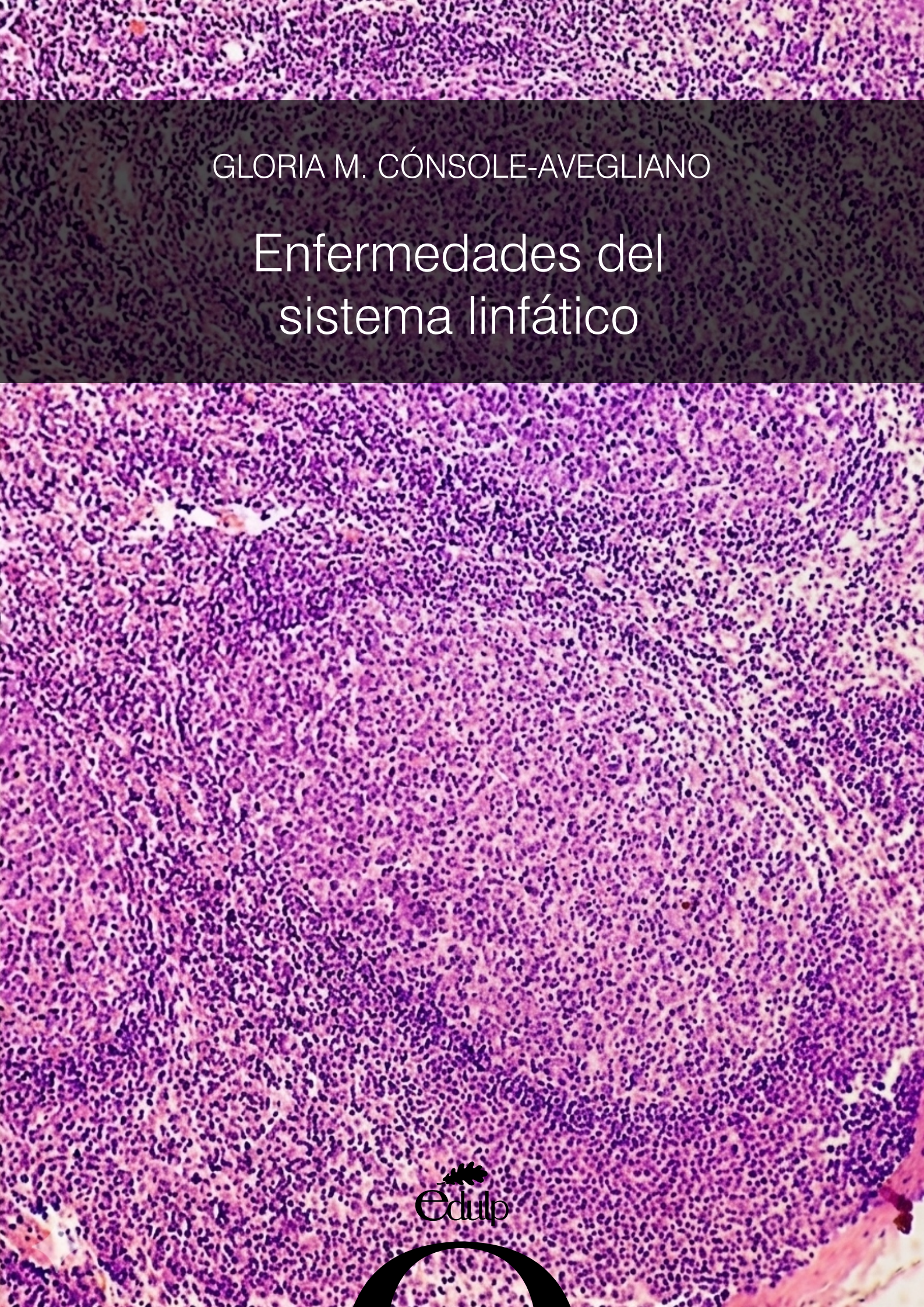


The background of the cover is a histological micrograph of a tissue section, likely a lymph node, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows a dense population of small, dark-staining nuclei (lymphocytes) interspersed with lighter-staining cytoplasm and extracellular matrix. The overall texture is granular and complex, typical of a high-magnification histological slide.

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Enfermedades del sistema linfático


Edulp

ENFERMEDADES DEL SISTEMA LINFÁTICO

ENFERMEDADES DEL SISTEMA LINFÁTICO

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Cónsole Avegliano, Gloria Miriam
Enfermedades del sistema linfático / Gloria Miriam Cónsole Avegliano.
- 1a ed. - La Plata: EDULP, 2026.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-6568-87-8

1. Medicina. I. Título.
CDD 610

ENFERMEDADES DEL SISTEMA LINFÁTICO

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (Edulp)
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2026

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723
© 2026 - Edulp
Impreso en Argentina

Dedicatoria

A mi esposo Dr. Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.

A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación Docente-Investigadora y para vencer los numerosos obstáculos que me permitieron llegar a los logros obtenidos.

Agradecimientos

A quienes despertaron mi vocación por la investigación científica: *Prof. Dr. Bernardo Houssay, Prof. Dr. Herberto Prieto Díaz y Prof. Dr. Ricardo R. Rodríguez.*

A mi querido Maestro: *Prof. Dr. César Gómez Dumm.*

A quienes me alentaron para retomar las tareas de investigación y docencia en momentos muy difíciles: *Prof. Dr. Eduardo Charreau y Dr. Rodolfo Goya.*

Prólogo	10
CAPÍTULO 1	
Embriología del sistema linfático	11
1.1 Órganos y tejidos linfáticos.	11
1.2 Sistema linfático primitivo: sacos y vasos linfáticos.	11
1.3 Válvulas y ganglios linfáticos.	13
1.4 Amígdalas.	14
1.5 Tejidos linfáticos asociados a mucosas y piel.	15
1.6 Timo.	16
1.7 Bazo.	17
Referencias.	18
CAPÍTULO 2	
Anatomía del sistema linfático	19
2.1 Órganos linfoides primarios y secundarios.	19
2.2 Amígdalas: faríngeas, palatinas y linguales.	20
2.3 Timo.	21
2.4 Ganglios linfáticos.	22
2.5 Bazo.	23
Referencias.	29
CAPÍTULO 3	
Histología del sistema linfático	30
3.1 Órganos linfoides y tejido linfático asociado a mucosas.	30
3.2 Amígdalas faríngeas, palatinas y linguales.	31
3.3 Timo.	31
3.4 Ganglios linfáticos.	36
Referencias.	46
CAPÍTULO 4	
Fisiología del sistema linfático	47
4.1 Funciones del sistema linfático: inmunidad innata y adquirida.	47
4.2 Respuesta inmune: presentación del antígeno (Ag) → célula presentadora de Ag: CPA	50
4.3 Ganglios linfáticos: producción de LT y LB.	51
4.4 Histofisiología tímica.	53
4.5 Fisiología del bazo.	55
Referencias.	56

CAPÍTULO 5

Tipos de síndromes linfoproliferativos benignos	57
5.1 Tipos de síndromes linfoproliferativos benignos:	57
5.2 Síndromes linfoproliferativos infecciosos virales:	58
5.3. Síndromes linfoproliferativos parasitarios:	62
5.4 Síndromes linfoproliferativos metabólicos:	63
5.5 Síndromes linfoproliferativos inmunes.	67
Referencias.	70

CAPÍTULO 6

Linfomas Hodgkin	72
6.1 Desarrollo de los linfocitos B.	72
6.2 Desarrollo de los linfocitos T.	73
6.3 Neoplasias de linfocitos B.	74
6.4 Neoplasias de linfocitos T.	76
6.5 Clasificación de las neoplasias linfoides (OMS 2016).	79
6.6 Linfoma Hodgkin (1-5%).	81
6.7 Tratamiento.	87
Referencias.	94

CAPÍTULO 7

Linfomas no Hodgkin	96
7.1 Linfomas no Hodgkin: generalidades.	96
7.2 Diagnóstico histopatológico.	100
7.3 Pronóstico: índice internacional de factores pronóstico para LNH	102
7.4 Linfoma <i>in situ</i> .	102
7.5 Linfoma linfoblástico agudo (5%).	102
7.6 Leucemia linfoblástica aguda (5%).	103
7.7 Linfoma linfocítico de células pequeñas (4%).	104
7.8 Leucemia linfocítica crónica (LLC) (20%).	105
7.9 Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström) (1%).	105
7.10 Mieloma múltiple (1%).	106
7.11 Plasmocitoma (3%).	107
7.12 Linfoma de células del manto (5-10%).	108
7.13 Linfoma folicular (20-30%).	108
7.14 Linfoma centrocítico:	109
7.15 Linfoma difuso de células B grandes (30%).	110
7.16 Variantes especiales:	110
7.17 Linfoma/leucemia de Burkitt (5%).	111
7.18 Linfoma de LB de zona marginal (5%).	112
7.19 Tricoleucemia (2%).	113
7.20 Linfoma de células T maduras.	113
7.21 Leucemia de células T del adulto.	114
7.22 Micosis fungoides.	115
7.23 Síndrome Sézary.	115
7.24 Leucemia/linfoma linfoblástico de células asesinas naturales (NK).	116
7.25 Linfoma angioinmunoblástico de células T.	116

7.26 Histiocitosis maligna.	117
7.27 Sarcoma histiocítico (localizado).	118
7.28 Histiocitosis de células de Langerhans.	118
7.29 Sarcoma de células de Langerhans.	119
7.30 Sarcoma/Tumor de células dendríticas foliculares.	120
7.31 Sarcoma de células dendríticas interdigitadas.	121
7.32 Tratamiento de los LNH.	121
Referencias.	125

CAPÍTULO 8

Genética de los linfomas	128
8.1 Análisis genómico de los linfomas.	128
8.2 Linfoma Hodgkin (LH) (1-10%).	129
8.3 Linfoma/leucemia linfoblástica aguda.	131
8.4 Linfoma linfocítico de células pequeñas (4%).	133
8.5 Leucemia linfocítica crónica (LLC) (20%).	134
8.6 Linfoma linfoplasmocítico (1%).	135
8.7 Mieloma múltiple (1%).	136
8.8 Plasmocitoma (3%).	137
8.9 Linfoma de células del manto (5-10%).	138
8.10 Linfoma folicular (20-30%).	139
8.11 Linfoma difuso de células B grandes (30%).	139
8.12 Linfoma de Burkitt (5%).	141
8.13 Linfomas de zona marginal (ganglionar, esplénico y extraganglionar) (5%).	142
8.14 Tricoleucemia (2%).	143
8.15 Linfoma de células T maduras.	143
8.16 Leucemia de células T maduras.	144
8.17 Micosis fungoides.	144
8.18 Síndrome de Sézary.	145
8.19 Leucemia/linfoma linfoblástico de NK.	145
8.20 Linfoma angioinmunoblástico.	146
8.21 Histiocitosis maligna.	146
8.22 Sarcoma histiocítico (localizado).	147
8.23 Histiocitosis de células de Langerhans.	148
8.24. Sarcoma de células de Langerhans.	148
8.25 Sarcoma/Tumor de células dendríticas foliculares.	149
8.26 Sarcoma de células dendríticas interdigitantes.	149
Referencias.	150

CAPÍTULO 9

Epigenética de los linfomas	151
9.1 Epigenética: conceptos básicos.	151
9.2 Epigenoma:	152
9.3 Mecanismos epigenéticos:	152
9.4 Epigenética y cáncer.	156
9.5 Epigenética y reloj circadiano (fig. 9.9).	158
9.6 Epigenética, una esperanza en el tratamiento de linfomas.	160
Referencias.	170

Prólogo

La presente obra actualiza conceptos sobre las enfermedades linfáticas. Se han reunido trabajos de embriólogos, histólogos, patólogos, genetistas, epidemiólogos y hematólogos involucrados en su diagnóstico y tratamiento.

Mi experiencia como docente en Histopatología e Inmunología me ha permitido presentar con idoneidad los aportes en dichas especialidades. Deseo que dichos aportes permitan que los estudiantes y los profesionales de la salud actualicen sus conocimientos y optimicen las estrategias terapéuticas.

CAPÍTULO 1

Embriología del sistema linfático

1.1 Órganos y tejidos linfáticos.

El **sistema linfático** está integrado por *órganos primarios* (médula ósea y timo), *órganos secundarios* (ganglios linfáticos y bazo), **tejidos linfáticos difusos asociados a mucosas**: digestiva, respiratoria, urinaria, piel y **nodulares** (amígdalas, placas de Peyer intestinales), así como **linfa** (ultrafiltrado del plasma sanguíneo) y **conductos linfáticos**.

1.2 Sistema linfático primitivo: sacos y vasos linfáticos.

Los primeros esbozos aparecen como **sacos linfáticos**. Su origen no está aún bien definido. Algunos sostienen que provienen del endotelio venoso y otros que se desarrollan en el mesodermo, a partir de islotes macizos que luego se canalizan. Los **sacos linfáticos primarios** se forman entre el final de la 5ta. semana y la 8va. semana de desarrollo (**fig. 1.1**).

a. Dos sacos yugulares: aparecen en el ángulo entre las venas cardinales anteriores (unión de las futuras venas subclavia y yugular interna).

b. Saco retroperitoneal: se desarrolla en la raíz del mesenterio, a la altura de las glándulas suprarrenales, sobre la pared abdominal posterior.

c. Cisterna magna de Pecquet: se origina en el dorso del *saco retroperitoneal*.

d. Dos sacos ilíacos o posteriores: se forman cerca de las venas cardinales posteriores (correspondientes al origen de las venas ilíacas).

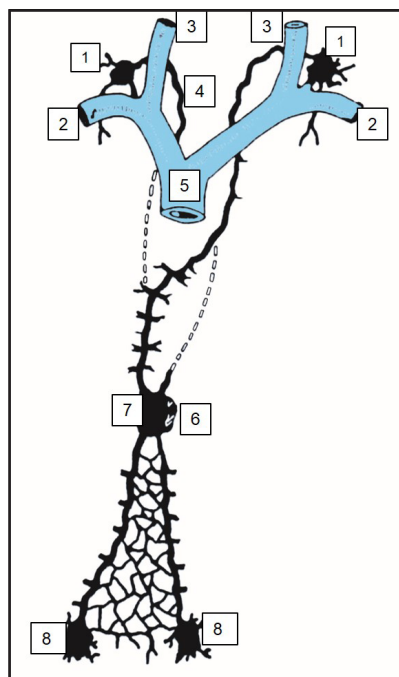


Fig 1.1 Sacos linfáticos primarios.

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Sacos linfáticos yugulares. 2. Venas subclavias. 3. Venas yugulares internas. 4. Conducto linfático derecho. 5. Vena cava superior. 6. Saco linfático retroperitoneal. 7. Sísterna de Pecquet. 8. Sacos linfáticos ilíacos

Vasos y sacos linfáticos.

Los **vasos linfáticos** se interconectan con los **sacos linfáticos**. Entre los sacos yugulares y la cisterna de Pecquet se forman los dos vasos llamados **conductos torácicos primitivos**, los que se comunican entre sí mediante un anastomosis oblicua. El **conducto torácico definitivo** (lado izquierdo) se forma a partir de la porción cefálica del **conducto torácico izquierdo**, porción anastomótica y porción caudal del conducto torácico derecho. El **conducto linfático derecho** se origina a partir de la porción cefálica del conducto torácico derecho.

Desde los **sacos linfáticos primarios** crecen los **vasos linfáticos** que van a drenar las distintas partes del cuerpo (**fig. 1.2**). A partir de los *sacos yugulares* se desarrollan vasos hacia la cabeza, el cuello y los miembros superiores. Desde la *cisterna de Pecquet* y el *saco retroperitoneal* parten vasos hacia el intestino. Luego, de los *sacos ilíacos* se desarrollan vasos linfáticos para la parte inferior del tronco y los miembros inferiores.

Los vasos linfáticos menores conducen la linfa desde los tejidos al *conducto torácico* o al *conducto linfático derecho*, y éstos la vuelcan en las *venas braquiocéfalias*.

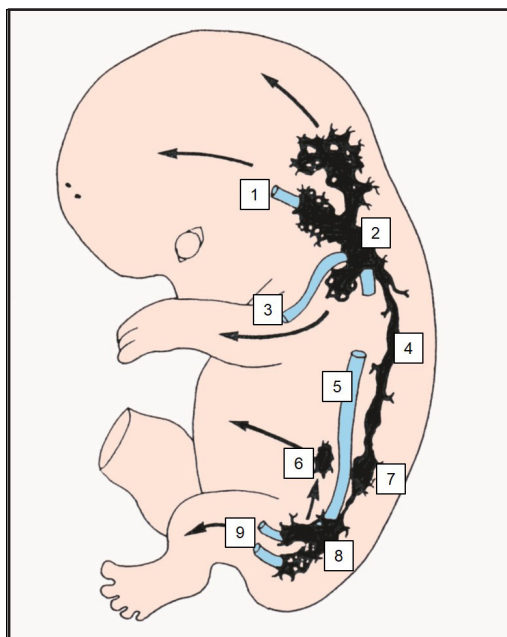


Fig. 1.2 Sistema linfático primitivo.

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Vena yugular interna. 2. Saco linfático yugular. 3. Vena subclavia. 4. Conducto torácico. 5. Vena cava inferior. 6. Cisterna retroperitoneal. 7. Cisterna de Pecquet. 8. Saco linfático ilíaco. 9. Venas ilíacas.

1.3 Válvulas y ganglios linfáticos.

Con respecto a las **válvulas linfáticas**, aparecen al *final del segundo mes* a nivel de los sacos linfáticos yugulares y en la parte superior del conducto torácico. Durante el quinto mes de la vida fetal se habría formado un **sistema valvular completo** con linfáticos superficiales y profundos, aunque no estarían del todo desarrollados.

Los ganglios linfáticos aparecen durante el *tercer mes de la vida intrauterina*. Se forman a lo largo de los vasos linfáticos, en plexos que son el resultado de la división de los senos linfáticos primitivos (fig. 1.3). De esta manera, las células mesodérmicas situadas alrededor de los sacos y vasos, invaden sus paredes y desarrollan una malla reticular de tejido linfático y senos por donde circula la linfa. Se ha estructurado un seno subcapsular o marginal, en conexión con los vasos linfáticos aferentes y eferentes.

El mesénquima forma la **cápsula** que emite **trabéculas** conectivas hacia el interior y se establece la circulación sanguínea del ganglio.

Los linfocitos iniciales provienen de la **médula ósea (LB)** y del **timo (LT)**, pero luego maduran en los ganglios linfáticos, ya que la función hematopoyética ganglionar comienza en el feto en el *cuarto mes de vida fetal*.

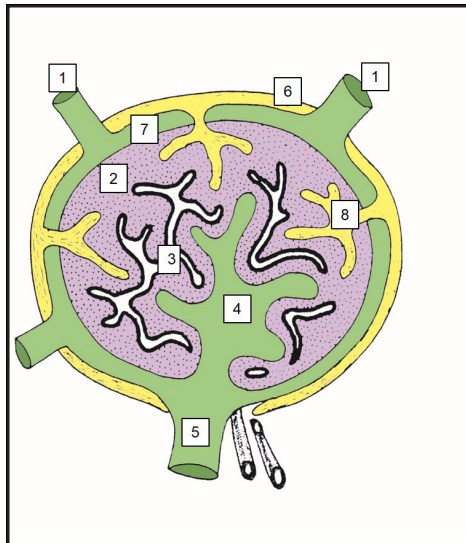


Fig. 1.3 Ganglio linfático en desarrollo.

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Vasos linfáticos aferentes. 2. Tejido linfático. 3. Vasos sanguíneos. 4. Sacos linfáticos medulares. 5. Vasos linfáticos eferentes. 6. Cápsula. 7. Seno subcapsular o marginal. 8. Trabéculas.

El desarrollo completo de los ganglios linfáticos se alcanza luego de cierto tiempo, a partir del nacimiento, cuando se diferencian los diferentes **compartimientos**:

- a. Folicular o cortical externo: folículos primarios y secundarios** con predominio de centroblastos, centrocitos, LB y células foliculares reticulares.
- b. Paracortical:** con predominio de LT, células interdigitadas y vénulas postcapilares.
- c. Medular: cordones medulares** con LB, células plasmáticas y macrófagos.
- d. Sinusoidal: seno subcapsular, senos corticales y medulares,** con linfocitos pequeños, macrófagos sinusoidales y células endoteliales.

