahora es marcador de centro folicular. Corresponde a una enzima (metalopeptidasa) de membrana.
PAX 5	Factor de transcripción exclusivo de célula B. Positivo de célula pre B hasta antes de célula plasmática. Se complementa con CD20 y CD79a para determinar estirpe B.
CD 52	Marcador de células dendríticas y monocitos. Proteína blanca del Alemtuzumab.
ALK	Marcador de proteína de fusión NPM-ALK por t (2; 5). Linfomas T anaplásicos.
CD 138	(Heparán sulfato). Positivo en células plasmáticas y algunos epitelios escamosos.
Bcl-2	Proteína reguladora de la apoptosis. Positiva en células B en ganglio linfático, negativo en centroblastos. Útil para diferenciar ciertos linfomas (folículares) de hiperplasia linfoide.
Bcl-6	Factor de transcripción esencial para la formación del folículo secundario. Marcador útil para determinar grado de maduración de linfomas B, sobre todo para LBDCG y linfoma de Burkitt.
IRF4/MUM1	Factor de transcripción en centrocito tardío. Comúnmente positivo cuando Bcl6 es negativo.
CD 3	Marcador T más específico. Cuando es citoplasmático habla de diferenciación T temprana (se puede reportar como la cadena Epsilon de la proteína CD3ε). Si es marcador de membrana indica madurez del linfocito T.
CD 15	Reacciona con un antígeno de carbohidrato designado Lewis X, desempeña un papel en la fagocitosis, actividad bacteriana y quimiotaxis, está presente en neutrófilos, eosinófilos, monocitos, algunas células epiteliales y en las células de Reed-Sternberg en el linfoma de Hodgkin.
CD 30	Es una proteína de membrana de la familia del factor de necrosis tumoral. Se expresa en las células de Reed-Sternberg en el linfoma de Hodgkin, en células B activadas y linfocitos T. También se expresa en carcinoma de células embrionarias.
Anexina A1.	Marcador específico para leucemia de células peludas.
Ciclina D1.	Sirve para diferenciar al linfoma de células del manto, es marcador de traslocación t (11:14). Forma parte de un grupo de proteínas reguladoras del ciclo celular.
CD 57	Marcador de célula NK.
EMA	Antígeno de membrana epitelial. Expresado por células del epitelio glandular o ductal.
CD 1a	Proteína cuya función es restringir la respuesta T a ciertos antígenos. Normalmente se encuentra en el timocito cortical. Puede ser usado como marcador de diferenciación T.

Tdt: terminal deoxynucleotidyl transferase. PAX: paired box. CD: cluster of differentiation. EMA: epithelial membrane antigen. Bcl: B cell lymphoma. ALK: anaplastic lymphoma kinase.

sencia de células medianas a pequeñas monomórficas con núcleo indentado y citoplasma escaso pálido, siendo más agresivas las variantes blastoide y pleomórfica. El patrón inmunohistoquímico y molecular (Tabla 3) se conoce desde más de diez años,<sup>12</sup> pero aún quedan muchas preguntas sobre la patogénesis de estos tumores.<sup>13</sup> La inmunohistoquímica se caracteriza por tener marcadores de linfocitos B (CD19, CD20, CD79a y pax5) e inmunoglobulinas de superficie (IgM/IgD), usualmente negativos para CD10 y BCL6, positivos para CD5 y CD43 (al igual que el linfoma de linfocitos pequeños, con diferencia de que el linfoma de linfocitos pequeños (LLP) es CD23(+), pero el linfoma del manto es CD23(-)). El marcador más específico es la positividad en el núcleo para ciclina D1, lo que correlaciona con la t(11; 14) (q13; q32).<sup>14</sup> Esta traslocación se considera el evento principal en la patogénesis de este linfoma.<sup>15</sup> La sobreexpresión de ciclina D1 contribuye a la linfomagénesis, venciendo la restricción de la proteína RB1 (retinoblastoma 1), provocando un descontrol en el ciclo celular que ocasiona eventos moleculares secundarios.<sup>16</sup>

## LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular es uno de los linfomas B más comunes en México y el mundo. Clínicamente se encuentran dentro de los linfomas indolentes debido a su baja agresividad y la buena respuesta al tratamiento.<sup>17</sup> Reciben su nombre por el patrón que presentan al microscopio de luz. En algunos casos es difícil de diferen-

ciar de otros procesos reactivos o algunos otros linfomas; por ello, la importancia de la inmunohistoquímica en este caso.<sup>18</sup> También, la inmunohistoquímica ha cobrado una nueva utilidad debido al reconocimiento de la existencia de linfoma folicular *in situ*, el cual representa un paso molecular diferente en la patogénesis del linfoma. Normalmente el diagnóstico se realiza en ganglios reactivos con hiperplasia folicular que muestra zonas de aumento de expresión de Bcl-2 y CD10.<sup>19</sup> Actualmente es motivo de controversia el mejor tratamiento para estas lesiones.<sup>20</sup>

Se caracteriza por la traslocación t(14:18) en aproximadamente 90% de los casos (Tabla 2), lo cual lleva a la desregulación del proto-oncogen Bcl-2, y posteriormente a la adquisición de nuevas alteraciones cromosómicas.<sup>21</sup> Normalmente estos tumores expresan CD19, CD20; CD22, CD79a (+), CD10 (+) y Bcl 2 (+).

Morfológicamente se utiliza el sistema de Berard,<sup>22</sup> el cual se basa en el número de centroblastos por campo para determinar el grado del linfoma. Actualmente, este sistema, aunque es útil, ha demostrado ser un pobre predictor de pronóstico clínico y también mala reproductibilidad interobservador.<sup>23</sup>

La inmunohistoquímica sirve para confirmar el diagnóstico y en algunos casos para diferenciar de procesos reactivos no neoplásicos y para detección de linfoma *in situ* (Tabla 1). Actualmente se desarrollan modelos pronósticos basados en las características moleculares del microambiente del linfoma.<sup>24,25</sup>

**Tabla 3.** Características moleculares de los principales linfomas B maduros.

Linfoma	Inmunofenotipo	Alteración molecular
Folicular	CD20+; CD19+; BCL2 +; BCL6+; CD5-; CD3-; CD10+; Ciclina D1 (-)	t(14,18) (q32;q21)
L linfocitos pequeños/ leucemia linfocítica crónica	CD20+ CD19+, CD 10 +, BCL 6 -, CD 5 +, CD 3 -, Ciclina D1 -	+ 12, del 6q, del 11q, del 13 q
Linfoma B difuso de células grandes	CD 20 +, CD 19 +, CD 79a +, CD 5 + (5%), ciclina D1 -, CD 10 -/+, BCL 6 +/-, BCL 2 -, CD 3 -	
Linfoma de la zona marginal	CD 20 +, CD79a +, CD 5 -, CD 10 -, CD 23 -, Ciclina D1 -, BCL 2 -, BCL 6 -	t(11,18) (q21; q21)
Linfoma del manto	CD 20 +, CD 19 +, BCL 2 +, BCL 6 +, CD 5 +, CD 3 -, CICLINA D1 +, CD 10 -	t(11,14) (q13; q23)
Mieloma múltiple	CD 3 -, CD 79a +, CD 20 -, CD 5 -, CD 10 -, BCL 6 -, CD 3 -, CICLINA D1 -, IRF4/MUM1 +, CD 23 -	Translocación 19q32

PAX: paired box. CD: cluster of differentiation. Bcl: B cell lymphoma. Del: delección. IRF: interferon regulatoy factor. MUM: multiple myeloma oncogene.

## Linfoma B difuso de células grandes

El linfoma B difuso de células grandes es el linfoma más común, comprende 30% de todos los linfomas y de 30-50% de los linfomas no-Hodgkin, siendo el más agresivo de éstos.<sup>26-28</sup>

Morfológicamente presentan un patrón difuso de linfocitos grandes y atípicos. Citológicamente se reconocen varios subtipos:<sup>5,26</sup>

- Centroblástico 80% de los casos (escaso citoplasma, núcleo vesicular, cromatina granular fina, pequeños nucléolos).
- Inmunoblástico 10% de los casos, tiene más de 90% de inmunoblastos (nucléolo central pequeño o grande y único y citoplasma moderado).
- Rico en células T/histiocitos (las células neoplásicas comprenden menos de 10% de la celularidad total y presentan abundantes linfocitos T/histiocitos no neoplásicos en el fondo).
- Anaplásico (células muy grandes, cohesivas, núcleo pleomórfico).
- Plasmablástico (núcleo excéntrico y citoplasma eosinófilo).

