

## La nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2008, de tumores del tejido hematopoyético y linfóide

Hay cosas en la vida de las que podemos estar completamente seguros: 1) que caeremos en las redes del amor, 2) que vamos a pagar impuestos, 3) que en algún momento moriremos y 4) que la clasificación de linfomas va a cambiar. Efectivamente, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides ha sido actualizada y publicada en septiembre de 2008 en el nuevo libro azul de la OMS, 4<sup>a</sup> edición. Esta actualización es el esfuerzo conjunto de 138 expertos hematopatólogos miembros de la Asociación Europea de Hematopatología (EAHP) y la Sociedad de Hematopatología y 62 asesores clínicos (figura 1), que incorpora los avances en la caracterización de alteraciones linfo y mieloproliferativas. Esta nueva clasificación es una revisión actualizada de la tercera edición del libro azul (que fue el verdadero primer consenso mundial sobre clasificación de neoplasias hematopoyéticas) y está basada en los principios originalmente definidos en 1994 por la Clasificación "REAL", y del Grupo Internacional para Estudios de Linfomas (ILSG), fundado por Isaacson y Stein en 1991. El "blanco" de esta nueva clasificación es la continuación de la definición de entidades clinicopatológicas, donde la morfología conserva un pivote importante en el diagnóstico y, de hecho, algunas entidades tienen características morfológicas diagnósticas. Sin embargo, la inmunohistoquímica y algunas alteraciones genotípicas forman parte importante de la definición de los tumores del tejido hematopoyético, herramientas que han ayudado a definir con mucha mayor objetividad las diversas entidades. Algunas enfermedades se caracterizan por su expresión inmunofenotípica (*v.gr.* ciclina D1, en el linfoma de células del manto; CD21 y CD35 en el sarcoma de células dendríticas foliculares) y en algunas otras el inmunofenotipo es parte importante del diagnóstico (por ejemplo, linfoma folicular). En ciertas entidades, el genotipo es la clave de la clasificación (la

presencia de BCR-ABL es patognomónico de leucemia mieloide crónica; mutaciones en JAK2 exon 12 está presente en todos los pacientes con policitemia vera, y en 50% de pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria) mientras en otras, carecen de importancia.

La mayor parte de las neoplasias descritas en la nueva clasificación de la OMS, se consideran entidades propias; sin embargo, algunas no están aún claras y se agrupan como entidades provisionales o como enfermedades limítrofes (linfomas de la zona gris). La clasificación divide a las neoplasias en mieloides, linfoides y de células dendríticas-histiocíticas y propone la contraparte celular normal de cada una.

Algunos de los nuevos conceptos que incorpora esta clasificación 2008 son:

### 1. *Las entidades provisionales limítrofes (linfomas de la zona gris):*

En ocasiones el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) puede presentar sobreposición clínica, morfológica e inmunohistoquímica con el LDCG-B (especialmente



**Figura 1.** Expertos hematopatólogos miembros de la European Association for Hematopathology y de la Society for Hematopathology. Clasificación de la OMS de tumores del tejido hematopoyético y linfóide 2008.

Cortesía. Profesor Miguel Ángel Piris, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) Carlos III, Madrid España.

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

con el linfoma primario B mediastinal). Estos linfomas “limítrofes” afectan, primordialmente, el mediastino; sin embargo, se han descrito en otros grupos ganglionares como sitios primarios. En la mayoría de los casos uno puede diferenciar estas dos entidades, pero posiblemente haya una verdadera “zona gris” entre ellas. Se propone ahora una entidad provisional denominada “linfoma de células B, no clasificable con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) y LHC”. Estos tumores afectan, predominantemente, a hombres jóvenes (entre 20 y 40 años) y son más agresivos que los linfomas primarios mediastinales o los LHC esclerosis nodular. Una segunda categoría limítrofe está entre el linfoma de Burkitt clásico y el LDCG-B, para lo que la nueva clasificación de la OMS incluye una entidad provisional llamada “linfoma B, no clasificable con características intermedias entre LDCG-B y linfoma de Burkitt”. Muchos de los linfomas de este grupo, agrupados anteriormente como “burkítoides” o Burkitt-like, presentan características clínicas agresivas y muestran translocación tanto de gen 8q24/MYC como del BCL2 (doble Hit de Knudson). Éste es un grupo heterogéneo que no es considerado una entidad separada, pero es útil para clasificar casos que no cumplen con los criterios diagnósticos del linfoma de Burkitt clásico o el LDCG-B.

## 2. Proliferaciones clonales de linfocitos y lesión *in situ e indolentes*.

La progresión de las lesiones linfoideas es un hecho registrado, pero los eventos genéticos iniciales en la génesis tumoral no han sido bien reconocidos. En el sistema linfoide no existen las “neoplasias benignas”, lo que posiblemente pueda explicarse por la propensión de los linfocitos a circular y no estar confinados a un sitio anatómico (a excepción del MALT cuyos linfocitos presentan receptores que reconocen el sitio anatómico *homing receptors*). Sin embargo, el linfocito puede tener una cadena de alteraciones preneoplásicas, similar a lo observado en otros órganos y sistemas. La nueva clasificación de la OMS reconoce el problema de la llamada “expansión clonal” de linfocitos B y T, que por alguna razón aún no conocida éstos no presentan progresión clínica o histológica hacia linfomas establecidos. Por ejemplo, se ha identificado que hasta 70% de los individuos sanos puede tener linfocitos B clonales circulantes con la translocación t(14;18)(q32;p21), o clonas de células circulantes con

translocación BCR-ABL-1, o clonas de linfocitos con reordenamiento BCL-2-IGH. Entonces, la pregunta es: ¿por qué estos individuos no desarrollan linfoma? No está aún claro si lo anterior representa una neoplasia temprana o una lesión precursora; estas células posiblemente carezcan de otras alteraciones genéticas necesarias (el segundo hit) para el desarrollo de linfoma.