1.4 Amígdalas.

A. Amígdalas palatinas (fig. 1.4).

En la sexta semana del desarrollo, aparecen los esbozos de las **amígdalas palatinas** (fig. 1.4 AB). El **endodermo** del **segundo par de bolsas faríngeas** origina el **epitelio** de las mismas, el **mesodermo** de los arcos branquiales segundo y tercero aportan **mesénquima**, **cápsula** y **vasos sanguíneos**. A las 20 semanas, nidan los linfocitos provenientes de la médula ósea y del timo, formándose los **nódulos linfoides** y el **tejido linfático difuso**. El **endodermo** prolifera hacia el mesénquima y se forman las **criptas amigdalinas**.

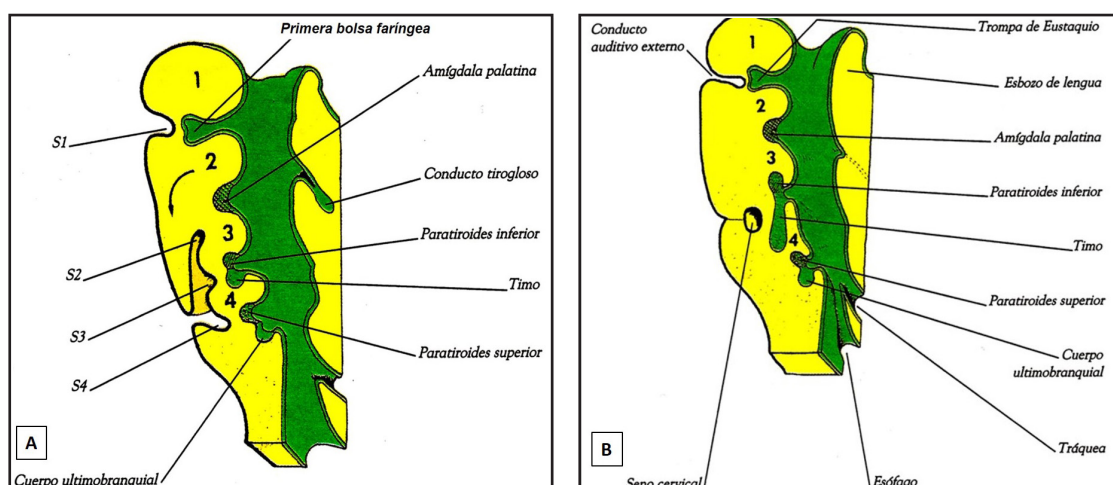


Fig. 1.4 AB Amígdalas palatinas.

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

Amígdala palatina: segunda bolsa faríngea.

B. Amígdalas faríngeas (adenoides).

Se forman a partir del *mesodermo del techo de la nasofaringe*. En la *mallla reticular* se alojan linfocitos provenientes de la médula ósea y el timo. Se origina *tejido linfoide difuso* y *algunos nódulos linfoides*.

C. Amígdalas linguales.

Se originan a partir del *mesodermo de la raíz de la lengua* y se desarrollan de modo similar a la amígdala faríngea.

D. Amígdalas tubáricas.

Se desarrollan a partir del *mesodermo vecino al primer par de bolsas faríngeas*, en la desembocadura faríngea de la trompa de Eustaquio.

1.5 Tejidos linfáticos asociados a mucosas y piel.

La *piel* y las *mucosas digestiva, respiratoria, genital y urinaria (MALT)*, originan un **tejido linfático difuso y nodular** (parte central B dependiente y periferia T dependiente) que permiten la defensa frente a las numerosas noxas externas.

- **GALT (tejido linfoide asociado al intestino):** el tipo más grande y es un componente importante del MALT.
- **BALT (tejido linfoide asociado a los bronquios):** se encuentra en el sistema respiratorio.
- **SALT (tejido linfoide asociado a la piel):** se encuentra en la piel.
- **NALT (tejido linfoide asociado a la mucosa urogenital):** se encuentra en el tracto urogenital.

1.6 Timo.

Se origina en el *endodermo del ala ventral del tercer par de bolsas faríngeas* durante la *sexta semana* del desarrollo. Al final de la sexta semana, cada *esbozo tímico* se alarga y se adelgaza en su porción proximal. Luego, al final de la *séptima semana* los esbozos tímicos han emigrado caudalmente para fusionarse en la línea media, arrastrando en su movimiento a las paratiroides inferiores. Las colas de los esbozos tímicos se desintegran (**fig. 1.5**).

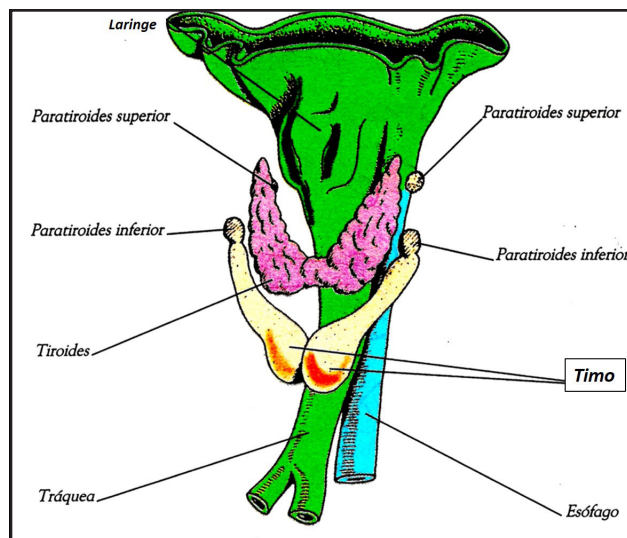


Fig. 1.5 Timo.

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

Queda así constituido un **órgano bilobulado**, que se localiza en el **mediastino ántero-superior**. El *endodermo tímico* origina el **citorretículo**, mientras que el *tejido conectivo derivado de la cresta neural* aporta la **cápsula tímica** y las **trabéculas**, por lo que la ausencia de la cresta neural determina fallas en el desarrollo tímico. A las *9 semanas de gestación*, el citorretículo aloja *linfocitos provenientes de la médula ósea (protimocitos)*. Bajo la influencia de las *células retículoepiteliales (CRE) del citorretículo*, los protimocitos proliferan y se redistribuyen formando las zonas cortical y medular. A las *15 semanas*, algunas *células CRE medulares* forman pequeños **corpúsculos de Hassall**.

El timo provee un microambiente óptimo para el desarrollo de **LT**. Las *células CRE subcapsulares o nodrizas* y las *medulares* tendrían origen *ectodérmico* y secretarían **timosina, timulina y timopoyetina**. Las *células CRE corticales* serían de *origen endodérmico*. Las CRE subcapsulares reciben *timocitos o linfocitos negativos dobles*, dado que no expresan CD4 y CD8. Las CRE corticales hacen la **selección positiva**, al reconocer el antígeno mayor de histocompatibilidad. Las CRE medulares, junto a las células interdigitadas dendríticas, se encargan de la **selección negativa**, al reconocer los antígenos del receptor de célula T.

La *célula madre* se diferencia a una *célula Pro T doble negativa (CD4-/CD8-)* que da una *célula PreT* → *célula inmadura doble positiva CD4+/CD8+* que diferencia:

a. Célula T con receptor de célula T (RCT): hace un fuerte reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II + péptido → LcT CD4+ → **selección positiva**.

b. Célula T con receptor de célula T (RCT): hace un fuerte reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I + péptido → LcT CD8+ → **selección positiva**.

c. Célula que no reconoce CMH I ó II + péptido → **apoptosis: muerte por negligencia**.

d. Célula que reconoce CMH I ó II + péptido + péptidos propios → apoptosis → **selección negativa**.

Quedan formados **LT-CD8 (citotóxicos)** y **LT-CD4 (colaboradores)** que salen a la circulación sanguínea. Un total del 98% de los timocitos van a la *apoptosis*, a través de dichos procesos de selección y luego *colonizan: bazo, amígdalas, nódulos linfoides y tejido linfático difuso de mucosas y piel* (fig. 1.6).

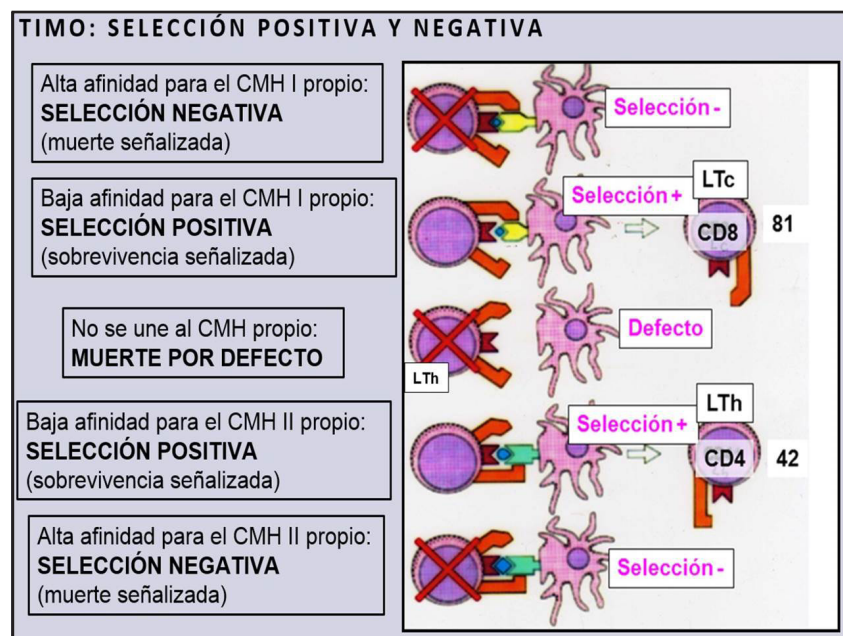


Fig. 1.6 Maduración linfocítica en el timo: LT-CD4 (colaboradores) y LT-CD8 (citotóxicos).

1.7 Bazo (fig. 1.7).

Aparece en la *quinta semana de desarrollo* como un engrosamiento en la cara izquierda del mesogastrio dorsal. Un grupo de células mesodérmicas perivasculares forman **cápsula, trabéculas y malla reticular** que sostienen la **pulpa roja** y la **pulpa blanca**. El bazo origina hematíes, plaquetas y mielocitos entre 3ro. y 6to. mes de la vida fetal. La linfopoyesis persiste luego del nacimiento. El tejido linfático aparece por **nidación de LB** provenientes de la **médula ósea** y **LT del timo**. Al 6to. mes la **pulpa blanca** esplénica presenta aspecto *nodular*, con *vaina periarterio- lar de LT* y *nódulos de LB*.

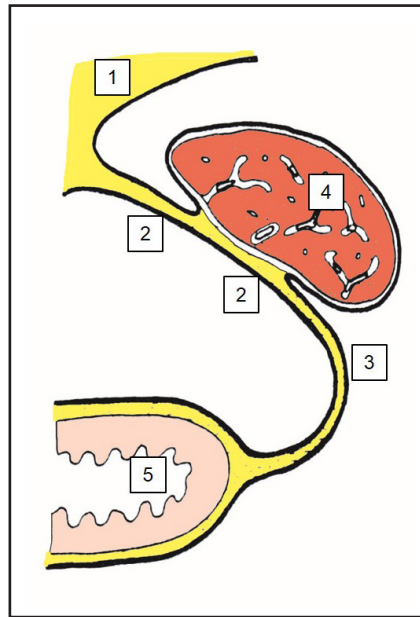


Fig. 1.7 Bazo.

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Pared dorsal. 2. Mesogastrio dorsal. 3. Ligamento gastroesplénico. 4. Bazo. 5. Estómago.

Referencias.

- Bayley RP and Weiss L. Ontogeny of human fetal lymph nodes. Am J Anat 142: 1, 1975.
- Bockman DE and Kirby ML. Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. Science 223: 498-500, 1984.
- Carlson BM. Human Embryology & Developmental Biology. St Louis, Mosby-Year Book.
- Gómez Dumm CLA y col. Atlas y Texto. Ed. El Ateneo, 2003.
- Hib J. 1988. Embriología Médica. Ed. El Ateneo. Buenos Aires.
- Kampmeier DF. The development of the jugular lymph sacs in the light of vestigial, provisional and definitive phases of morphogenesis. Am J Anat 107: 153, 1960.
- Kendall MD. Functional anatomy of thymic microenvironment. J Anat 177: 171, 1991.
- Kirby ML and Bockman DE. Cresta neural and normal development: a new perspective. Anat Rec 209, 1984
- Moore KL and Persaud TVN. Embriología Clínica. McGraw-Hill Interamericana.
- Pansky B, 1985. Embriología Médica. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Snell RS. Embriología Médica. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana, México.
- Vellguth S, van Gaudecker B, Muller HK. The development of the human spleen. Cell Tissue Res 242: 579, 1985.

CAPÍTULO 2

Anatomía del sistema linfático

2.1 Órganos linfoides primarios y secundarios.

Los **órganos linfoides primarios** son: *timo* y *médula ósea* y los **órganos linfoides secundarios** son: *ganglios linfáticos*, *bazo*, *amígdalas* y *tejido linfático asociado a mucosas* (MALT) (figs. 2.1 a 2.3).

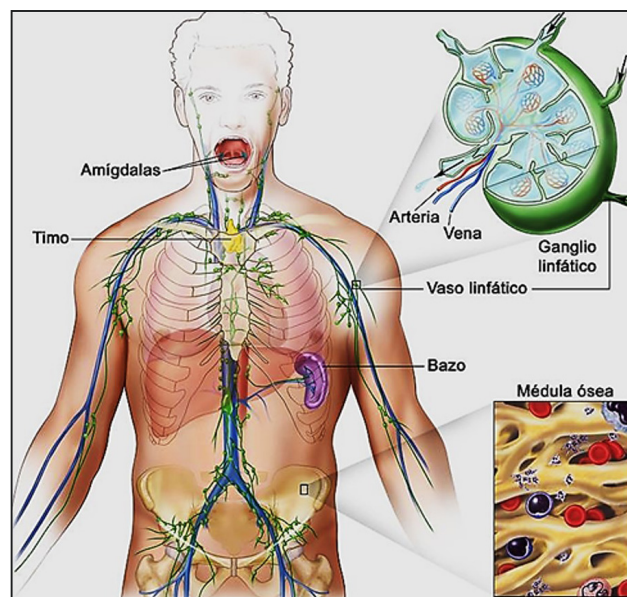


Fig. 2.1 Sistema linfático: órganos linfáticos primarios y secundarios (Pinterest).

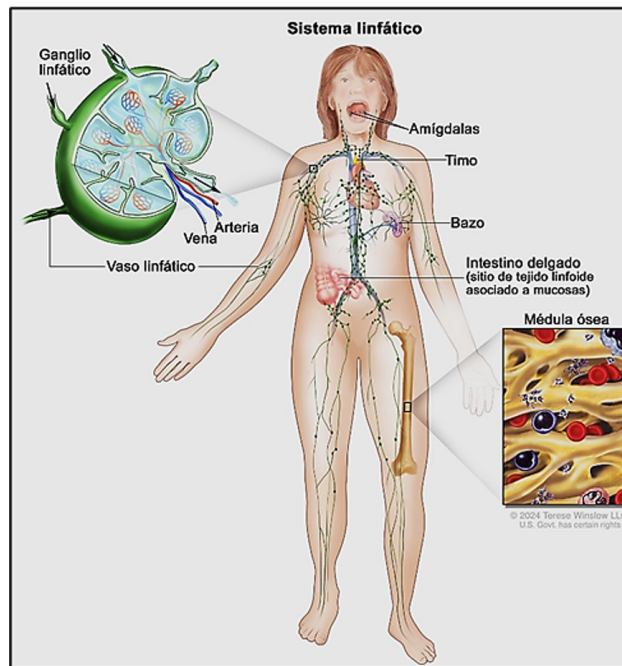


Fig. 2.2 Sistema linfático: órganos linfáticos primarios y secundarios (Nac Cancer Inst).

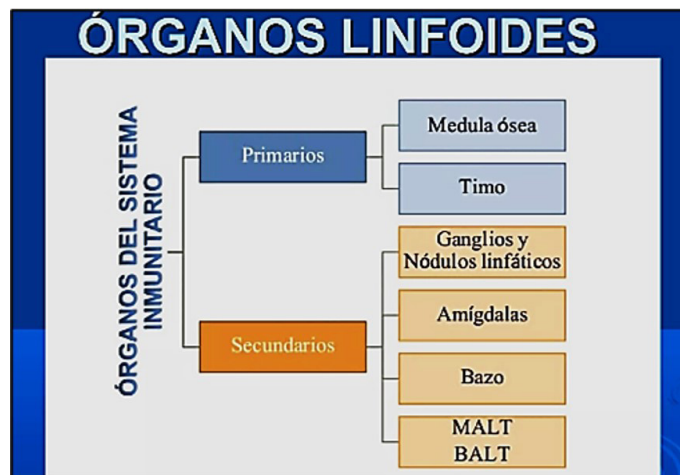


Fig. 2.3 Sistema linfático: órganos linfáticos primarios y secundarios (Sánchez Guerra C).

2.2 Amígdalas: faríngeas, palatinas y linguales:

Las *amígdalas* están situadas en la faringe y constituyen el **anillo de Waldeyer**, protegiendo la entrada de las vías digestiva y respiratoria de la invasión de gérmenes. En el anillo, los linfocitos entran en contacto con los patógenos que hayan podido entrar por boca o nariz. Presentan un tejido linfático con *nódulos linfáticos* e *infiltrados difusos* que drenan hacia los *vasos linfáticos eferentes*. (fig. 2.4).

El anillo de Waldeyer incluye las siguientes cuatro estructuras:

- a. Amígdala faríngea:** situada en la línea media a lo largo del techo y la pared posterior de la nasofaringe.
- b. Amígdalas tubáricas** (o amígdalas de Gerlach): ubicadas en la cada pared lateral de la nasofaringe, inmediatamente posteriores al orificio de la trompa de Eustaquio.
- c. Amígdalas palatinas:** localizadas a lo largo de cada pared lateral de la orofaringe, entre los pilares amigdalinos anterior y posterior.
- d. Amígdalas linguales:** ubicadas en la base de la lengua y contiguas a las amígdalas palatinas en el surco glosamigdalino.

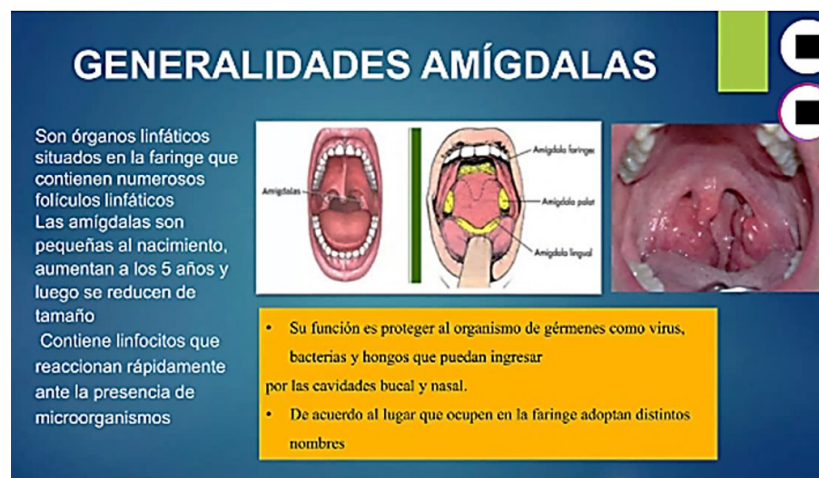


Fig. 2.4 Amígdalas: generalidades (Uniandes).