Debido a sus características histológicas se debe realizar diagnóstico diferencial con algunos carcinomas y melanomas, así como con el linfoma de Burkitt, linfoma plasmablástico, mieloma plasmablástico y linfoma mediastinal B de células grandes. Para lo que es útil la inmunohistoquímica.

Para el diagnóstico se utiliza CD20 (marcador de células B maduras), cuando éste es negativo, es de utilidad el CD79a (marcador pan-B). Pueden ser positivos el CD138, CD19, CD22, el CD5 es positivo en 10% y el CD10 es positivo en 25-50% de los casos, Pax 5 fue positivo en 100% de los casos descritos por Desouki.<sup>29</sup> CD99 es un marcador útil para el diagnóstico del sarcoma de Edwin, también se encuentra en neoplasias linfoides. En un estudio realizado por Lee, et al.,<sup>30</sup> se estudiaron 155 pacientes con linfoma B difuso de células grandes, de los cuales 60 (38.7%) fueron CD99(+) y estuvieron asociados a estados avanzados de la enfermedad, no hubo diferencias en la respuesta al tratamiento de los casos CD99(+) y CD99(-).

De acuerdo con el inmunofenotipo se reconocen dos subtipos:<sup>26,27,31</sup> parecido a células B del centro germinal y parecido a células B activas. Para distinguir estos dos subtipos se requiere un panel de cuatro inmunomarcadores básicos (CD20, CD10, BCL6 y MUM1). El CD10 positivo,

BCL6 negativo o positivo y MUM1/IRF4 negativo se relacionan con el subtipo centro germinal (GCB-type), este subtipo presenta un periodo libre de enfermedad mayor, independientemente del IPI (índice pronóstico internacional).<sup>27</sup> El MUM1/IRF4 (+) y CD38 (+) se relacionan con el subtipo no-centro germinal.<sup>26,32-34</sup>

Son seis genes identificados que tienen importancia en la supervivencia, LMO 2, Bcl-6 y FN1 predicen una supervivencia larga mientras que CCND2, SCYA3 y Bcl-2 predicen una supervivencia corta.<sup>35</sup> Las traslocaciones relacionadas con el DLBCL más comunes son la t(3;14)(q27;q32) (30-35% asociada con BCL-6), t(14;18)(q32;q21) (20-30% asociada con Bcl-2), y t(8;14)(q24;q32) (10% asociada con MYC).<sup>36</sup>

## LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EXTRANODAL DE TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSAS (LINFOMA TIPO MALT)

En 1983 Isaacson reportó un nuevo tipo de linfoma bajo el título de linfoma maligno extraganglionar de tejido linfoide asociado a mucosas, actualmente llamado maltoma.<sup>37</sup> Su incidencia corresponde aproximadamente a 8% del total de los linfomas no-Hodgkin. Su principal sitio de presentación es el estómago.<sup>38</sup> Aunque también se han reportado en duodeno, pulmón,<sup>39</sup> conjuntiva<sup>40</sup> y otros lugares menos comunes.<sup>41</sup> En el caso de los linfomas de estómago, se ha confirmado su asociación a la infección con *H. pylori*,<sup>42</sup> lo que ha influido en su tratamiento y pronóstico. De esta patología en específico (maltoma primario de estómago) se sabe que su progresión a linfomas agresivos es baja<sup>43</sup> y su respuesta tratamiento es excelente.<sup>44</sup> Actualmente se sabe que los maltomas no gástricos se asocian a diferentes infecciones (conjuntiva con *C. psittaci*, piel con *Borrelia burgdorferi*). Pero aún no se demuestra que el tratamiento de estas infecciones tenga impacto en el pronóstico de los maltomas no gástricos.<sup>45</sup>

La morfología típica de los linfomas de la zona marginal es común a las tres presentaciones. Se encuentran células neoplásicas de la zona marginal llamadas parecidas a centrocito, que corresponden a células medianas con contornos nucleares irregulares con citoplasma pálido. Además de células que parecen inmunoblastos y centroblastos y células plasmáticas.<sup>46</sup>

El inmunofenotipo de estos tumores es típico de los linfomas de la zona marginal. Expresan inmunoglobulinas de superficie de un solo tipo, con mayor frecuencia IgM que IgG o IgA, pero no IgD. Expresan marcadores B (CD19, CD20, CD22, CD79a), son CD5 (-), CD3 (-), CD10

(-) y ciclina D1 (-), la cual es común a los tres subtipos de linfomas de la zona marginal.<sup>47,48</sup>