Se discute en esta nueva clasificación que algunos casos de hiperplasia folicular reactiva en niños pueden tener poblaciones clonales de células B del centro germinal CD10 positivas, cuyo significado es incierto. Encontramos también un nuevo concepto de “linfomas *in situ*”, para linfoma folicular y para el linfoma de células del manto. Estos cambios *in situ* son hallazgos focales en un ganglio linfático por demás reactivo, y su significado clínico y su progresión a linfoma no están aún establecidos. Asimismo el linfoma de la zona marginal (tipo MALT), cuando su crecimiento es dependiente de *Helicobacter pylori*/células T activadas, y carecen de alteraciones genéticas, puede ser considerado “linfoma *in situ*”. Igualmente, los linfomas de la zona marginal y los linfomas foliculares en los niños se presentan localizados y tienen excelente pronóstico. La patogenia de los linfomas foliculares en niños es diferente a la de los adultos, ya que éstos no expresan Bcl-2 y no contienen en su genoma la t(14;18)(q32;q21). Una lesión relacionada es el linfoma folicular en el duodeno que puede presentarse como pólipos duodenales y raramente progresar afectando ganglios linfáticos y se convierte en una enfermedad sistémica. Hay también entidades de bajo riesgo de progresión hacia linfoma en las neoplasias con inmunofenotipo T, como la papulosis linfomatosa, que pertenecen al espectro de las “alteraciones linfoproliferativas CD30 positivas” que es un espectro entre la papulosis linfomatosa por un lado y el linfoma anaplásico de células grandes CD30 positivo primario cutáneo por otro, en donde la clínica de la lesión es primordial.

## 3. La identificación de enfermedades caracterizadas por afección de sitio anatómico, o por características clínicas como la edad.

La nueva clasificación de la OMS 2008 identifica la importancia del sitio anatómico. Además de los linfomas de mucosa (linfomas de la zona marginal, tipo MALT), de los linfomas mediastinales y de los linfomas foliculares en el duodeno, algunas alteraciones linfoproliferativas tanto de células B como T, que afectan la piel (LDCG-B cutáneo

primario, tipo de la pierna), el hígado y el bazo (linfoma T hepato-esplénico) u otros sitios extraganglionares y el sistema nervioso central, se consideran entidades propias. Incorpora una entidad dentro del LDCG-B, asociado al virus de Epstein-Barr, que afecta a personas mayores, con curso clínico agresivo. Este es un linfoma posiblemente debido al deterioro del funcionamiento del sistema inmunológico que sucede con la edad y predispone a la infección por este virus. Lo único que hay que reclamarle a la OMS es que ahora janciano es cualquier persona mayor de 50 años!

Existen algunas otras nuevas modificaciones:

En los linfomas foliculares se ha visto que no hay diferencias clínicas entre el grado 1 y el 2, por lo que ahora se recomienda juntarlos (grado 1 y 2/bajo grado) y separarlos del grado 3 (alto grado). En el grado 3 ( $> 15$  centroblastos/campo de alto poder) es necesario ahora indicar si corresponde a grado 3A (predominio de centroblastos) o 3B (compuesto completamente por células grandes blásticas: centroblastos/inmunoblastos), por que hay diferencias biológicas entre ellos. El grado 3B es más parecido molecularmente al LDCG-B. La clasificación insiste en que el linfoma folicular 3B con áreas de LDCG-B debe diagnosticarse y tratarse como LDCG-B y sugieren no utilizar el término de “linfomas foliculares con áreas difusas”, para no confundir al clínico.

En los LDCG-B, después de identificar nuevos subtipos, quedan algunos por caracterizar tanto biológicamente como a la respuesta al tratamiento. Se incluyen los subgrupos moleculares de los LDCG-B de acuerdo con su perfil de expresión genética, divididos en 1) tipo centro germinal (GBC) y 2) de células B activadas (ABC). Sin embargo, y a pesar de que esta división tiene valor pronóstico, hasta

hoy el tratamiento para ambos es idéntico. Por inmunomarcación uno puede hacer esta diferencia mediante CD10+/Bcl-6+ (GBC) y IRF4/MUM1+ / CD138+ (ABC). No obstante, esta separación es imprecisa y no corresponde exactamente a la expresión génica y no está por completo avalada en esta nueva clasificación. Los estudios clínicos, genéticos, e inmunohistoquímicos posiblemente esclarezcan esta categoría en el futuro.

En breve, esta nueva clasificación 2008 incorpora cambios importantes en el diagnóstico y biología de las neoplasias hematopoyéticas. Además, continúa abriendo el importante camino para la comunicación entre patólogos y oncólogos clínicos, lo que facilita el progreso continuo y el adecuado tratamiento al paciente con neoplasias hematológicas. Tendremos, entonces, los patólogos tarea suficiente para los siguientes años en aprender e integrar a nuestra práctica diaria los nuevos cambios y entidades de neoplasias hematopoyéticas, jantes de que la clasificación en el 2012 nos alcance!

**Carlos Ortiz Hidalgo**

*Centro Médico ABC, México, DF*

## REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: 2008.
2. Jaffe ES, Harris HL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008;112:4384-99.
3. Tereffi A, Valdimar JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasm: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.