2.3 Timo (fig. 2.5).

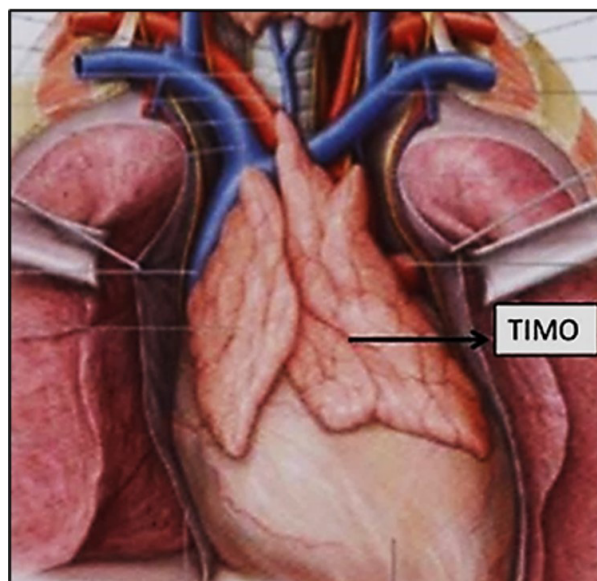


Fig. 2.5 Timo (slideshare).

Órgano linfoepitelial ubicado en el mediastino ántero-superior que involuciona en la pubertad y permite la *diferenciación de los LT* (colaboradores: CD4 y citotóxicos: CD-8). El timo se muestra muy activo en los períodos neonatal y preadolescente, alcanzando mayor tamaño. A principios de la adolescencia, el timo empieza a atrofiarse y el estroma tímico es reemplazado por tejido adiposo. No obstante, la formación de linfocitos continúa durante toda la vida adulta.

a. Estroma: *cápsula conectiva con tabiques* que forman *lobulillos* incompletos.

b. Parénquima: **corteza** rica en *linfocitos* y escasas células retículoepiteliales (CRE) y **médula** con pocos linfocitos y predominio de *células retículoepiteliales* que forman los *corpúsculos de Hassall*.

2.4 Ganglios linfáticos.

Estructuras arriñonadas ubicados en el trayecto de la circulación linfática. Cumplen funciones de *filtrado e inmunidad celular y humoral*. El *estroma* comprende una *cápsula* conectiva con finas *trabéculas* y un armazón conectivo reticular formado por las *células y fibras reticulares*.

Cada ganglio linfático tiene un diámetro de hasta 20 mm y está dividido en compartimentos con funciones importantes.

a. Vasos linfáticos aferentes (borde convexo).

b. Vasos linfáticos eferentes (hilio).

c. Cápsula.

d. Seno subcapsular.

e. Corteza: folículos, centros germinativos (LB) y senos corticales.

f. Médula: cordones (LT) y senos medulares (fig. 2.6).

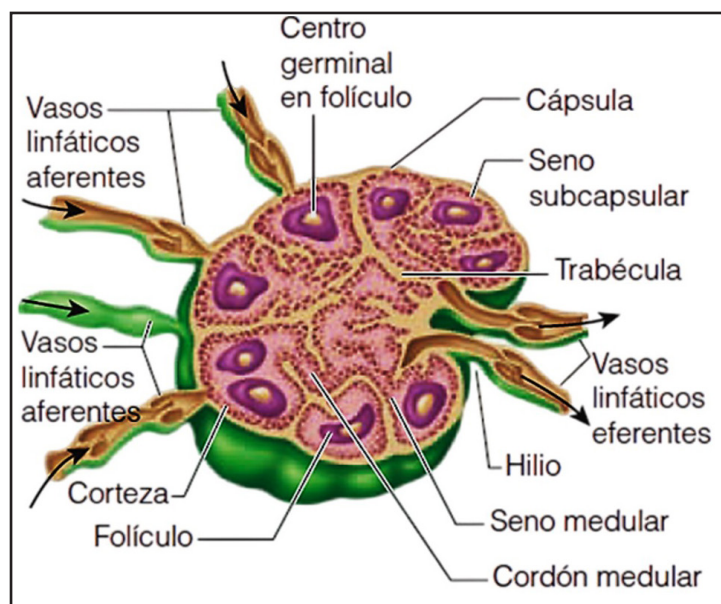


Fig. 2.6 Ganglio linfático (Cifes).

Compartimientos del ganglio linfático: (fig. 2.7).

- a. Sinusoidal.
- b. Folicular (LB).
- c. Paracortical (LT).
- d. Medular.

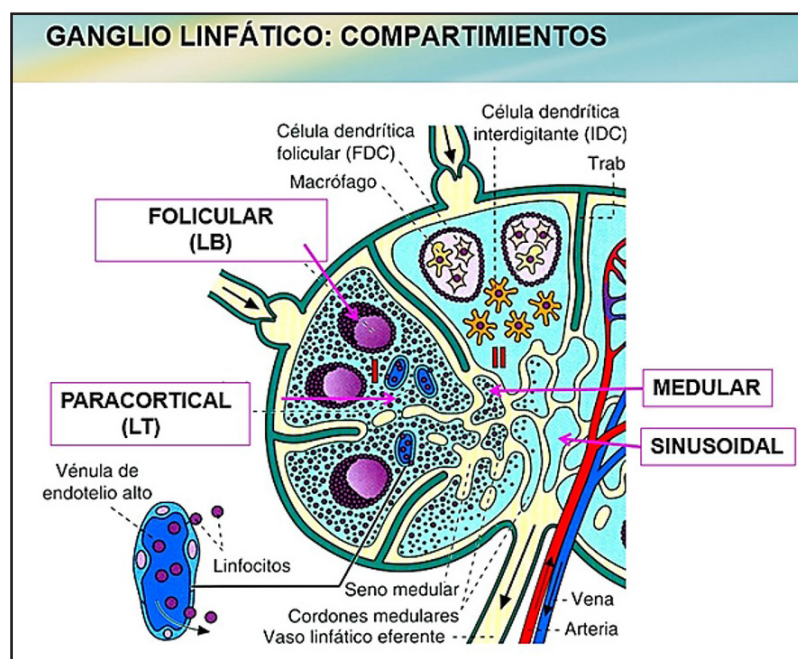


Fig. 2.7 Ganglio linfático: compartimentos (Cifes).

2.5 Bazo.

Cumple funciones de *inmunidad celular y humoral, filtra la sangre y destruye hematíes y plaquetas*. *Caras*: diafragmática y visceral. *Bordes*: anterior, superior, inferior. *Polos*: anterior y posterior. Órgano *parenquimatoso* de forma ovoide, púrpura. Es el mayor de los órganos linfáticos. No es un órgano vital. Longitud: 13 cm, ancho: 8.5 cm, grosor: 3,5 cm. Peso: 125-175g. Forma grano de café (fig. 2.8).

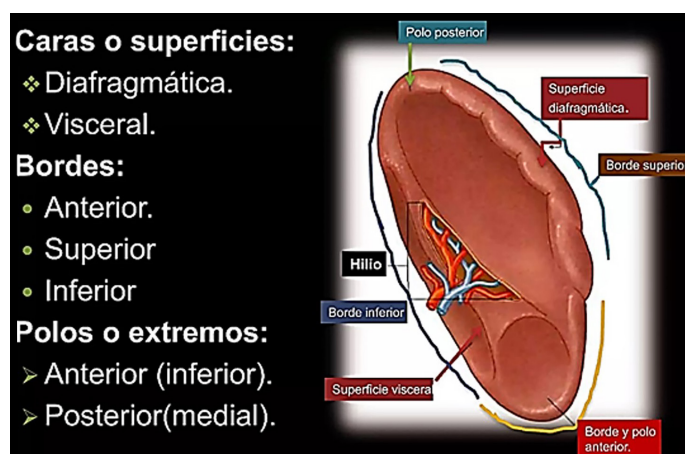


Fig. 2.8 Bazo (Uniandes).

Localización: hipocondrio izquierdo, debajo del diafragma, encima del colon descendente, detrás del fondo gástrico, encima del riñón izquierdo (fig. 2.9).

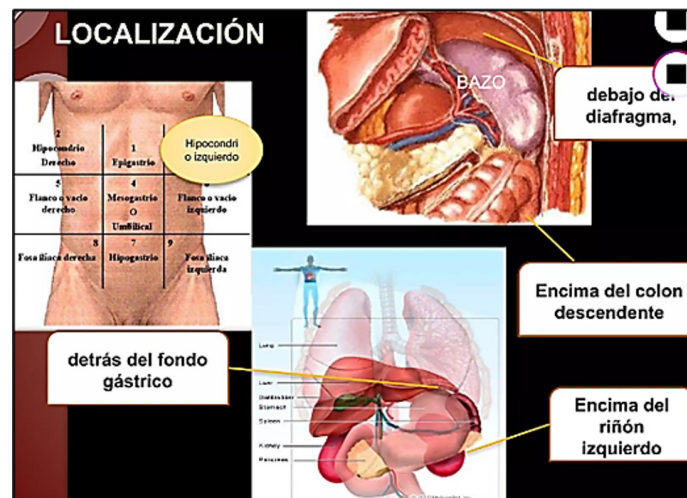


Fig. 2.9 Localización del bazo (Uniandes).

Características externas y relaciones.

Cara diafragmática: forma algo convexa, relacionada con diafragma (2) (fosa subfrénica izquierda) y por medio de éste con pleura y pulmón izquierdos. **Extremo anterior (4):** llega al al ángulo cólico izquierdo y al ligamento frenocólico. **Borde superior (5):** escotaduras: restos de lobulación. **Borde inferior:** riñón izquierdo (fig. 2.10).

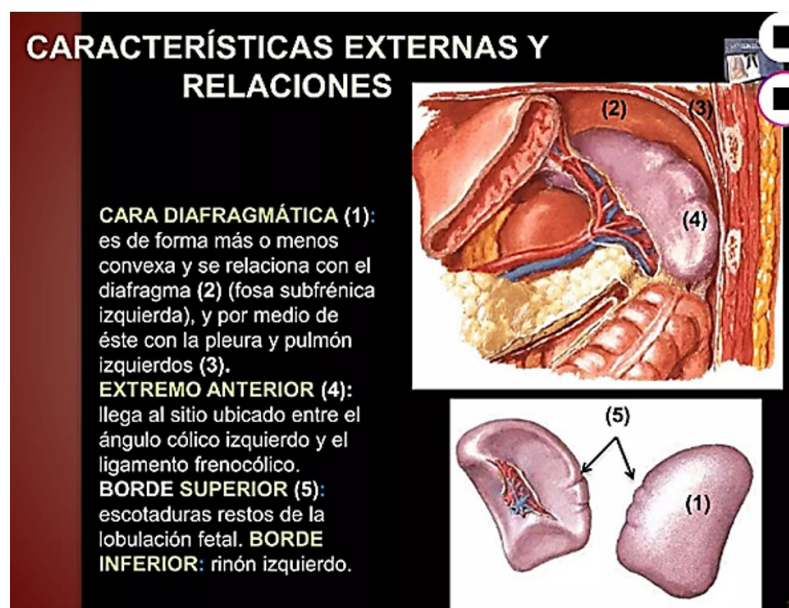


Fig. 2.10 Características externas y relaciones (Uniandes).

Localización del bazo.

Vista anterior (A), lateral (B), anterior (C), ínferomedial (D). Bordes del bazo (fig. 2.11).

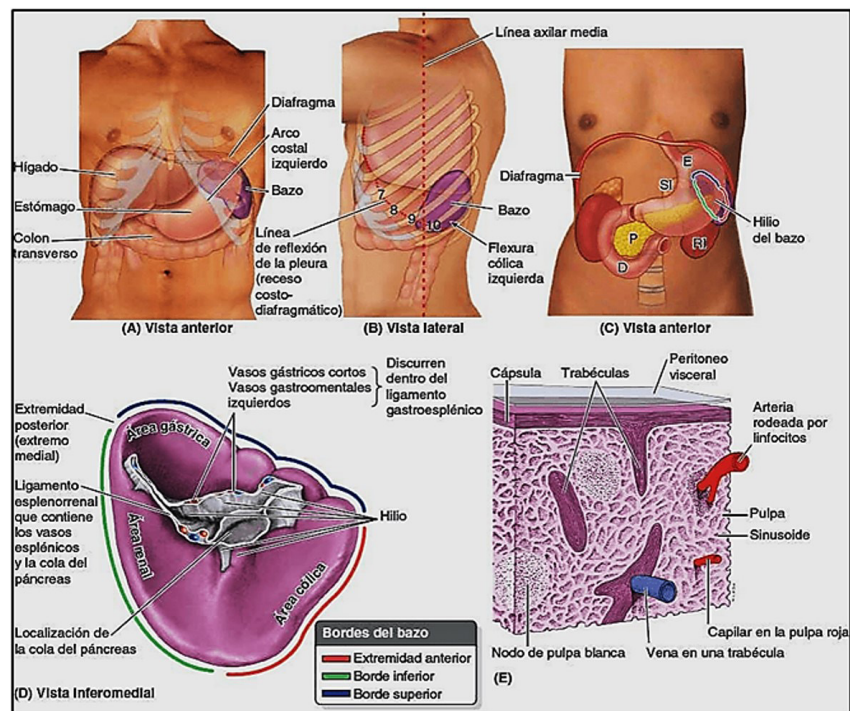


Fig. 2.11 Localización del bazo (Uniandes).

Cara visceral: impresiones: gástrica (1), renal (2), pancreática (3), cólica (4). **Hilio (5):** vasos esplénicos, linfáticos y nervios simpáticos (fig. 2.12).

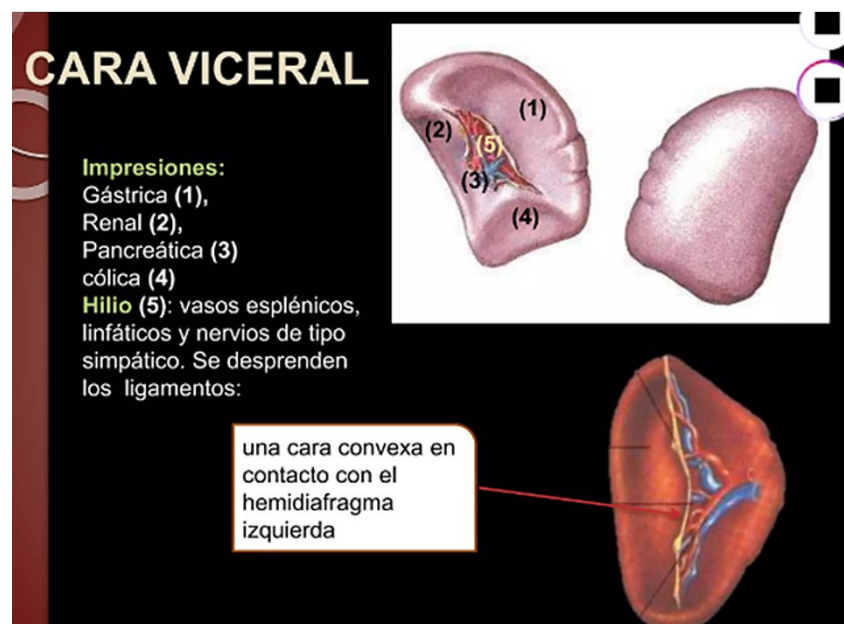


Fig. 2.12 Cara visceral (Uniandes).

Estructura:

Peritoneo (1): rodea a todo el órgano excepto a nivel del hilio.

Cápsula (2): posee tronco denso y músculo liso contráctil que comprime al órgano y lo vacía de sangre.

Estroma (3): tabiques de tejido fibroso y miofibroblastos que se introducen al órgano a partir de la parte profunda de la cápsula (**fig. 2.13**).

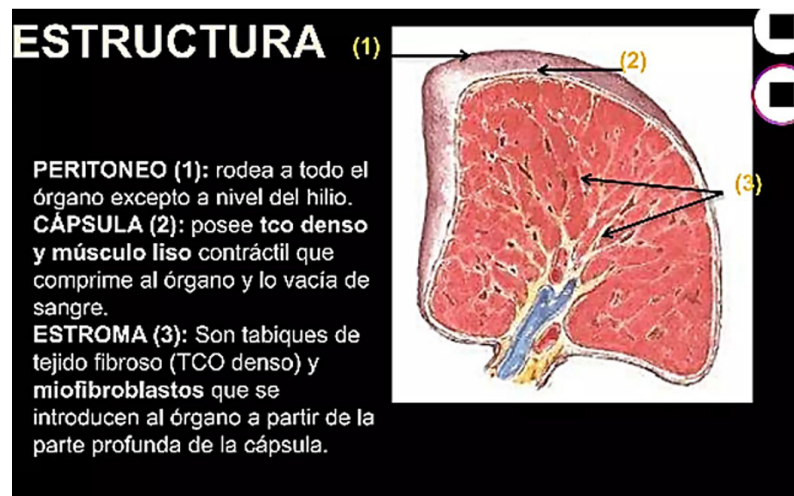


Fig. 2.13 Estructura (Uniandes).

Composición: contiene una delgada cápsula fibroblástica, rodeada por peritoneo (excepto en hilio).

a. **Cápsula fibrosa:** trabéculas, pulpa esplénica.

b. **Pulpa blanca:** tejido linfoide, función inmune.

c. **Pulpa roja:** combina senos venosos y cordones esplénicos ricos en macrófagos que fagocitan células desgastadas y patógenos (**fig. 2.14**).

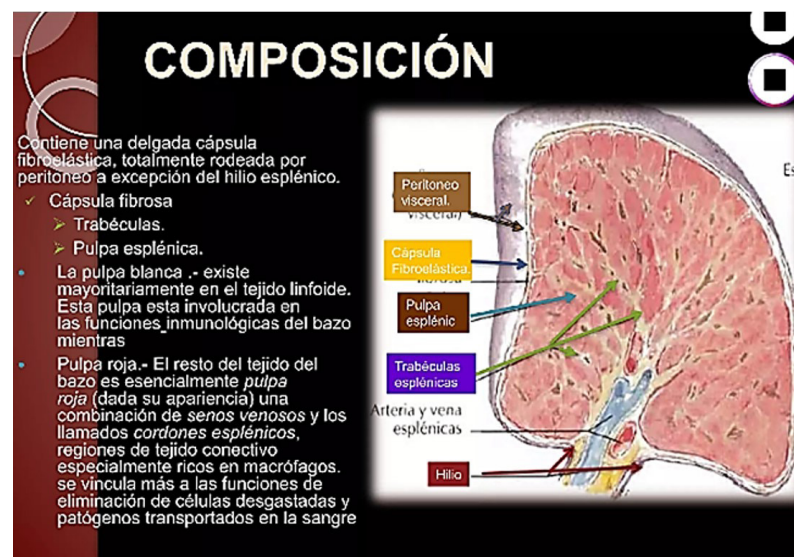


Fig. 2.14 Composición (Uniandes).

Funciones: metabolismo del hierro, linfopoyesis y activación de linfocitos, almacenamiento de sangre, hemocateresis (destrucción de eritrocitos y trombocitos dañados), producción de anticuerpos (fig. 2.15).

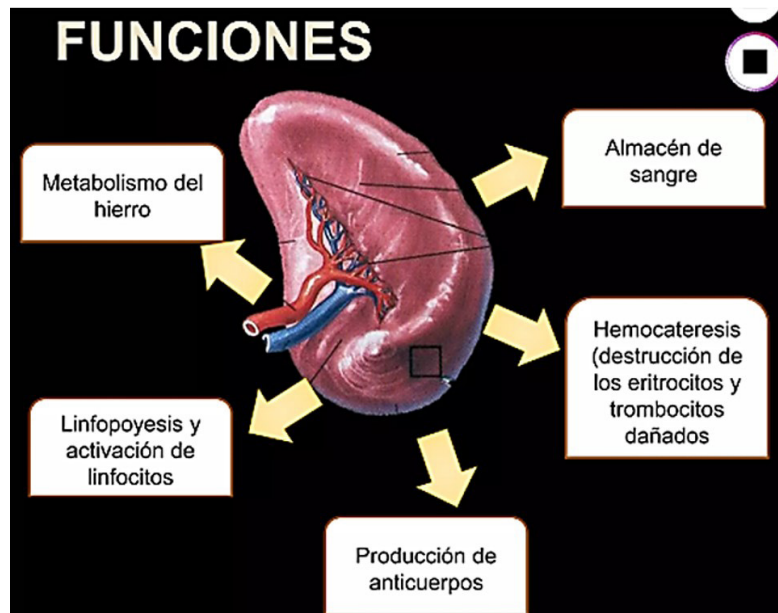


Fig. 2.15 Funciones (Uniandes).