Las características de los linfomas de la zona marginal son comunes entre los malmomas independientemente de la zona en la que se presenten,<sup>49</sup> pero diferentes a los que se presentan en los linfomas primarios de bazo y los ganglionares.<sup>50</sup> Se encuentran comúnmente 4 traslocaciones cromosómicas en los malmomas. t(11;18) (q21;21), t(1;14) (p22;q32), t(14;18) (q32;q21), t(3;14)(p14.1;q32).<sup>51,52</sup>

### Leucemia linfocítica crónica/ linfoma de linfocitos pequeños

Se define como una neoplasia linfoide compuesta por linfocitos B pequeños con coexpresión de CD5 y CD23 en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. El término de LLP se utiliza para casos no leucémicos que presentan en el tejido la morfología e inmunofenotipo de la CLL y que además tienen menos de  $5 \times 10^9/L$  de linfocitos B en sangre periférica, siendo sólo 5% de los pacientes que presentan linfadenopatía.<sup>53</sup>

Morfológicamente se observan centros de proliferación con células grandes en un fondo de abundantes linfocitos pequeños con núcleo redondo, nucléolo evidente (en algunos casos) y cromatina granular. Usualmente la cantidad de prolinfocitos es < 2%, un porcentaje mayor se asocia a un curso clínico agresivo, y > 50% indica el diagnóstico de leucemia prolinfocítica de células B. El patrón de infiltración difuso tiene un peor pronóstico que aquéllos con un patrón nodular.<sup>53</sup>

Se propone que las células neoplásicas de CLL derivan de células B de la zona marginal.<sup>54</sup> Esta neoplasia habitualmente coexpresa CD19, CD5 y CD23;<sup>55,57</sup> también son positivos para CD20, CD19, CD79a, IgM/IgD dim<sup>53,58</sup> CD4559 y CD49d.<sup>60,61</sup> Son negativos para CD10, CD22, ciclina D1, CD79b - o débil.<sup>55</sup> Algunos casos pueden ser CD5 o CD23 negativos.<sup>5</sup>

La alteración genética más frecuente es la delección (13q14.1), la más favorable<sup>55,57</sup> ocurre en 55% de los casos;<sup>62</sup> [del(6q)]; [del(17p)] afectando a P53 (proteína 53); trisomía 12;<sup>53,56,63</sup> la [del(11q)] representa 20% de los casos y se encuentra en pacientes más jóvenes con linfadenopatía, pobre respuesta a la fludarabina y con pronóstico pobre;<sup>53,55,61,64</sup> los pacientes con [del(17p)] tienen una progresión rápida, pronóstico pobre<sup>53,55,57</sup> y son resistentes a la quimioterapia habitual.<sup>56,57,65</sup> De 5-10% de los casos de CLL tienen historia familiar de linfoma, estos casos están asociados a 5q22-23, 6p22, 10q25 y 14q32;<sup>66</sup> 2q21.2;<sup>57</sup> y a 13q21.33-q22.2.<sup>67</sup>

Se pueden encontrar alteraciones en los genes de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulinas, así como en CD38 y ZAP70 (*Zeta-chain-associated protein kinase 70*);<sup>61,65</sup> estas dos últimas se expresan en linfocitos T y B activados, tienen valor pronóstico<sup>53</sup> en la CLL y quizás también CD69.<sup>58</sup> La expresión de estas moléculas correlacionada con genes IgV no mutados presenta un pronóstico pobre. Sin embargo, el gen VH3.21 es de pronóstico desfavorable, independientemente del estado mutacional de IgV.<sup>53,55,56,58,63</sup> La expresión de ZAP-70 se ha asociado a un aumento en el riesgo de presentar trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune en pacientes con CLL.<sup>54,62</sup>

Se han descrito alteraciones en la expresión del oncogén TCL1 (*T-cell leukemia/lymphoma*)<sup>59</sup> (90% de CLL), la proteína cinasa K (PKR), la cinasa PI3K/Akt, NF $\kappa$ B entre otros;<sup>57,58</sup> asimismo, existe un regulación negativa de Bcl-2.<sup>56,57</sup>

### Mieloma múltiple

Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, de origen poscentro germinal. Está precedida por un estado premaligno denominado gammopathía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en inglés) y se caracteriza por la expansión clonal de células plasmáticas en médula ósea, con la acumulación de una proteína monoclonal en orina o suero, que derivan en daño a órganos blancos (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y/o lesiones osteolíticas).