Vascularización: arteria esplénica, vena esplénica, vasos linfáticos esplénicos.

Inervación: plexo celíaco (fig. 2.16).

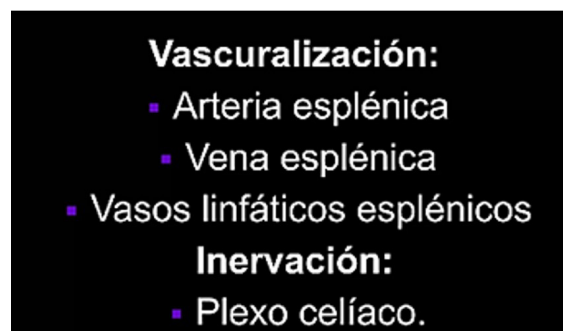


Fig. 2.16 Vascularización e inervación (Uniandes).

Vascularización (fig. 2.17).

- **Arteria esplénica (1):** uno o dos troncos arteriales (2) se ramifican en *arterias trabeculares y centrales* que originan ramas para la **pulpa blanca** y *sinusoides marginales* siguen a la **pulpa roja** como *arteriolas peniciladas o rectas* que llegan a *capilares arteriales envainados* que se vacían directamente en los *cordones* para que se filtre la sangre y regrese a los *sinusoides venosos (circulación abierta)*.

- **Vena esplénica (3):** forma *venas homónimas* y es efluente de la *vena porta* (4).

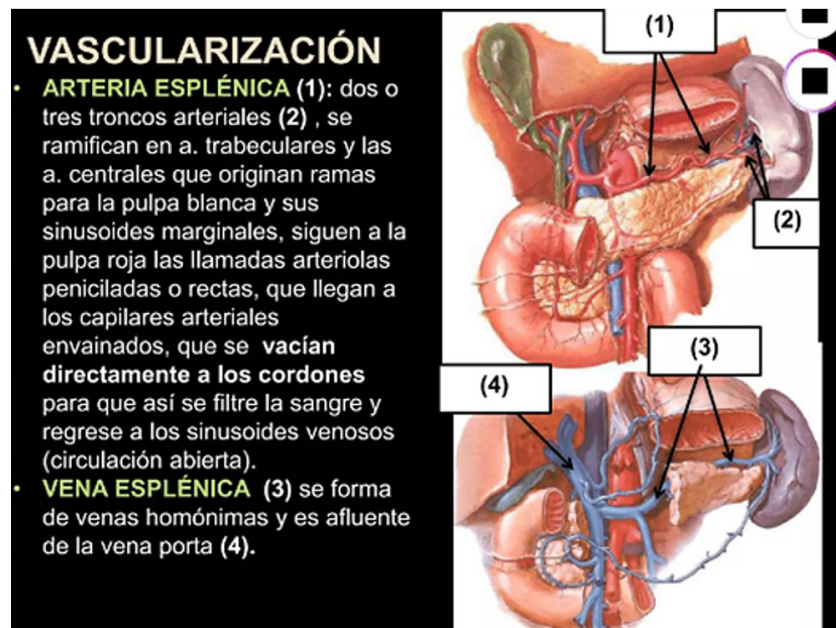


Fig. 2.17 Vascularización (Uniandes).

Vasos linfáticos esplénicos: los linfáticos del bazo nacen en sus redes superficiales y se unen en conductos colectores que se dirigen al hilio del órgano (fig. 2.18).

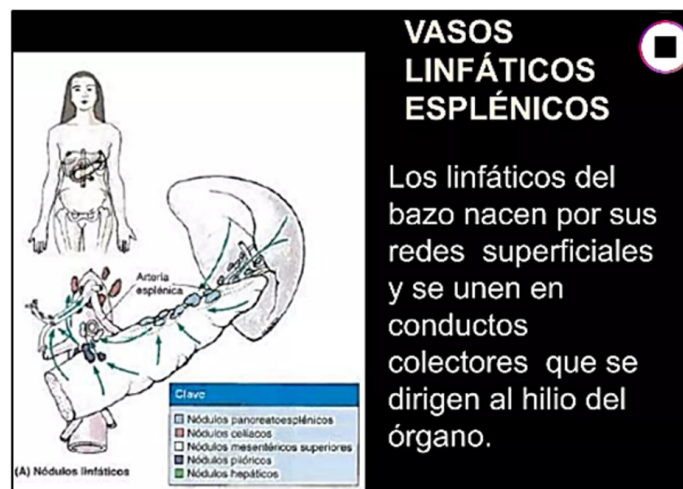


Fig. 2.18 Vasos linfáticos esplénicos (Uniandes).

Inervación: los nervios derivan del **plexo celíaco** y se distribuyen a lo largo de las ramas de la arteria esplénica y su función es **vasomotora** (fig. 2.19).

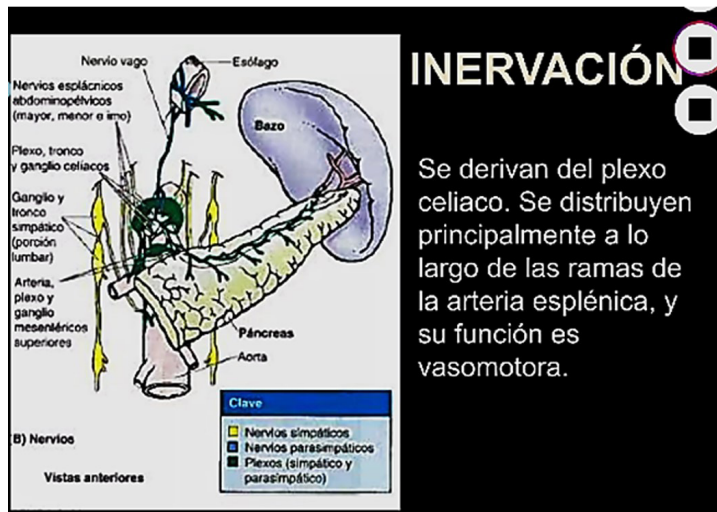


Fig. 2.19 Inervación (Uniandes).

Referencias.

- Netter FH. Atlas of Human Anatomy, 5th Edition, Elsevier Saunders.
- Universidad Regional autónoma de los Andes (UNIANDES).

CAPÍTULO 3

Histología del sistema linfático

3.1 Órganos linfoides y tejido linfático asociado a mucosas.

El **cuadro 3.1** presenta el *tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)*: digestiva (GALT), respiratoria (BALT), génito-urinaria (NALT), piel (SALT) y los órganos linfoides primarios: *timo*, *médula ósea* y los **secundarios**: *ganglios linfáticos*, *bazo* y *amígdalas*.

TEJIDO LINFOIDE	ASOCIADO A MUCOSAS (MALT)	TUBO DIGESTIVO (GALT)
		VÍA RESPIRATORIA (BALT)
		VÍA GÉNITO-URINARIA
		PIEL (SALT)
ÓRGANOS LINFOIDES	PRIMARIOS	MÉDULA ÓSEA
		TIMO
	SECUNDARIOS	GANGLIOS LINFÁTICOS
		BAZO
		AMÍGDALAS

Cuadro 3.1 Tejido linfoide y órganos linfoides.

El **cuadro 3.2** muestra las **células del tejido linfático** y sus subtipos: **nodular** (solitario y en placas; primario y secundario) y **difuso**.

TEJIDO LINFOIDE	CÉLULAS	DE SOSTÉN	RETICULARES
		DEL SISTEMA INMUNE	LINFOCITOS (LcT: colaboradores y citotóxicos, LcB, NK)
			PLASMOCITOS
			MONOCITOS
			MACRÓFAGOS
			NEUTRÓFILOS
			EOSINÓFILOS
			BASÓFILOS
			CÉLULAS DE LANGERHANS
			CÉLULAS DENDRÍTICAS
		CÉLULAS RETÍCULO-EPITELIALES	
	NODULAR	SOLITARIO	
		EN PLACAS	
		PRIMARIO	
		SECUNDARIO	
	DIFUSO		

Cuadro 3.2 Tejido linfático.

3.2 Amígdalas faríngeas, palatinas y linguales.

Tejido linfoide en mucosas con *nódulos linfáticos* e *infiltrados difusos* que drenan hacia los *vasos linfáticos eferentes*.

La **figura 3.1** muestra un *epitelio* (Ep) que se invagina formando criptas. A nivel subepitelial hay *tejido conectivo* (TC) laxo y tejido linfoide difuso y nodular. Se ven porciones de dos *nódulos linfoides* (NL).

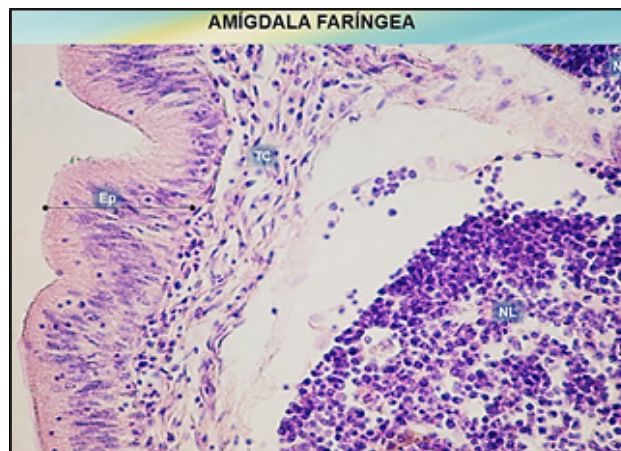


Fig. 3.1 Amígdala. Epitelio (Ep), tejido conectivo (TC), nódulo linfático (NL).

(Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

3.3 Timo.

- **Estroma:** *cápsula conectiva con tabiques* que forman *lobulillos* incompletos.
- **Parénquima:** *corteza* rica en *linfocitos* y escasas células retículoepiteliales (CRE) y **médula** con pocos linfocitos y predominio de *células retículoepiteliales* que forman los *corpúsculos de Hassall*.

Los *capilares sanguíneos corticales* (células endoteliales con membranas basales) están rodeados por *prolongaciones de células retículoepiteliales* constituyendo la *barrera hematotímica*. Hay 6 tipos de *células retículoepiteliales*: I, subcapsulares, II: corticales, III y IV: córticomedulares, V: medulares, VI: corpúsculos de Hassall que secretan las *hormonas tímicas*. Los linfocitos en desarrollo se denominan **timocitos** y son de origen hematopoyético. Las células estromales incluyen a las CRE, así como a células dendríticas. Las CRE permiten la selección de un repertorio de células T funcionales y autotolerantes. Por lo tanto, uno de los objetivos más importantes del timo es la *inducción de la tolerancia central*. Los linfocitos se originan en la médula ósea, van a sangre/linfa y colonizan los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides T/B dependientes mediante un proceso de **linfopoyesis** que se esquematiza en la **figura 3.2**.

Las **células pluripotenciales CFU-PPSC** de médula ósea inducen la formación de **células CFU-L multipotenciales** que dan ramas **unipotenciales: CFU-LT, CFU-LB y CFU-NK**.

a. **CFU-LT** → linfoblastos T → prelinfocitos T → linfocitos T (C y NC: comprometidos y no comprometidos) en timo y linfocitos T en sangre, linfa, tejidos T-dependientes.

b. **CFU-LB** → linfoblastos B → prelinfocitos B → linfocitos B (C y NC) en sangre, linfa y tejidos B-dependientes (recirculación de LB).

c. **CFU-LNK** → linfoblasto NK → prelinfocitos NK → linfocitos NK en sangre y linfa.

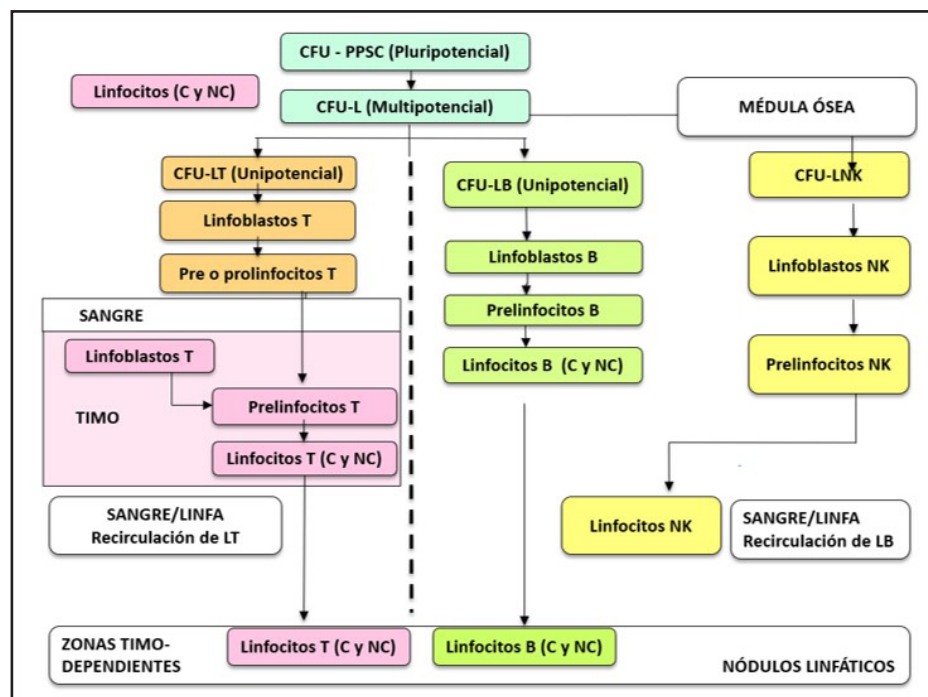


Fig. 3.2 Linfopoyesis (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 3.3** se observan linfocitos en un extendido de sangre. Los linfocitos muestran un núcleo esférico basófilo y una delgada banda citoplasmática periférica.

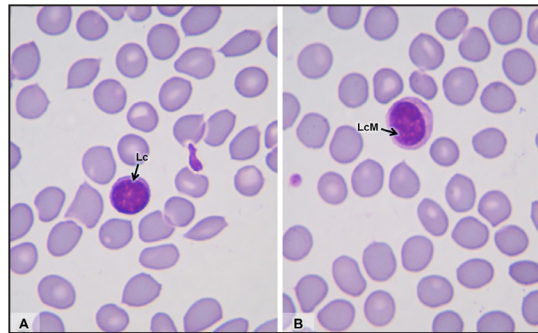


Fig. 3.3 Extendido de sangre. Linfocito mediano (LcM). (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Los linfocitos pueden ser clasificados en **linfocitos B, T y NK** (*natural killer*). Representan el 35% de los leucocitos. En la **figura 3.4** se detallan características de los mismos.

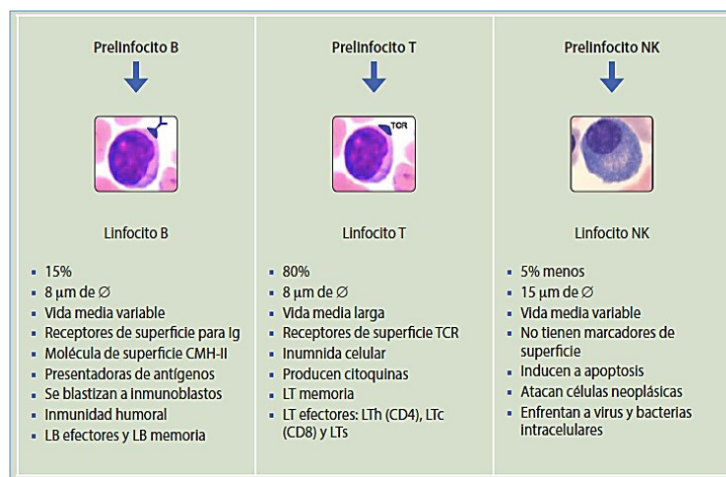


Fig. 3.4 Tipos de linfocitos: LB, LT y LNK (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

a. Linfocitos B: 15% del total, tienen una vida media variable, muestran receptores para inmunoglobulinas (Ig) y moléculas de superficie del complejo mayor de histocompatibilidad II (CMH II). Son presentadores de antígenos (Ag), se blastizan a inmunoblastos y representan la **inmunidad humoral**. Hay **LB efectores** y **LB memoria**.

b. Linfocitos T: 80% del total y tienen una vida media larga. En su superficie se detectan receptores T (RCT) y producen **citoquinas**. Representan la **inmunidad celular**. Hay **LT efectores** (CD4 y CD8), **supresores** y **memoria**.

c. Células NK (asesinos naturales): 5% y tienen una vida media variable. No tienen marcadores de superficie. Atacan células neoplásicas, virus y bacterias intracelulares e inducen *apoptosis*.

El timo presenta *seudolobulillos* separados por *trabéculas* que parten de la *cápsula* circundante. Cada pseudolobulillo tiene: **corteza (Cor)** con numerosos timocitos (LT en maduración) y **médula (Med)** eosinófila clara con predominio de células CRE (**fig. 3.5**).

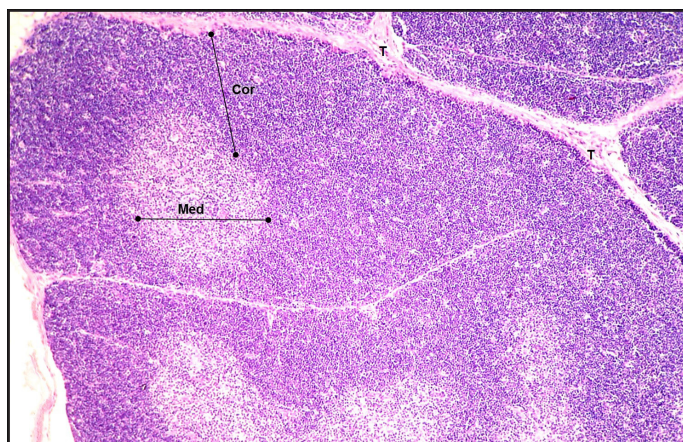


Fig. 3.5 Corteza y médula tímica. Trabéculas (T); corteza → (Cor); médula (Med). H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la *corteza* (Cor) periférica hay predominio de *timocitos* (Ti) con núcleos hipercromáticos y células retículoepiteliales (tipos I, II y III) y en *médula* (Med) central hay *células retículoepiteliales* (CRE) (tipos IV-V), pocos timocitos, macrófagos y células dendríticas. Se ve un *corpúsculo de Hassall* (CpH) con CRE (tipo VI) eosinófilas dispuestas en forma concéntrica que sufren queratinización central (gránulos de queratohialina) (**fig. 3.6**).

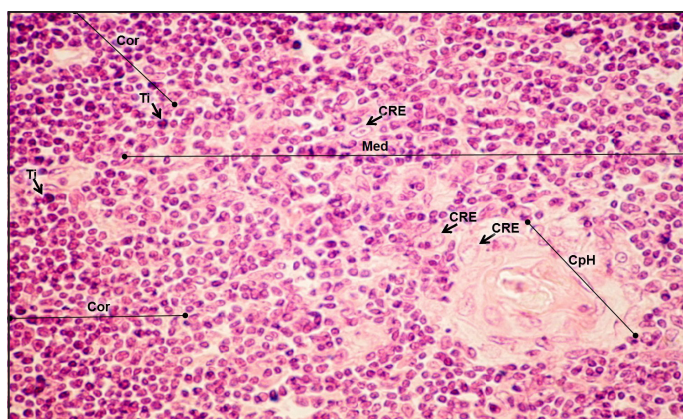


Fig. 3.6 Timo. Corteza (Cor) con predominio de *timocitos* → (Ti) y *médula* (Med) con *células retículoepiteliales* (CRE); *corpúsculo de Hassall* (CpH). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 3.7** muestra un seudolobulillo tímico con una *corteza* (Cor) que presenta gran número de *timocitos* (Ti) y una *médula* (Med) con predominio de *células retículoepiteliales* (CRE). En la médula se ven *corpúsculos de Hassall* (CpH) eosinófilos y queratinizados a nivel central.

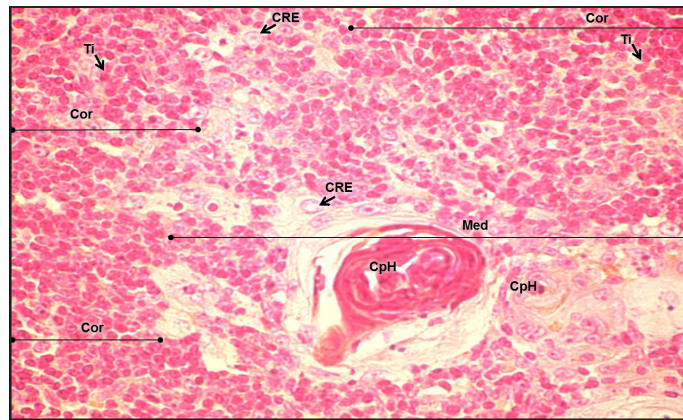


Fig. 3.7 Corteza (Cor) con timocitos (Ti) y médula (Med) con predominio de células retículoepiteliales (CRE); corpúsculos de Hassall (CpH) eosinófilos. Mallory-Azán 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Barrera hemato-tímica (fig. 3.8).

- Capa de células retículo-epiteliales.
- MB de células retículo-epiteliales.
- Conjuntivo perivascular.
- MB de células endoteliales.
- Células endoteliales.

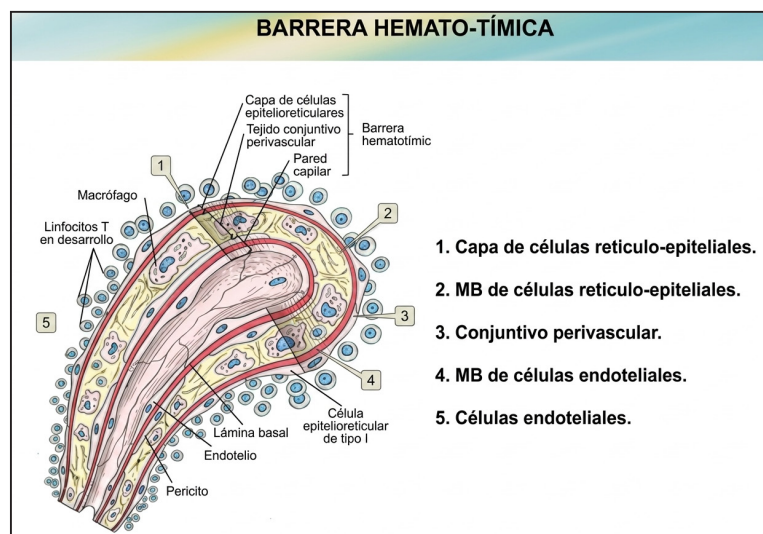


Fig. 3.8 Barrera hemato-tímica.

En la **figura 3.9** se esquematiza la diferenciación de linfocitos T mediante la **selección positiva** y la **selección negativa** que se producen en el timo. Se diferencian LT-CD4 (colaboradores) y LT-CD8 (citotóxicos).

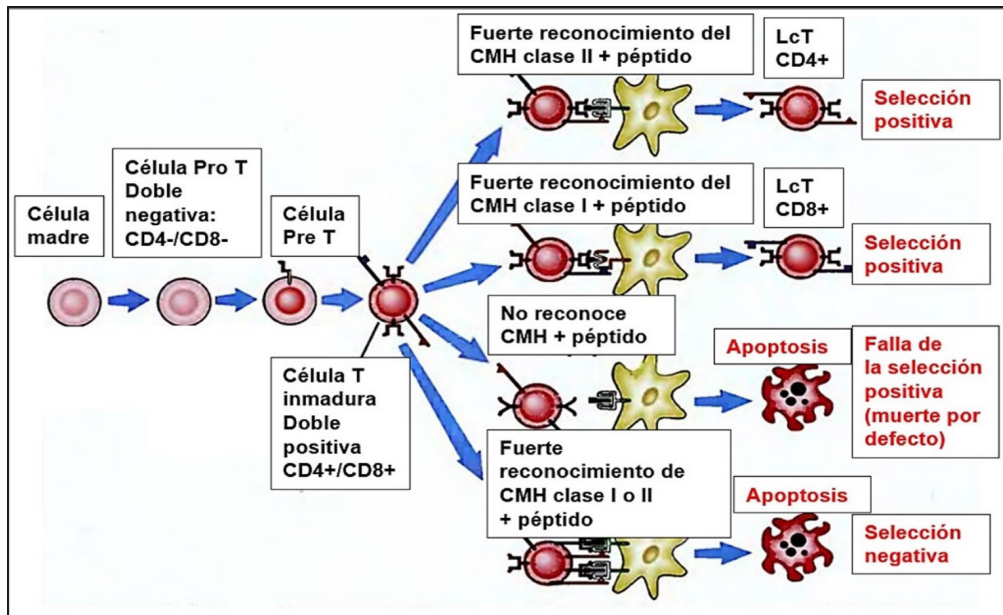


Fig. 3.9 Timo: selección positiva y negativa → LT citotóxicos (CD8) y LT colaboradores (CD4).
CMH: complejo mayor de histocompatibilidad I y II (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

3.4 Ganglios linfáticos.

Estructuras arriñonadas ubicados en el trayecto de la circulación linfática. Cumplen funciones de *filtrado e inmunidad celular y humoral*.

- **Estroma:** una *cápsula* conectiva con finas *trabéculas* y un armazón conectivo reticular formado por las *células y fibras reticulares*.

- **Parénquima:** **compartimientos** (cuadro 3.3).

a. Cortical o folicular (área B-dependiente): presenta *nódulos o folículos linfáticos* con *centros germinativos* activos: células foliculares dendríticas, LB: centroblastos, centrocitos, plasmocitos (Ig).

b. Paracortical (área T-dependiente): *difusa* con células interdigitadas, LTh, vénulas postcapilares: epitelio cuboideo alto que es atravesado por los linfocitos sanguíneos para llegar a la paracortical.

c. Medular: con *cordones linfáticos* (predominio de LB, plasmocitos, macrófagos).

d. Sinusoidal: la linfa circula por: los vasos linfáticos aferentes → *seno subcapsular* → *senos corticales* → *senos medulares con linfocitos*, células endoteliales y macrófagos.

COMPARTIMIENTOS DEL GANGLIO LINFÁTICO	
1. FOLICULAR:	células foliculares dendríticas→LB (Cb-Cc)→plasmocitos→Ig.
2. PARACORTICAL:	células interdigitadas→LTh, vénulas postcapilares.
3. MEDULAR:	LB, plasmocitos, macrófagos.
4. SINUSOIDAL:	senos: subcapsular, corticales y medulares: linfocitos, macrófagos, células endoteliales.

Cuadro 3.3

En la **fig. 3.10** se muestra la *cápsula* (Cap) de tejido conectivo denso con *trabéculas* (T) incompletas corticales y medulares que no son continuas. Se reconoce una **corteza** (Cor) bien basófila que presenta un área externa folicular y un área interna difusa o paracortical. La **médula** (Med) central más clara se organiza en *cordones medulares* (CoM). **Compartimiento sinusoidal**: la linfa llega por los *vasos linfáticos aferentes* → *seno subcapsular* (SSu) marginal → *senos corticales* (SC) o *trabeculares* → *senos medulares* (SM) → *vasos linfáticos eferentes*.

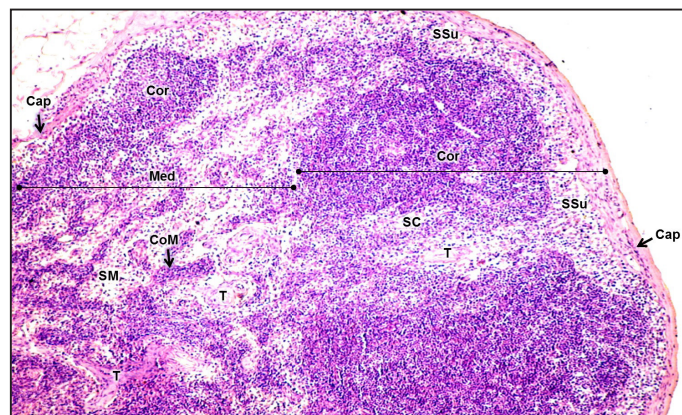


Fig. 3.10 Ganglio linfático. Cápsula (Cap) y trabéculas (T); corteza (Cor); médula (Med) con cordones medulares (CoM). H-E 400x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **fig. 3.11** presenta *cápsula* (Cap) de tejido conectivo denso con *fibroblastos* (F), *arteriola* (Al) y *capilares sanguíneos* (CS). El *seno subcapsular* (SSu) y el *seno cortical* (SC) tienen un revestimiento endotelial en contiguidad con la cápsula y presentan en su luz *células reticulares* (CRe) con núcleos grandes de cromatina laxa, *macrófagos*, *linfocitos* (Lc) con núcleos hipercromáticos y *fibras reticulares* (no teñidas en esta imagen). Se detectan dos *nódulos linfáticos* (NL) con numerosos *linfocitos* (Lc).

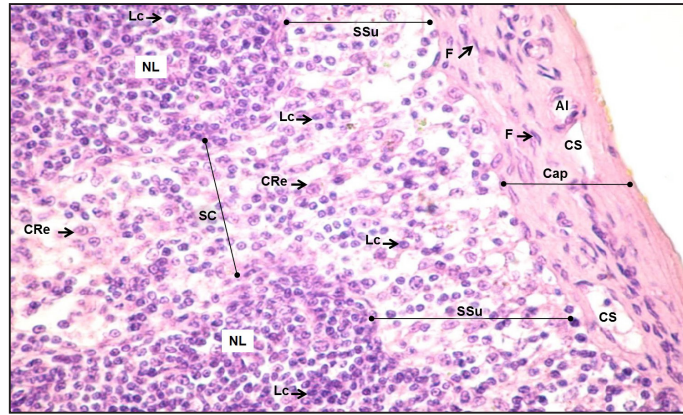


Fig. 3.11 Ganglio linfático. Cápsula (Cap) con fibroblastos (F), arteriola (AI) y capilares sanguíneos (CS); seno subcapsular (SSu); seno cortical (SC); células reticulares (CRe), linfocitos (Lc); dos nódulos linfáticos (NL) con numerosos linfocitos (Lc). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **fig. 3.12** muestra la corteza externa reactiva con varios *nódulos linfáticos* (NL) (estroma de células y fibras reticulares) que presentan *centros germinativos* (CGer) con una corona periférica basófila (manto) de linfocitos pequeños y una zona central clara con una población linfocitaria (LcB inmaduros) que se diferencia cuando se expone al antígeno. Entre los folículos se ve *tejido linfoide difuso* (TLD). En el ángulo superior derecho se observan sectores de la *cápsula* (Cap) y del *seno subcapsular* (SSu).

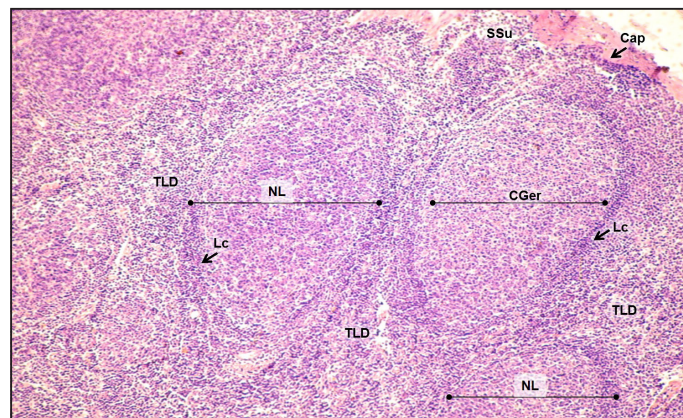


Fig. 3.12 Ganglio linfático. Nódulos linfáticos (NL) con centros germinativos (CGer); *tejido linfoide difuso* (TLD); sectores de la *cápsula* (Cap) y del *seno subcapsular* (SSu). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **fig. 3.13** presenta áreas de *corteza interna* (CorI) o *paracortical* y *médula* (Med) en cuyo *seno medular* (SM) central hay linfocitos (Lc), células reticulares (CRe) y macrófagos (Ma). Se observan sectores que muestran varios *cordones medulares* (CoM) con numerosos linfocitos (Lc) y escasas células reticulares (CRe).

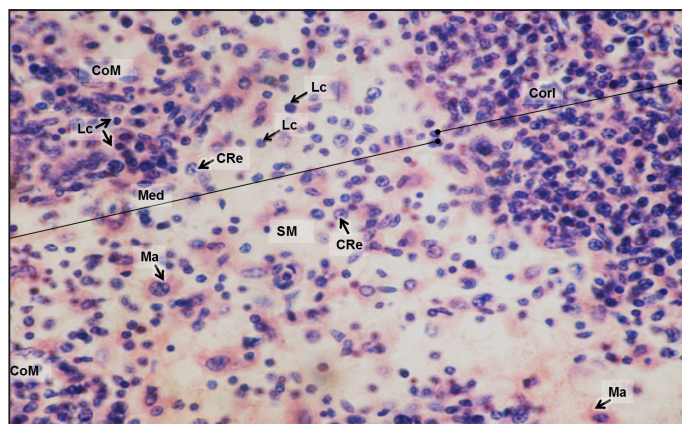


Fig. 3.13 Ganglio linfático. Corteza interna (CorI) o paracortical y médula (Med) en cuyo seno medular (SM) hay linfocitos (Lc), células reticulares (CRe) y macrófagos (Ma); cordones medulares (CoM) con numerosos linfocitos (Lc) y escasas células reticulares (CRe). H-E 800x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **fig. 3.14** presenta en el tercio izquierdo de la imagen la corteza interna (CorI) con una vénula poscapilar (VIPc) (corte transversal), numerosos linfocitos (Lc) en su cercanía y células reticulares (CRe) con núcleos característicos. En los dos tercios derechos de la imagen se ve la médula (Med) que muestra el seno medular (SM) con plasmocitos (Pl), linfocitos (Lc), macrófago (Ma) y una célula en mitosis (Mit) (telofase).

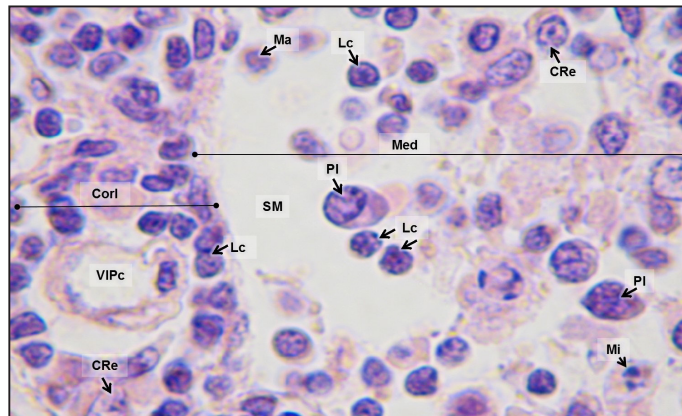


Fig. 3.14 Ganglio linfático. Corteza interna (CorI) con una vénula poscapilar (VIPc); numerosos linfocitos (Lc) y células reticulares (CRe); médula (Med) que muestra el seno medular (SM) con plasmocitos (Pl), linfocitos (Lc), macrófago (Ma) y una célula en mitosis (Mit). H-E 1000x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La microfotografía muestra el estroma medular con una red anastomótica irregular de fibras reticulares (flechas) y núcleos de células reticulares (NCRE) redondeados (**fig. 3.15**).

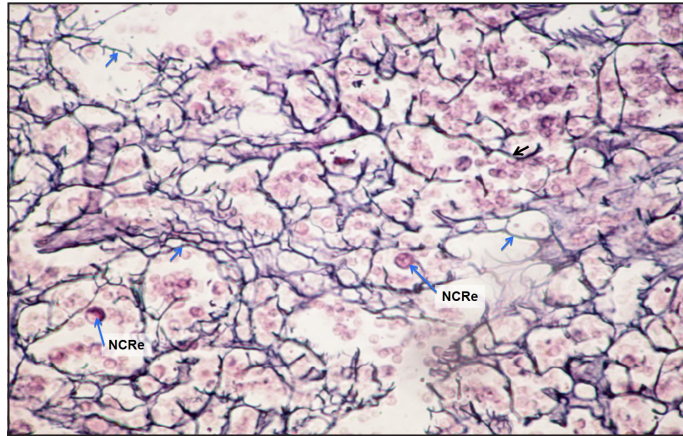


Fig. 3.15 Ganglio linfático. Fibras reticulares (flechas) y núcleos de células reticulares (NCRé) redondeados. Doble impregnación de Del Río Hortega 800x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Fig. 3.16 A-B. Ambas imágenes muestran la *corteza interna* (CorI) o paracortical con una *vénula poscapilar* (VIPc) (corte transversal) con endotelio cuboideo alto cuyos núcleos son pálidos por lo que contrastan con los núcleos hipercromáticos de los *linfocitos* (Lc) circundantes. También se ven *células reticulares* (CRe) de grandes núcleos claros con nucléolos visibles. En **A** se observa un gran número de *linfocitos* (Lc) vecinos a la pared venular y un plasmocito (Pl). En **B** se distinguen *linfocitos* (Lc) que provienen de la circulación y atraviesan la pared de la vénula poscapilar.

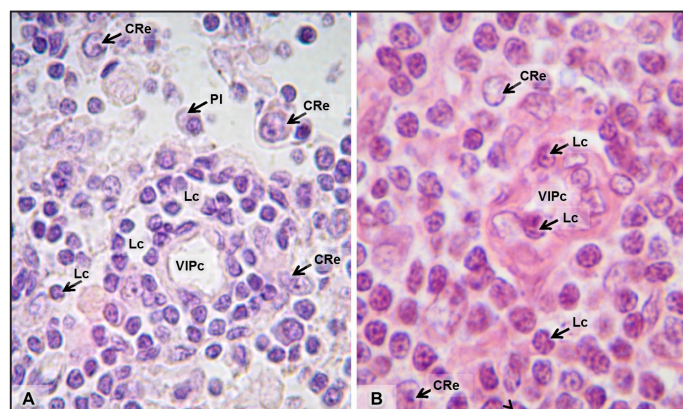


Fig. 3.16 A-B. Corteza interna (CorI) o paracortical con una *vénula poscapilar* (VIPc); *linfocitos* (Lc) circundantes; *células reticulares*. **A.** Gran número de *linfocitos* (Lc) vecinos a la pared venular y un plasmocito (Pl). **B.** *Linfocitos* (Lc) que atraviesan la pared de la vénula poscapilar. H-E **A.** 900x. **B.** 1000x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Fig. 3.17 A-B. Las imágenes **A** y **B** presentan dos sectores de la médula ganglionar: *cordones medulares* (CoM) (con numerosos LcB, macrófagos, células dendríticas y plasmocitos) y *senos medulares* (SM). El estroma de sostén medular está formado por células y fibras reticulares. Se ven *trabéculas* (T) de tejido conectivo denso como islotes eosinófilos, *arteriola* (Al) y *capilar sanguíneo* (CS).

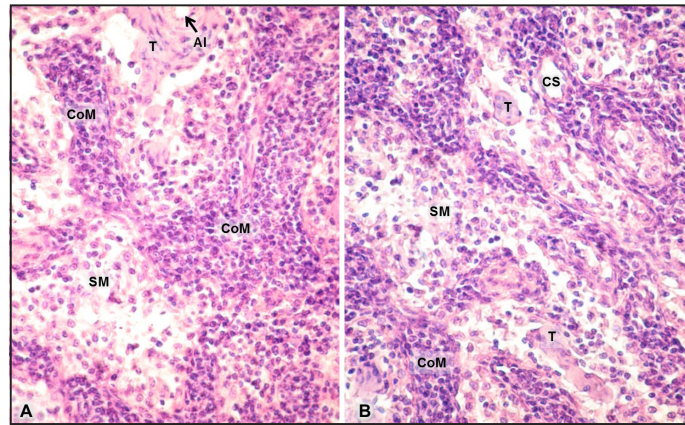


Fig. 3.17 A-B. Cordones medulares y senos medulares (SM); trabéculas (T) con arteriola (Al) y capilar sanguíneo (CS). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

3.5 Bazo: cumple funciones de *inmunidad celular y humoral, filtra la sangre y destruye hematíes y plaquetas*.

- **Estroma:** una *cápsula* con *trabéculas* con miofibroblastos y un armazón de conectivo reticular.