En la biopsia de médula ósea las células plasmáticas normalmente se encuentran agrupadas alrededor de las arteriolas, en el mieloma múltiple las células pierden esta disposición para formar pequeños grupos intersticiales, o incluso se distribuyen de forma difusa afectando la hematopoyesis normal, para el diagnóstico de MM se requiere por lo menos de 30% de afección de la medula ósea o incluso menos cuando la hematopoyesis se ve afectada de forma importante. Ocasionalmente se observa actividad osteoclastica prominente. La morfología celular varía desde células plasmáticas neoplásicas indistinguibles de las células plasmáticas normales hasta plasmabásticas y pleomórficas.

Las células neoplásicas son positivas para CD38, CD138, CD117, CD20, CD45 (8.8%), CD52 (5.2%),<sup>69</sup> CD27 (cuando es negativo se asocia a sobrevida corta), CD33, CD28; el CD56 es fuertemente positivo en la mayoría de los casos y están asociados con pronóstico pobre,<sup>70</sup> los casos CD56 negativos están asociados a diseminación extramedular.<sup>71</sup> También son positivas para CD79a, CD10,

ciclina D1. Los pacientes con CD200 (-) tienen mejora en periodo libre de enfermedad en comparación con los CD200 (+) después de tratamiento a altas dosis y trasplante de células madre.<sup>70</sup> Las células neoplásicas son CD19 (-). El uso de citometría de flujo mejora la capacidad de distinguir entre células plasmáticas normales y neoplásicas, siendo esto útil para diferenciar el MM de estados premalignos como MUSG y de SMM.<sup>72-74</sup> El microambiente de la médula ósea (interacción entre células neoplásicas y proteínas de la matriz extracelular) juega un papel importante en la patogénesis del MM; con base en esto actualmente existen inmunomoduladores para el tratamiento de esta neoplasia linfoide.<sup>75</sup>

## ABREVIATURAS

- Alk: cinasa de linfoma anaplásico.
- Bcl (por sus siglas en inglés): linfoma de células B.
- CCND2: gen de la ciclina D2.
- CD (por sus siglas en inglés): grupo de diferenciación.
- CLL (por sus siglas en inglés): leucemia linfocítica crónica.
- FN1: fibronectina 1.
- IPI: índice pronóstico internacional.
- IRF4/MUM1 (por sus siglas en inglés): factor de regulación del interferón/oncogén 1 de mieloma múltiple.
- LBDCG: linfoma B difuso de células grandes.
- LLP: linfoma de linfocitos pequeños.
- LMO2: LIM domain only 2 (rhombotin-like 1).
- MALT (por sus siglas en inglés): tejido linfoide asociado a mucosa.
- MGUS (por sus siglas en inglés): gammopathía monoclonal de significado indeterminado.
- MYC (por sus siglas en inglés): oncogén homólogo mielocitomatosis viral.
- NF<sub>E</sub>B (por sus siglas en inglés): factor nuclear kappa B.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PI3K/Akt (por sus siglas en inglés): fosfatidilinositol 3 cinasa/proteína B cinasa.
- PKR (por sus siglas en inglés): proteína cinasa K.
- RB1: retinoblastoma 1.
- TCL: leucemia/linfoma de células T.
- Tdt (por sus siglas en inglés): deoxinucleotidil transferasa terminal.
- VDJ (por sus siglas en inglés): región compuesta por segmento variable, diverso y de unión.