- **Parénquima:**

- a. Pulpa roja:**

- *Cordones esplénicos de Billroth:* malla laxa de células y fibras reticulares que atrapan gran cantidad de eritrocitos.

- *Sinusoides venosos:* endotelio-macrófagos.

- b. Pulpa blanca:**

- *Nódulos linfoides* de LB.

- *Vainas linfáticas periarteriales* de LT.

Circulación esplénica:

Arteria esplénica → arterias trabeculares → arterias de la pulpa (manguitos de LT) → arterias foliculares → arterias peniciladas → capilares envainados → senos venosos (*circulación cerrada:* 90%) o pulpa roja (*circulación abierta:* 10%) (**figs. 3.18-3.19**).

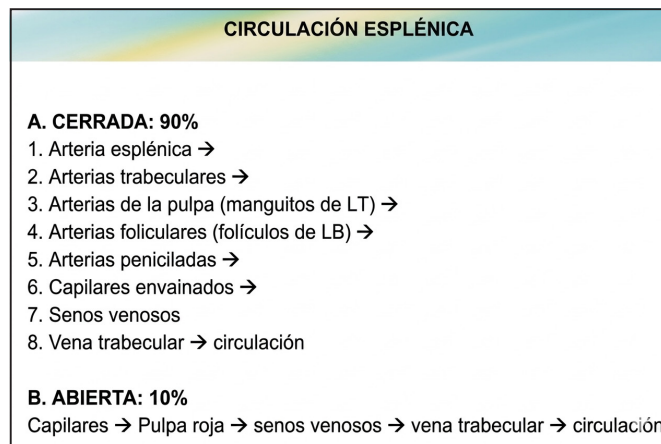


Fig. 3.18 Circulación esplénica.

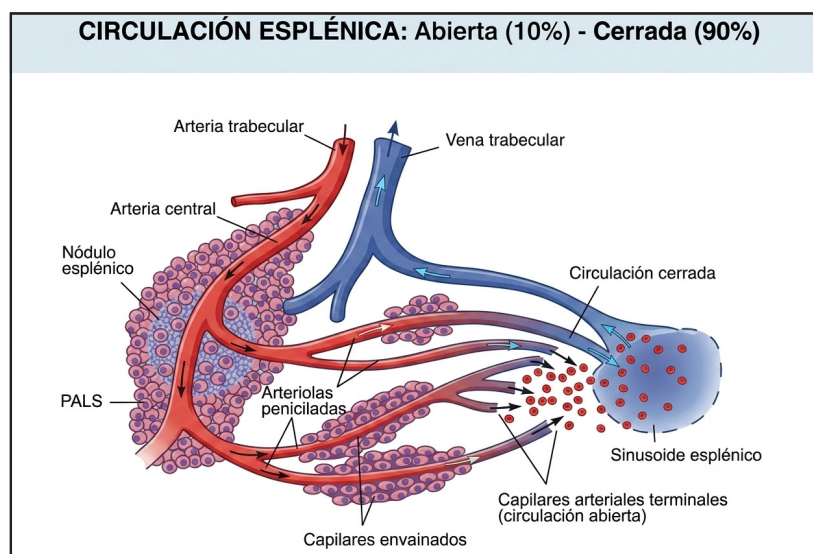


Fig. 3.19 Circulación esplénica.

Sinusoides esplénicos: célula reticular fibroblástica, fibrillas colágenas, macrófagos, eritrocitos, bandas de lámina basal célula endotelial (**fig. 3.20**).

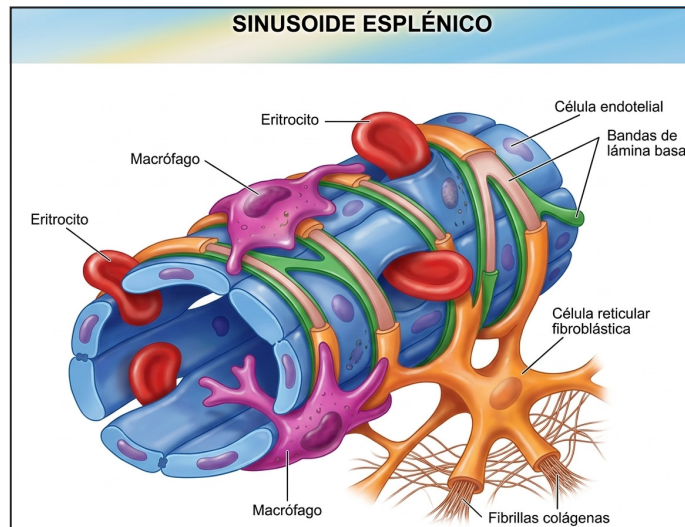


Fig. 3.20 Sinusoides esplénico.

La pulpa blanca (PB) presenta *vainas periarteriales* (VPA) de LT ubicados alrededor de la *arteria central* (ACe) que se ve excéntrica y *nódulos linfáticos* con LB. La *pulpa roja* (PR) muestra *capilares sinusoides* (CSi) y *cordones esplénicos* (CoE) formados por numerosos eritrocitos, macrófagos, células dendríticas, plasmocitos, granulocitos y un armazón de células y fibras reticulares. Hay *trabéculas* (T) de tejido conectivo denso (**fig. 3.21**).

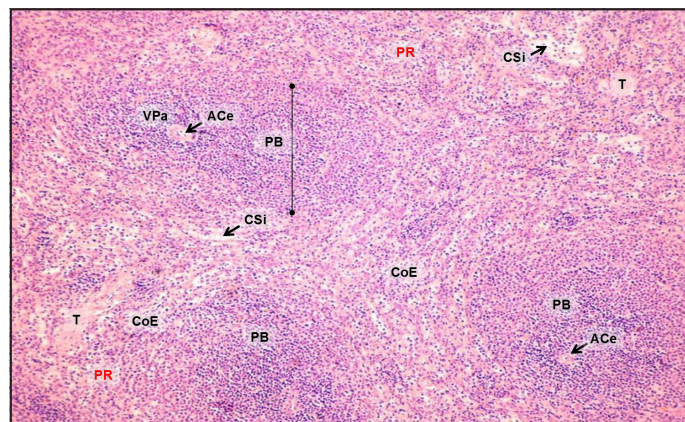


Fig. 3.21 Bazo. Pulpa blanca (PB) y pulpa roja (PR). La pulpa blanca presenta *vainas periarteriales* (VPA) de LcT; *arteria central* (ACe); *pulpa roja* (PR) muestra *capilares sinusoides* (CSi) y *cordones esplénicos* (CoE); *trabéculas* (T) incompletas. H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **fig. 3.22** muestra un nódulo de *pulpa blanca* (PB) con un *centro germinativo* (CGer) claro y dos ramas de la *arteria central* (ACe) excéntricas. Hay algunos acúmulos linfocitarios aislados. La *pulpa roja* (PR) presenta cordones esplénicos, *capilares sinusoides* (CSi) y *trabéculas* (T) eosinófilas de tejido conectivo.

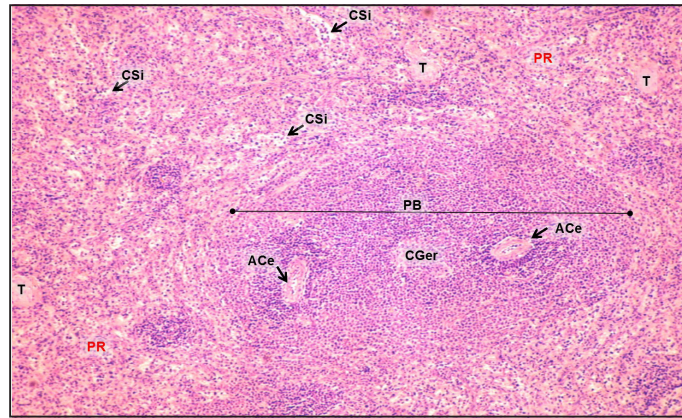


Fig. 3.22 Bazo. Nódulo de *pulpa blanca* (PB) con un *centro germinativo* (CGer) claro y dos ramas de la *arteria central* (ACe) excéntricas; *pulpa roja* (PR): cordones esplénicos, *capilares sinusoides* (CSi) y *trabéculas* (T). H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **fig. 3.23** se ve la zona periférica del bazo: *cápsula* (Cap) de tejido conectivo, cubierta por un *mesotelio* (Mst) de serosa peritoneal (simple plano), conectivo con numerosos *fibroblastos* (F) y *núcleos de fibras musculares lisas* (NML) que permiten la esplencontracción para la liberación de eritrocitos a la circulación. Hay un área reducida de *pulpa blanca* (PB) y el resto de la imagen muestra *pulpa roja* (PR) con *cordones esplénicos* (CoE) y *capilares sinusoides* (CSi).

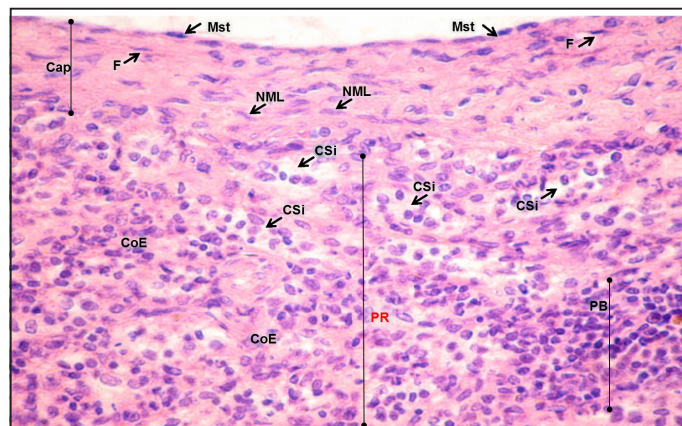


Fig. 3.23 Bazo. *Cápsula* (Cap); *mesotelio* (Mst) de serosa peritoneal; conectivo con numerosos *fibroblastos* (F) y *núcleos de fibras musculares lisas* (NML); *pulpa blanca* (PB); *pulpa roja* (PR) con *cordones esplénicos* (CoE) y *capilares sinusoides* (CSi). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **fig. 3.24** presenta estroma esplénico que comprende cápsula, trabéculas y red de células y fibras reticulares (citorretículo). En la *pulpa blanca* (PB) se ven *centros germinativos* (CGer) más claros (menos fibras, más células reticulares) y *arterias centrales* (ACe) que están excéntricas. En la *pulpa roja* (PR) abundan las fibras oscuras con disposición variable que circunscriben *capilares sinusoides* (CSi) claros.

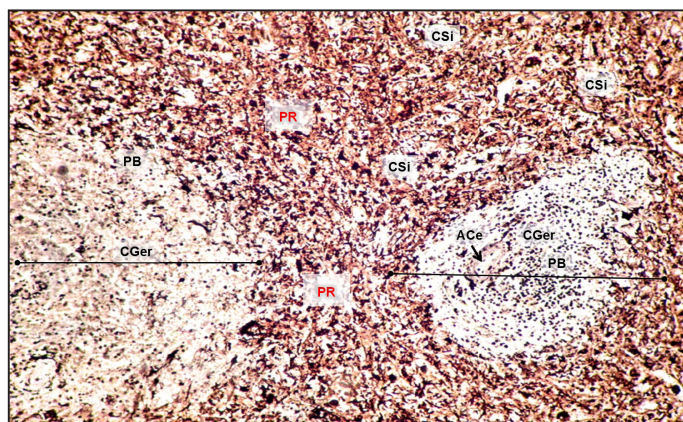


Fig. 3.24 Bazo. Pulpa blanca (PB) con centros germinativos (CGer) y arterias centrales (ACe) (excéntricas); pulpa roja (PR) con fibras oscuras que circunscriben capilares sinusoides (CSi). Doble impregnación argéntica de Del Río Hortega 700x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **fig. 3.25 A-B**. **A.** Se observa la *cápsula* (Cap) de tejido conectivo denso que emite *trabéculas* (T) que muestran *arterias trabeculares* (AT). En la *pulpa roja* (PR) predominan los eritrocitos (teñidos con azocarmín). En el nódulo de la *pulpa blanca* (PB) se ve un *centro germinativo* (CGer). **B.** En la *pulpa blanca* (PB) se presenta un nódulo linfático con un *centro germinativo* (CGer) claro acompañado por las *arterias centrales* (ACe) (excéntricas) y una *zona marginal* (ZM) con linfocitos pequeños. Entre los sectores de pulpa blanca se observa *pulpa roja* (PR).

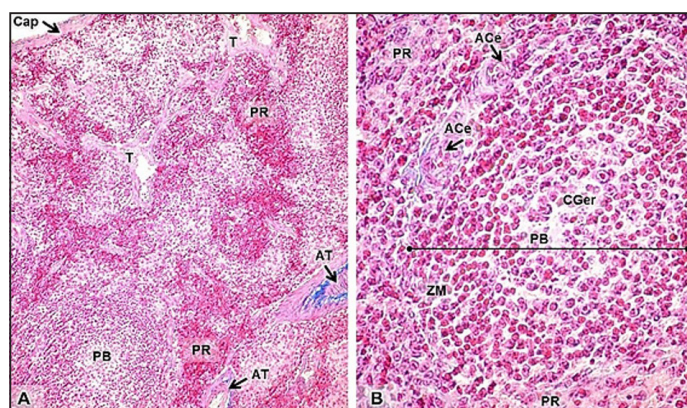


Fig. 3.25 A-B. **A.** Cápsula (Cap); trabéculas (T); arterias trabeculares (AT); pulpa roja (PR); pulpa blanca (PB) con centro germinativo (CGer). **B.** Pulpa blanca (PB): nódulo linfático con un centro germinativo (CGer); arterias centrales (ACe) (excéntricas) y zona marginal (ZM); pulpa roja (PR). Mallory-Azán **A.** 300x. **B.** 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

3.6 Tejido linfático asociado a mucosas (MALT).

En la **fig. 3.26** se observa una *mucosa* (Mu) con *glándulas* (Gl) y en la *submucosa* (Sub) está el **GALT** representado por tres *nódulos linfáticos* (NL) con *centros germinativos* (CGer) claros y *zonas marginales* (ZM) oscuras con LcB maduros. Entre los nódulos hay *tejido linfoide difuso* (TLD) con LcT. A la derecha de la imagen se ve la *capa muscular* (Mus). *tejido linfático asociado a mucosa digestiva* (**GALT**) (apéndice cecal).

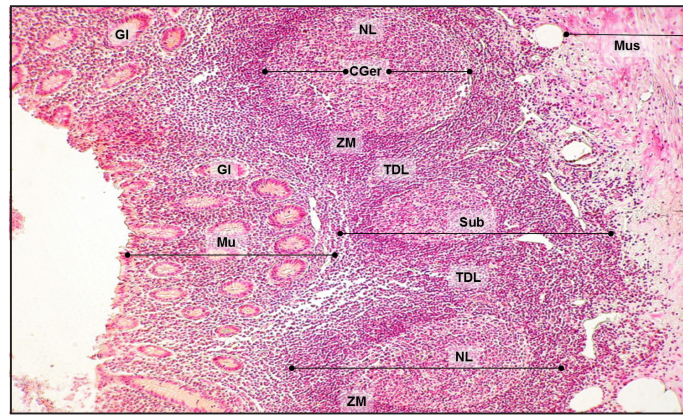


Fig. 3.26 Tejido linfático asociado a mucosa digestiva (apéndice cecal) (GALT). Mucosa (Mu) con glándulas (Gl); submucosa (Sub); tres nódulos linfáticos (NL) con centros germinativos (CGer) y zonas marginales (ZM) con LcB maduros; tejido linfoide difuso (TDL) con LcT; capa muscular (Mus). H-E 500x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **fig. 3.27** muestra *tejido linfático asociado a mucosa respiratoria bronquial (BALT)* dentro del parénquima pulmonar representado por varios *sacos alveolares (SAlv)* y la vía respiratoria se identifica en varios cortes de los *bronquiolos terminales (BT)*. Se ve un *nódulo linfoide (NL)* en un tabique de *tejido conectivo (TC)* denso y *arterias (A)* de mediano y pequeño calibre.

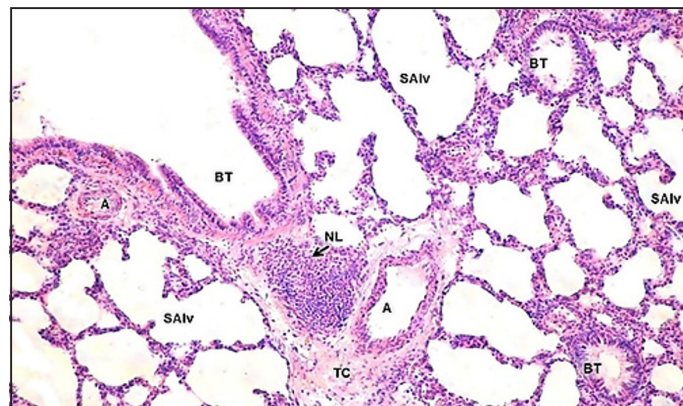


Fig. 3.27 Tejido linfático asociado a mucosa respiratoria (BALT). Sacos alveolares (SAlv); bronquiolos terminales (BT); nódulo linfoide (NL); tabique de tejido conectivo (TC) denso y arterias (A) de mediano y pequeño calibre. H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Referencias.

- Cónsole GM, Vidal MS. Atlas de Histología. Ed. Journal.
- Fernández JC. El sistema linfático. Ed. Panamericana.
- Gartner LP Histología básica. Ed. Elsevier.
- Sobotta - Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. Histology for Pathologists. Raven Press.
- Stevens A y Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

CAPÍTULO 4

Fisiología del sistema linfático

4.1 Funciones del sistema linfático: inmunidad innata y adquirida (figs. 4.1-4.2).

- a. **Inmunidad:** reconocer entre propio y ajeno, establecer especificidad (Ag-Ac) y dejar memoria inmunológica.
- b. **Filtrar la linfa:** de sustancias extrañas, como bacterias y células cancerosas, y destruirlas.
- c. **Producir:** linfocitos, monocitos y células plasmáticas, a fin de destruir sustancias extrañas.

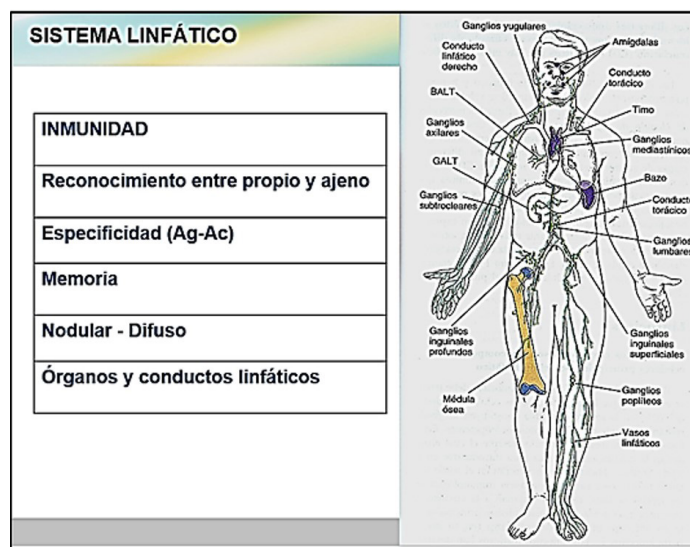


Fig. 4.1 Sistema linfático (Slideshare).

- a. **Inmunidad innata:** monocitos → macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos.
- b. **Inmunidad adquirida:**

- **Humoral:** LB → plasmocitos → Igs.

- **Mediada por células:**

1. **Células presentadoras de Ag:** células reticulares dendríticas, macrófagos, LB.

2. **LT/CD4:** colaboradores: LTh1, LTh2.

3. **LT/CD8:** citotóxicos.

4. **LNK (cuadro 4.1)**

INMUNIDAD INNATA	monocitos → macrófagos neutrófilos eosinófilos Basófilos		
INMUNIDAD ADQUIRIDA	HUMORAL	LB →	Plasmocitos → Ig
	MEDIADA POR CÉLULAS	1. Células presentadoras de Ag 2. LT/CD4+ → 3. LT/CD8+ → 4. LNK	A. Células reticulares dendríticas B. Macrófagos C. LB <u>Colaboradores:</u> LTh1 LTh2 Citotóxicos

Cuadro 4.1 Inmunidad innata y adquirida (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

- **Tipos de inmunoglobulinas:** IgG, IgA, IgM, IgE (anticuerpos) (**figs. 4.2 a 4.4**).

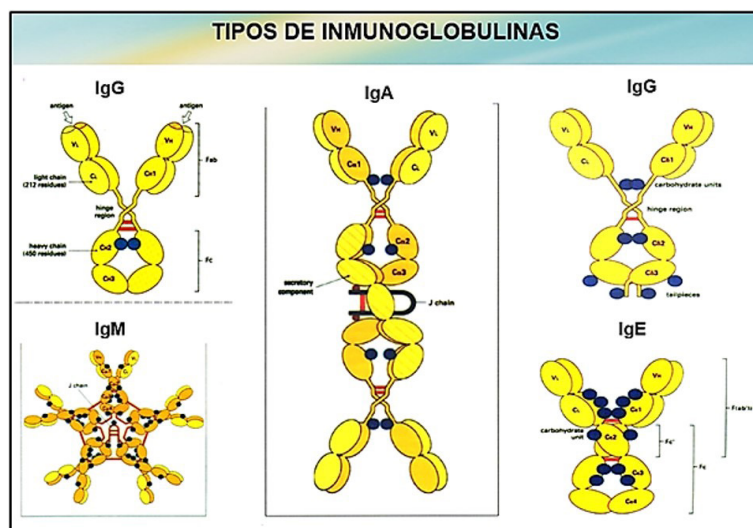


Fig. 4.2 Inmunoglobulinas (Slideshare).

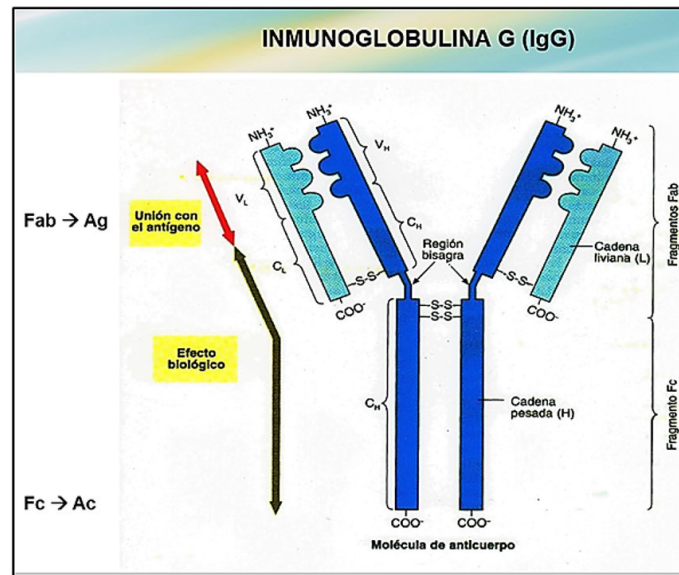


Fig. 4.3 Inmunoglobulina G (IgG) (Slideshare).

El **Ag** se une a la porción **Fab** de la IgG. El **Ac** se une a la porción **Fc** de la IgG.

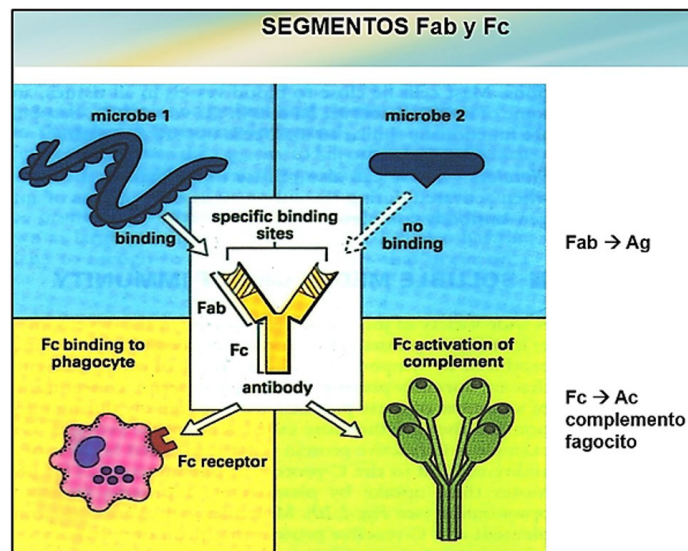


Fig. 4.4 Segmentos Fab y Fc (Slideshare).

Microbio → Fab → receptor Fc de fagocito.

Fc → Ac: activación del complemento.

4.2 Respuesta inmune: presentación del antígeno (Ag) → célula presentadora de Ag: CPA (figs. 4.5 a 4.7).

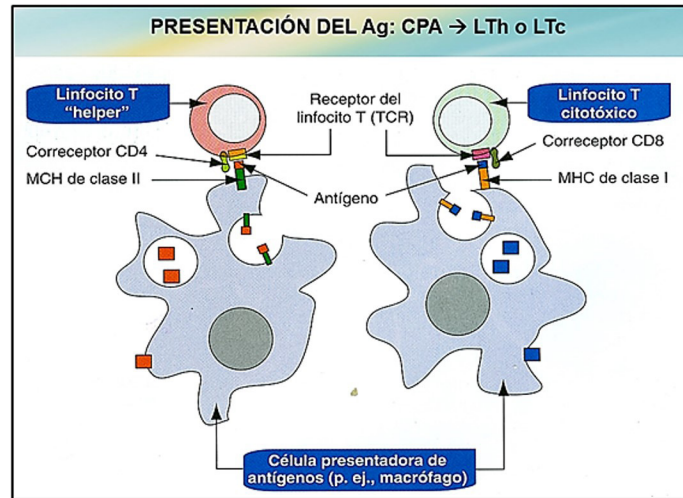


Fig. 4.5 Presentación del Ag: CPA → LTh (helper o colaborador) o LTc (citotóxico) (Slideshare).

La célula presentadora de antígeno (CPA) expone el Ag al receptor de LTh (colaborador) denominado TCR: se unen el CMH clase II con co-receptor CD4 al TCR. La célula presentadora de antígeno (CPA) expone el Ag al receptor de LTC (citotóxico) denominado TCR: se unen el CMH clase I con co-receptor CD8 al TCR.

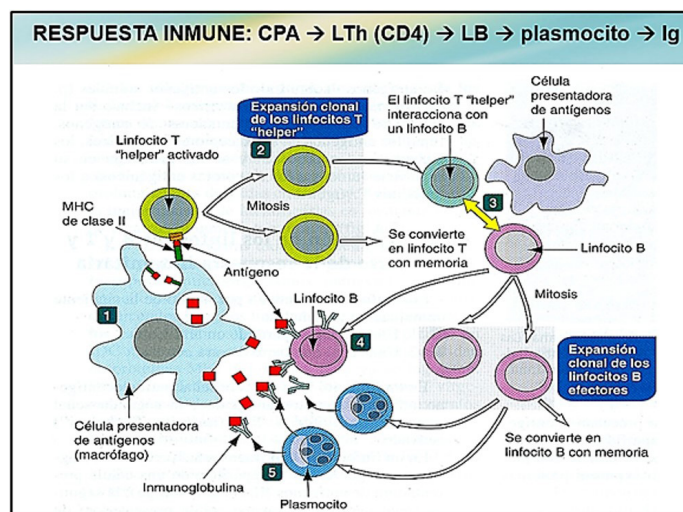


Fig. 4.6 Respuesta inmune: CPA → expansión clonal de LTh (CD4) → LB → expansión clonal de LB → plasmocito → Igs (inmunoglobulinas) (Slideshare).

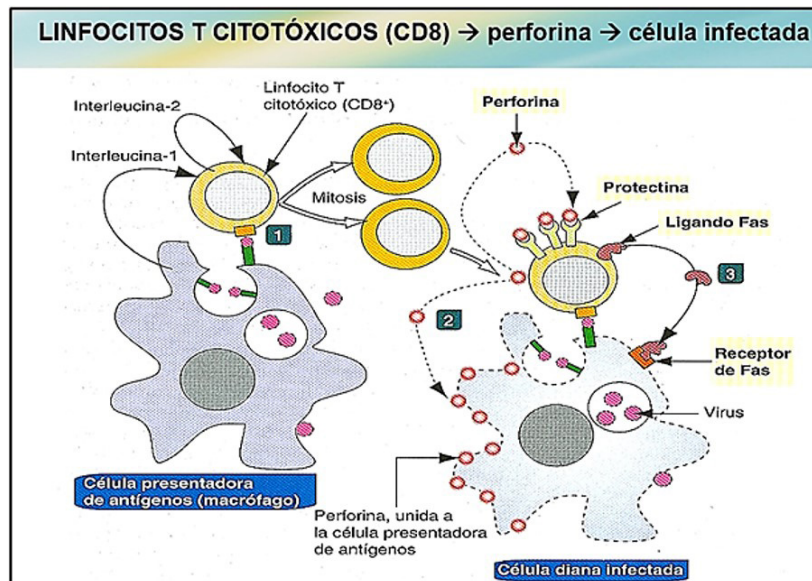


Fig. 4.7 CPA → IL1-IL2 → LT citotóxicos (CD8) → perforina → célula infectada (virus) (Slideshare).

4.3 Ganglios linfáticos: producción de LT y LB (figs. 4.8 a 4.10)

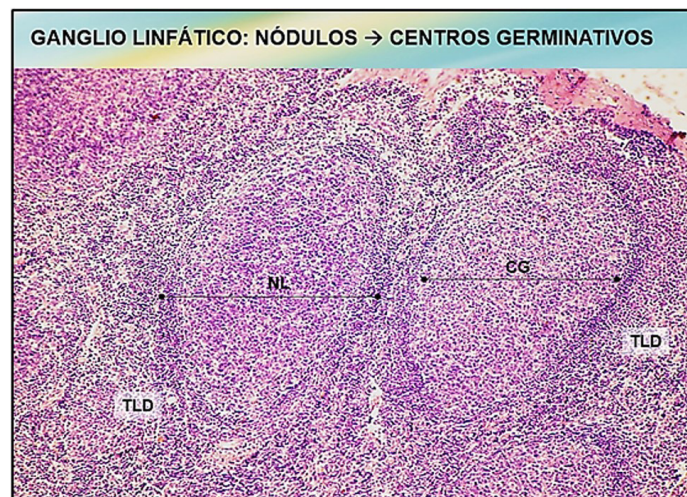


Fig. 4.8 Ganglio linfático: nódulo linfático (NL), centro germinativo (CG), tejido linfático difuso (TLD) (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Compartimientos del ganglio linfático (fig. 4.9):

- Folicular (LB).
- Paracortical (LT).
- Medular.
- Sinusoidal.

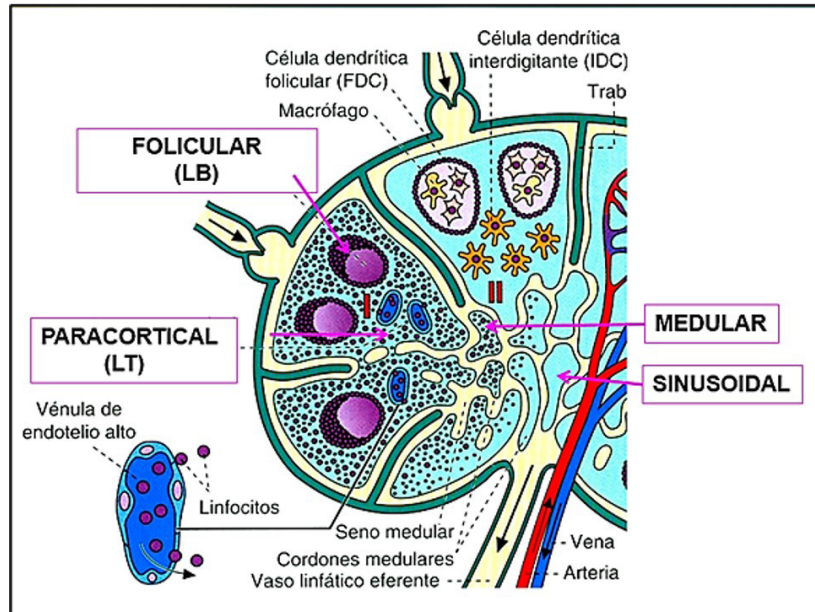


Fig. 4.9 Compartimientos del ganglio linfático (Slideshare).

Poblaciones del folículo linfático: LB memoria, corona de linfocitos pequeños, célula dendrítica folicular, LT colaborador, macrófago, plasmocito, centrocito, centroblasto, célula reticular fibroblástica, LB comprometido (fig. 4.11).

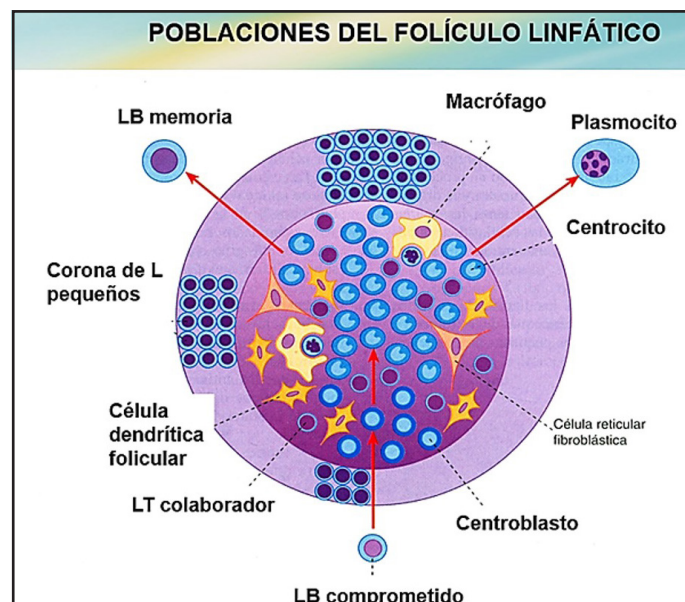


Fig. 4.10 Poblaciones del ganglio linfático (Slideshare).

4.4 Histofisiología tímica.

- **Corteza:** linfocitos T negativos dobles, linfocitos T positivos dobles (CD4-CD8), linfocitos T CD4+ o CD8+. Macrófagos, célula epitelial cortical.
- **Límite córtico-medular.**
- **Médula:** LTh (CD4+), LTc (CD8+). Célula epitelial medular, célula dendrítica (fig. 4.11).

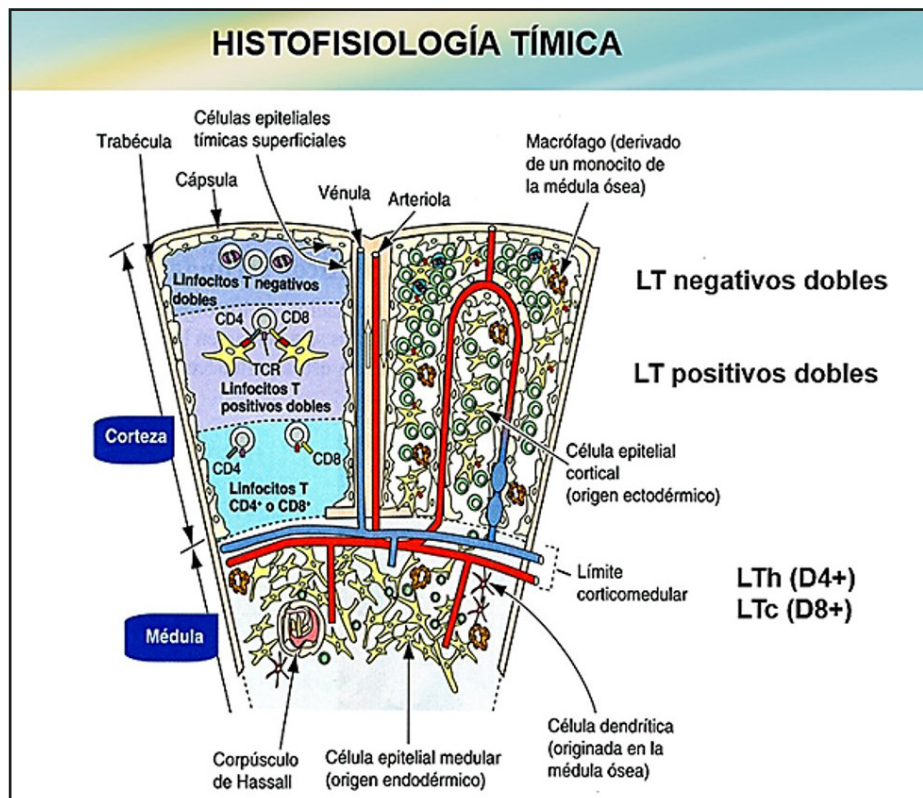


Fig. 4.11 Poblaciones del ganglio linfático (Slideshare).

Reconoce el receptor celular T (TCR)?

Sí: sobrevive: selección positiva.

No: apoptosis: selección negativa (figs. 4.12-4.13).

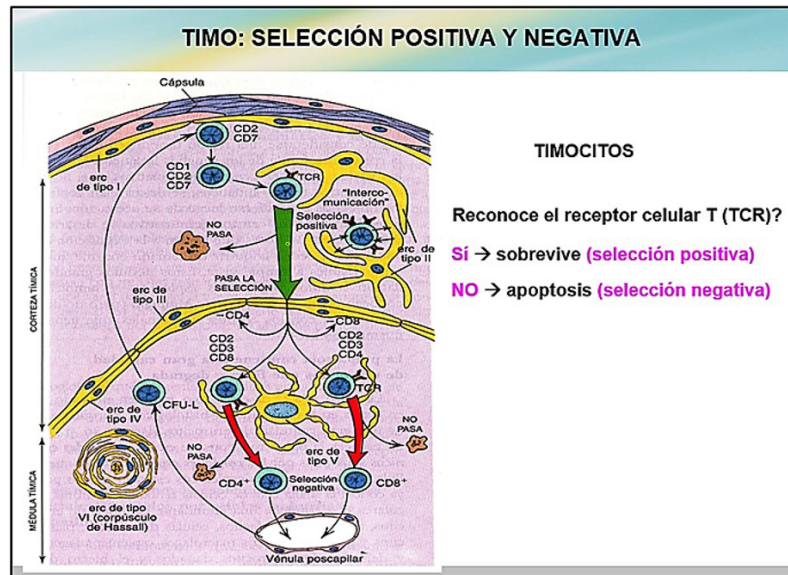


Fig. 4.12 Timo: selección positiva y negativa (Slideshare).