## REFERENCIAS

1. Aisenberg AC. Histotical review of lymphomas. *Br J Haematol* 2000; 109: 466-76.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 Who classification of lymphoid neoplasm and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-32.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: The microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384-99.
4. Jevremovic D, Viswanatha DS. Molecular diagnosis of hematopoietic and lymphoid neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 903-33.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
6. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information (17/11/2011). Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
7. Kwong YL. Predicting the outcome in non Hodgkin lymphoma with molecular markers. *Br J Haematol* 2007; 137: 273-87.
8. Cortelazzo S, Ponzoni, Ferreri AJ, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011.
9. Royo C, Salaverria I, Hartmann EM, Rosenwald A, Campo E, Beà S. The complex landscape of genetic alterations in mantle cell lymphoma. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 322-34.
10. Chan JA, Bu X, Lai KK, Nathwani BN. Mantle Cell Lymphoma, "Blastoid" Variant (WHO Classification), Producing Distinctive Morphologic Patterns. *Pathology Case Reviews* 2002; 7: 88-96.
11. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, Berger F, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005; 131: 29-38.
12. Leroux D, Le Marc'Hadour F, Gressin R, Jacob MC, Keddari E, Monteil M, Caillot P, et al. Non-Hodgkin's lymphomas with t(11;14)(q13;q32): a subset of mantle zone/intermediate lymphocytic lymphoma? *Br J Haematol* 1991; 77: 346-53.
13. Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood* 2011; 117: 26-38.
14. Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. Molecular basis of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2004; 124: 130-40.
15. Bertoni F, Rinaldi A, Zucca E, Cavalli F. Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2006; 24: 22-7.
16. Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 142: 149-65.
17. Kurtin PJ. Indolent lymphomas of mature B lymphocytes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 769-90.
18. Good DJ, Gascoyne RD. Atypical lymphoid hyperplasia mimicking lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 729-45.
19. Carbone A, Gloghini A. Intrafollicular neoplasia/in situ lymphoma: a proposal for morphology and immunodiagnostic classification. *Am J Hematol* 2011; 86: 633-9.
20. Carbone A, Santoro A. How I treat: diagnosing and managing in situ lymphoma. *Blood* 2011; 117: 3954-60.
21. Leich E, Salaverria I, Bea S, Zettl A, Wright G, Moreno V, Gascoyne RD, et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood* 2009; 114: 826-34.
22. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, et al. World Health Organization classification

- tion of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
23. Tan D, Horning SJ. Follicular lymphoma: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 863-82, viii.
  24. Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, Fisher RI, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159-69.
  25. Küppers R. Prognosis in follicular lymphoma-it's in the microenvironment. *N Engl J Med* 2004; 351: 2152-3.
  26. Hunt KE, Reichard KK. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 118-24.
  27. Friedberg JW. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol North Am* 2008; 22: 491-ix.
  28. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20(4): iv110-iv112.
  29. Desouki MM, Post GR, Cherry D, Lazarchick J. PAX-5: A Valuable Immunohistochemical Marker in the Differential Diagnosis of Lymphoid Neoplasms. *CM&R* 2010; 2: 84-8.
  30. Lee SP, Park S, Park J, Hong J, Ko YH. Clinicopathologic Characteristics of CD99-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Acta Haematol* 2011; 125: 167-74.
  31. Takahata H, Ohara N, Ichimura K, Tanaka T, Sato Y, Morito T. BAFF-R is Expressed on B-cell Lymphomas Depending on their Origin, and is Related to Proliferation Index of Nodal Diffuse Large B-cell Lymphomas. *J Clin Exp Hematopathol* 2010; 50: 121-7.
  32. Ci W, Polo JM, Melnick A. B-cell lymphoma 6 and the molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 381-90.
  33. Parekh SS, Privé GG, Melnick A. Therapeutic targeting of the BCL6 oncogene for diffuse large B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 874-82.
  34. Briones J. Targeted therapy of BCL-6 dependent diffuse large B-cell lymphomas by heat-shock. *Expert Rev Hematol* 2010; 3: 157-9.
  35. Lossos IS. Diffuse Large B-cell Lymphoma: From gene expression profilings to prediction of outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 108-11.
  36. Tomita N. BCL2 and MYC Dual-Hit Lymphoma/Leukemia. *J Clin Exp Hematopathol* 2011; 51: 7-12.
  37. Ferreri AJ, Zucca E. Marginal-zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 245-56.
  38. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000; 96: 410-9.
  39. Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, Strickler JG, Lohse C, Pankratz VS, Inwards DJ. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 997-1008.
  40. Sarmiento-Chavero M, Gabiño-López NB, De Cosio-Farias A, Smith-Pliego M, Durán-Padilla MA. Linfomas tipo MALT de la conjuntiva. Estudio clinicopatológico de 12 casos del Hospital General de México. *Rev Esp Patol* 2011; 44: 173-8.
  41. Young GA. Lymphoma at uncommon sites. *Hematol Oncol* 1999; 17: 53-83.
  42. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006; 107: 3034-44.
  43. Müller-Hermelink HK, Zettl A, Pfeifer W, Ott G. Pathology of lymphoma progression. *Histopathology* 2001; 38: 285-306.
  44. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136: 521-38.
  45. Baldini L, Blini M, Guffanti A, Fossati V, Colombi M, La Targia ML, Bertoni F, et al. Treatment and prognosis in a series of primary extranodal lymphomas of the ocular adnexa. *Ann Oncol* 1998; 9: 779-81.
  46. Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist* 2006; 11: 1100-17.
  47. Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood Rev* 2005; 19: 39-51.
  48. Mollejo M, Camacho FI, Algara P, Ruiz-Ballesteros E, García JF, Piris MA. Nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2005; 23: 108-18.
  49. Dierlamm J, Pittaluga S, Wlodarska I, Stul M, Thomas J, Bogaerts M, Michaux L, et al. Marginal zone B-cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features. *Blood* 1996; 87: 299-307.
  50. Dierlamm J, Wlodarska I, Michaux L, Stefanova M, Hinz K, Van Den Berghe H, Hagemeijer A, et al. Genetic abnormalities in marginal zone B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2000; 18: 1-13.
  51. Zucca E, Bertoni F, Stathis A, Cavalli F. Marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 883-901, viii.
  52. Tibiletti MG, Milani K, Martin V, Zucca E, Motta T, Cortelazzo S, Pinotti G, et al. Chromosome instability and translocation t(11;18) in primary gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type. *Hematol Oncol* 2007; 25: 184-8.
  53. Tom B, Gribben JG. Biologic and clinical significance of molecular profiling in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood Rev* 2010; 24: 135-41.
  54. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Hematologica* 2011; 96: 752-61.
  55. Vroblová V, Smolej L, Vrbačký F, Jankovicová K, Hrudková M, Malý J, Krejsek J. Biological prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Acta Medica* 2009; 52: 3-8.
  56. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-56.
  57. Lanasa MC. Novel insights into the biology of CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 70-6.
  58. Chen J, McMillan NAJ. Molecular basis of pathogenesis, prognosis and therapy in chronic lymphocytic leukaemia. *Cancer Biology & Therapy* 2008; 7: 174-9.
  59. Chen SS, Sherman MH, Hertlein E, Johnson AJ, Teitell MA, Byrd JC, Plass C. Epigenetic alterations in a murine model for chronic lymphocytic leukemia. *Cell Cycle* 2009; 8: 3663-7.
  60. Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. *Annals of Oncology* 2008; 19: vii320-vii325.
  61. Dal-Bo M, Bertoni F, Forconi F, Zucchetto A, Bomben R, Marasca R, Deaglio S, et al. Intrinsic and extrinsic factors influencing the clinical course of B-cell chronic lymphocytic leukemia: prognostic markers with pathogenetic relevance. *J Transl Med* 2009; 7: 76.
  62. Zent CS, Kay NE. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 47-59.
  63. Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 2008; 19: iv51-iv53.
  64. Ding W, Ferrajoli A. Evidence-based mini-review: the role of alkylating agents in the initial treatment of chronic lymphocytic leukemia patients with the 11q deletion. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 90-2.

65. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimun clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: iv102-iv104.
66. Goldin LR, Slager SL. Familial CLL: genes and environment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 339-45.
67. Ng D, Toure O, Wei MH, Arthur DC, Abbasi F, Fontaine L, Marti GE, et al. Identification of a novel chromosome region, 13q21.33-q22.2, for susceptibility genes in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 916-25.
68. Damle RN, Calissano C, Chiorazzi N. Chronic lymphocytic leukemia: a disease of activated monoclonal B cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 33-45.
69. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 482-8.
70. Kumar S, Kimlinger T, Morice W. Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 433-51.
71. Lutz RJ, Whiteman KR. Antibody-maytansinoid conjugates for the treatment of myeloma. *MAbs* 2009; 1: 548-51.
72. Cannizzo E, Bellio E, Sohani AR, Hasserjian RP, Ferry JA, Dorn ME, Sadowski C, et al. Multiparameter immunophenotyping by flow cytometry in multiple myeloma: The diagnostic utility of defining ranges of normal antigenic expression in comparison to histology. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78: 231-8.
73. Paiva B, Vídríales MB, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, Sureda A, Montejano L, et al. The persistence of immunophenotypically normal residual bone marrow plasma cells at diagnosis identifies a good prognostic subgroup of symptomatic multiple myeloma patients. *Blood* 2009; 114: 4369-72.
74. Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, Mateo G, López A, Rasillo A, Vídríales MB, et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78: 239-52.
75. Yaccoby S. Advances in the understanding of myeloma bone disease and tumour growth. *Br J Haematol* 2010; 149: 311-21.