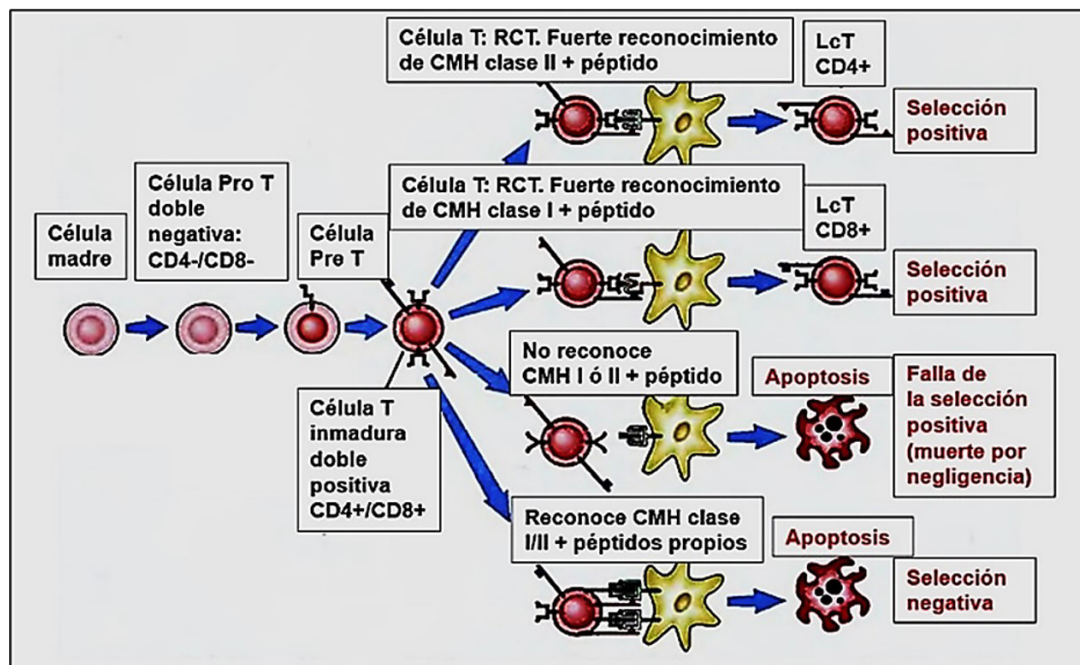


Fig. 4.13 Timo: selección positiva y negativa → LT citotóxicos (CD8) y LT colaboradores (CD4). CMH: complejo mayor de histocompatibilidad I y II (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

4.5 Fisiología del bazo (figs. 4.14-4.15).

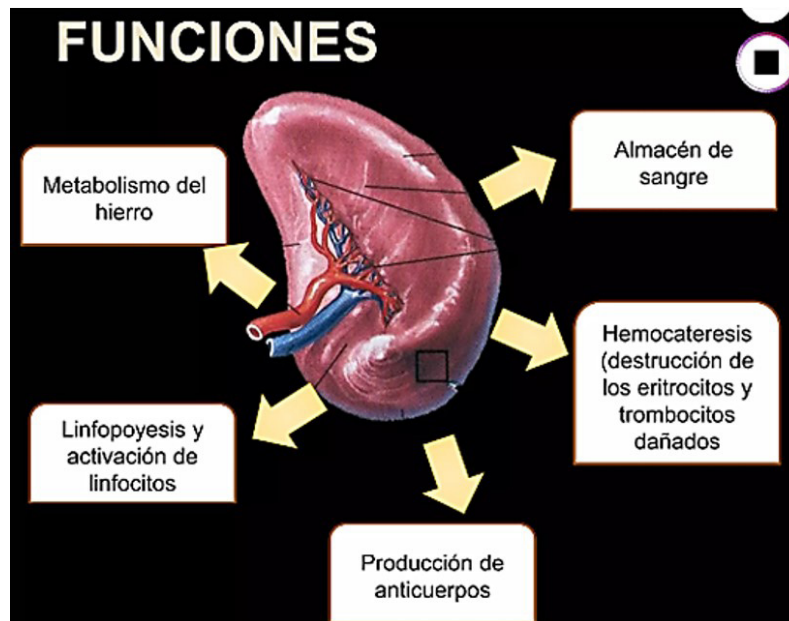


Fig. 4.14. Funciones (slideshare)

- Metabolismo del hierro.

Los *macrófagos esplénicos* de la pulpa roja están especializados en *reciclar el hierro* procedente de la degradación de los eritrocitos senescentes y dañados. Los macrófagos almacenan el hierro ingerido en el citoplasma o lo exportan al torrente sanguíneo mediante la ferritina.

- Linfopoyesis y activación de linfocitos.

La *prevención de infecciones* se produce mediante dos mecanismos principales: la *filtración fagocítica* del torrente sanguíneo y la *producción de anticuerpos opsonizantes*. Además, en el *folículo de la pulpa blanca*, las *células presentadoras de antígenos* presentan *antígenos infecciosos y patógenos* transmitidos por la sangre. Este proceso inicia la activación de LT y LB, lo que finalmente conduce a la producción de anticuerpos. Tras la opsonización, los macrófagos, las células dendríticas y los neutrófilos fagocitan el antígeno. La *opsonización* es esencial para eliminar ciertos microorganismos, como bacterias encapsuladas y parásitos intraeritrocíticos.

- Almacenamiento de sangre.

El bazo actúa como reservorio de sangre. Este órgano puede responder a la estimulación simpática contrayendo su cápsula fibroelástica y sus trabéculas para aumentar el flujo sanguíneo sistémico. Esta función vital se activa especialmente durante una hemorragia. Entre el 25%-30% de los glóbulos rojos se almacenan en el bazo, junto con aprox. el 25 % de las plaquetas.

- Hematopoyesis esplénica.

El bazo participa en la *hematopoyesis* durante la vida fetal y en afecciones patológicas como la beta-talasemia mayor, puede producirse *hematopoyesis extramedular* para ayudar a la médula ósea a compensar la hemólisis.

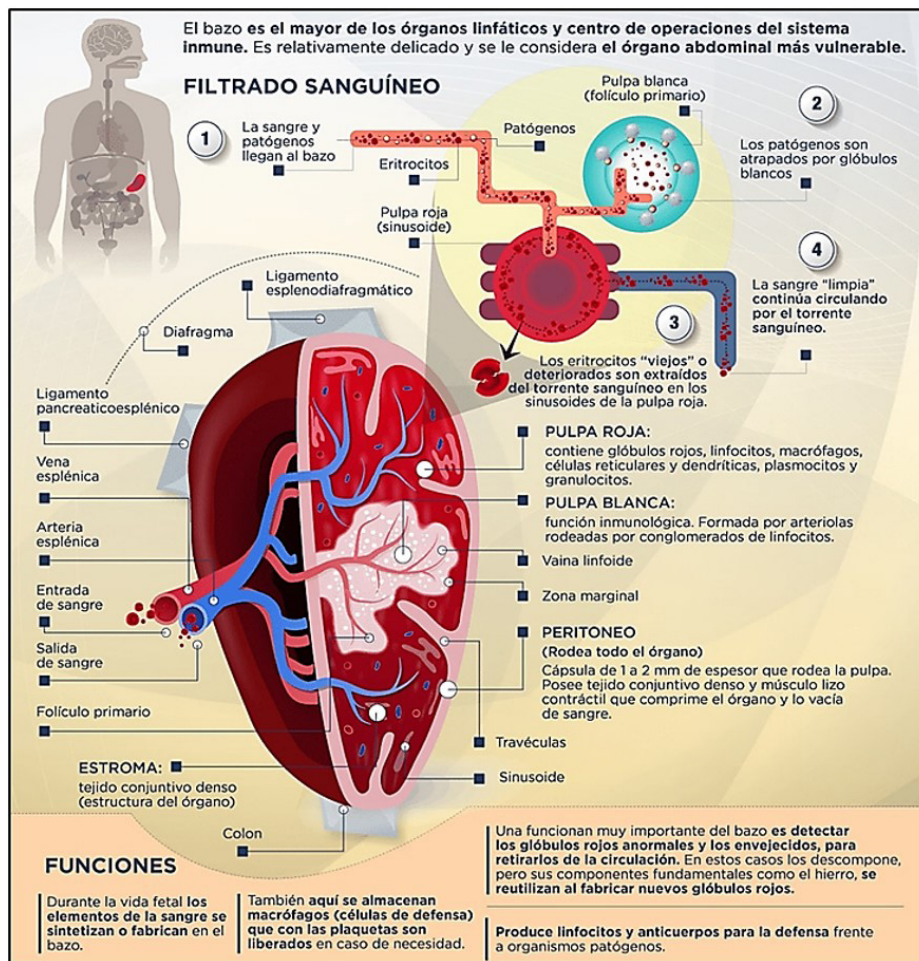


Fig. 4.15. Fisiología del bazo (www.revistastamp.com)

Referencias.

- Mebius RE, Kraal G. Estructura y función del bazo. Nat Rev Immunol 5(8):606-16, 2005.
- Ganz T. Macrófagos y metabolismo del hierro. Microbiol Spectr 4(5), 2016.
- Theurl I et al. La eliminación de eritrocitos a demanda y el reciclaje de hierro requieren macrófagos transitorios en el hígado. Nat Med 22(8):945-51, 2016.
- Bronte V, Pittet MJ. El bazo en la regulación local y sistémica de la inmunidad. Immunity 39(5):806-18, 2013.

CAPÍTULO 5

Tipos de síndromes linfoproliferativos benignos

5.1 Tipos de síndromes linfoproliferativos benignos:

- A. Infecciosos.
- B. Metabólicos.
- C. Inmunes.

Como su nombre lo indica es una alteración del tejido linfoide caracterizado por una *hiperplasia descontrolada*. En el **cuadro 5.1** se presenta la clasificación básica de los síndromes linfoproliferativos benignos.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS BENIGNOS	
INFECCIOSOS	VIRALES: VIH: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida VEB: mononucleosis infecciosa CMV: mononucleosis infecciosa VHH: enfermedad de Castleman
	PARASITARIOS: Ej: toxoplasma
METABÓLICOS:	Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Niemann-Pick Enfermedad de Tay-Sachs Granuloma eosinófilo Enfermedad de Letterer-Siwe Enfermedad de Hand-Schuller-Christian
INMUNE:	Síndrome linfoproliferativo autoinmune Síndrome linfoproliferativo postransplante

Cuadro 5.1 Clasificación de los síndromes linfoproliferativos benignos.

5.2 Síndromes linfoproliferativos infecciosos virales:

A. Mononucleosis infecciosa.

Es una infección viral de evolución benigna caracterizada por **fiebre** de inicio reciente, **odionofagia**, **adenopatías cervicales**, **fatiga**, **cefalea** y en casos característicos: **linfocitosis atípica**. La mayoría de los pacientes se recupera de modo espontáneo en 4-6 semanas. Se transmite por saliva, contacto sexual, vías respiratorias, transfusiones.

Complicaciones: rotura esplénica, infección secundaria de la garganta, compromiso neurológico, complicaciones hematológicas.

Etiología:

A. Virus de Epstein-Barr (VEB). Se ve en menores de 5 años y en la segunda década. Hay tropismo por los LB donde ocurre la infección latente que puede reactivarse en períodos de inmunosupresión.

Fisiopatología: VEB → células epiteliales de orofaringe → LB → virus que se incorpora al genoma → producción de proteínas víricas. Receptor para VEB: CD21. El virus transforma al LB en una célula activada proliferante. Hay producción de Ac IgM específicos para Ag víricos y Ac no relacionados con Ag víricos-Ac heterófilo. Los LB proliferan indefinidamente de no ser por los LT que desarrollan una intensa respuesta inmunitaria para detener la proliferación de los LB transformados por el virus.

Clínica: *linfadenopatía y esplenomegalia*. Los síntomas alcanzan su mayor intensidad al final de la primera semana y declinan progresivamente. *Cuadro febril de 2-3 semanas de duración, faringitis, adenopatías cervicales, mialgias, exantema cutáneo*.

B. Citomegalovirus (CMV).

Afecta a adolescentes y adultos, 40% de los casos ocurre a los 30 años. Presenta faringitis, adenopatías, fiebre. La esplenomegalia es infrecuente. Tratamiento: ganciclovir en casos severos.

C. Herpes virus.

Se han observado *herpes virus humanos 6A y 6B (VHH-6A/6B) con linfotropismo T*. Aunque ha resultado difícil determinar el grado en que están implicados en la patogenia de muchas enfermedades, la evidencia sugiere que la infección primaria y la reactivación de ambos virus pueden inducir o contribuir a la progresión de varios trastornos linfoproliferativos, que varían de benignos a malignos e incluye enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa, síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/reacción farmacológica con eosinofilia y LH de tipo esclerosis nodular. **Frotis:** de mononucleosis infecciosa (**fig. 5.1 a-d**).

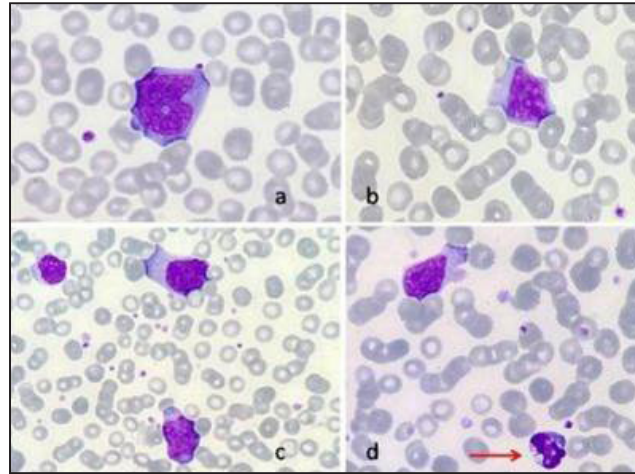


Fig 5.1 a-d. Frotis de mononucleosis infecciosa (Atlas de Gech).

- a. Célula linfoide de gran tamaño, núcleo irregular de cromatina madura y citoplasma basófilo de contorno irregular.
- b. Linfocito de talla mediana, aspecto estimulado y en cuyo núcleo pueden observarse nucléolos y citoplasma basófilo.
- c. Se observan dos linfocitos de aspecto activado, véase la diferencia con el linfocito de pequeño tamaño de la izquierda.
- d. Linfocito de aspecto estimulado con citoplasma basófilo; abajo a la derecha, célula linfoide apoptótica (flecha).

B. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Etiología: *retrovirus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) (**fig. 5.2**). De acuerdo al conteo de LT-CD4 se determinan las categorías clínicas: asintomático, infección aguda o SIDA.

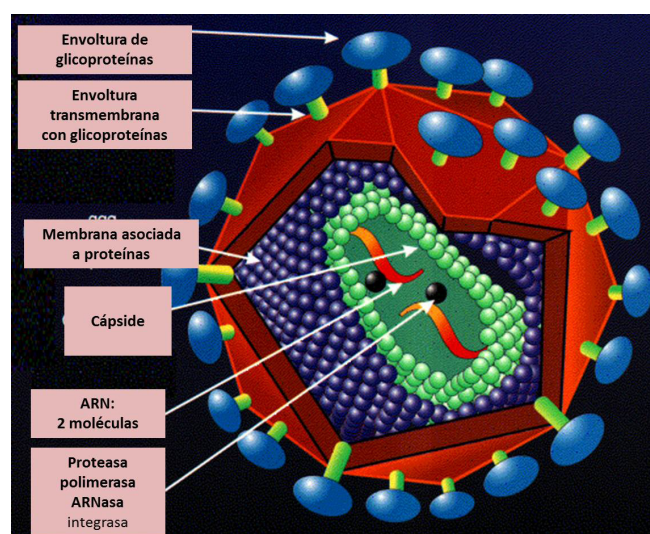


Fig 5.2 VIH (cofa.org)

Fisiopatología: infecta todas las células poseedoras de LT-CD4-Receptor para VIH. Afecta a LB y origina hipogammaglobulinemia generalizada.

- Los viriones infectan células.
- Las células infectadas atraviesan el epitelio.
- Son recibidas por células dendríticas (DC) (horas).
- Los LT-CD4+ activados se infectan y diseminan el virus (días).
- Los LT-CD4+ quedan como reservorio en el tejido linfoide (semanas).
- Los LT-CD8+ hacen un control parcial.
- La respuesta tardía lleva a la producción sostenida de VIH (años) (**fig. 5.3**).

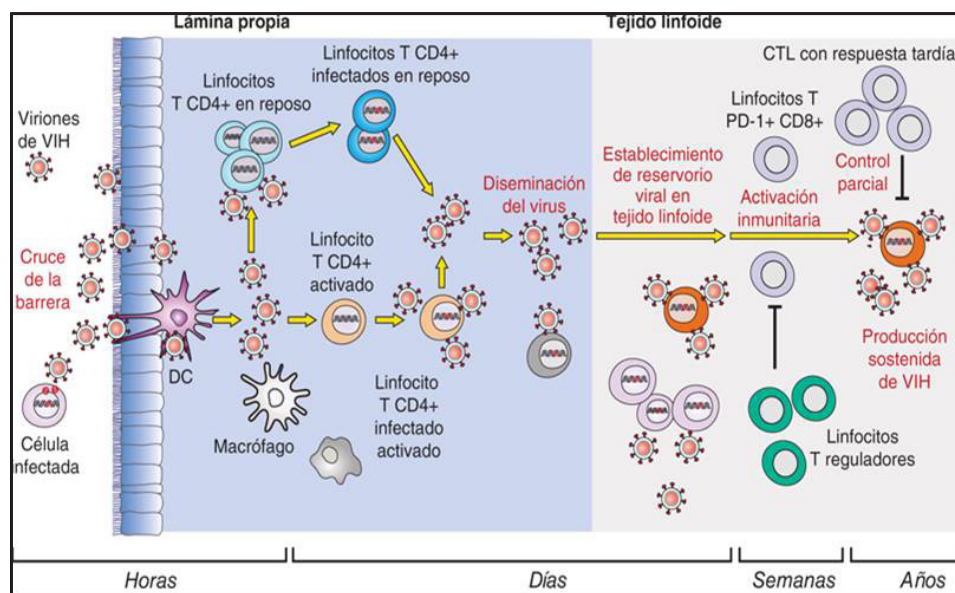


Fig 5.3 Ciclo de diseminación del VIH (accessmedicina).

Clínica: afecta a todas las líneas celulares. Puede presentar: anemia, granulocitopenia, trombocitopenia y más notablemente, *linfopenia* progresiva. Las complicaciones pueden causar *pancitopenia*.

Tratamiento: nucleósidos análogos (zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina) e inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir, saquinavir).

C. Enfermedad de Castleman:

La **enfermedad de Castleman** es un *trastorno linfoproliferativo de células B* con etiología desconocida que puede ser *uni* o *multicéntrica*.

Se asocia a una **infección por el virus del herpes humano 8 (VHH-8)** en personas con el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Este virus también

se ha relacionado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi. Las personas VIH positivas tienen más probabilidades de tener tanto la enfermedad de Castleman como el sarcoma de Kaposi.

El VHH-8 puede provocar mal funcionamiento de las células del sistema inmune, haciendo que se reproduzcan rápidamente. Dichas células producen una proteína llamada interleuquina-6 que contribuye al crecimiento en exceso de las células linfáticas y esto lleva a muchos de los síntomas del síndrome linfoproliferativo. Las personas con la enfermedad de Castleman unicéntrica no suelen estar infectadas con el VHH-8.

Clínica:

- **Forma unicéntrica:** en la mayoría de las personas con síndrome linfoproliferativo (Castleman) se presenta un ganglio linfático aumentado, generalmente en el tórax o el abdomen y es muchas veces el único síntoma de la enfermedad. **Un nódulo linfático aumentado en el tórax puede presionar la tráquea, produciendo problemas respiratorios, tos** y cuando se presenta en el abdomen puede causar problemas digestivos y dolor.

- **Forma multicéntrica:** los pacientes presentan más de un lugar con ganglios aumentados, los cuales pueden estar localizados en el tórax o el abdomen y también en axilas, ingle y cuello; muchas veces pueden ser vistos o palpados como nódulos bajo la piel. La forma multicéntrica de la enfermedad también puede afectar el tejido linfático de los órganos internos produciendo hepatoesplenomegalia.

Síntomas: fiebre, fatiga (anemia), sudoración nocturna, disminución de peso, vómitos, neuropatía, problemas en la piel.

Histopatología: (fig. 5.4).

1. La *variante vascular hialina* se caracteriza por un incremento marcado de folículos anormales con centros germinales atróficos (hialinizados) y amplias zonas periféricas de pequeños linfocitos alrededor de los centros germinales que dan un aspecto de “bulbo de cebolla”. El tejido linfoides interfolicular está hipervascularizado, contiene gran número de vasos sanguíneos pequeños proliferantes. Los sinusoides se encuentran obliterados.
2. La *variante de células plasmáticas* tiene centros germinales hiperplásicos, con folículos hialinos vasculares. La región interfolicular es vascular pero contiene numerosas células plasmáticas.
3. La *enfermedad de Castleman con VHH-8* se caracteriza por preservación de la arquitectura nodal y proliferación de folículos que varían de hiperplásicos a involucionados. La región interfolicular contiene vasos sanguíneos proliferantes y células plasmáticas maduras. Se encuentran células plasmáticas variantes VHH-8 e incremento en el número de inmunoblastos en las zonas externas de algunos folículos que pueden invadir los centros germinales. Estas células podrían formar microlinfomas.

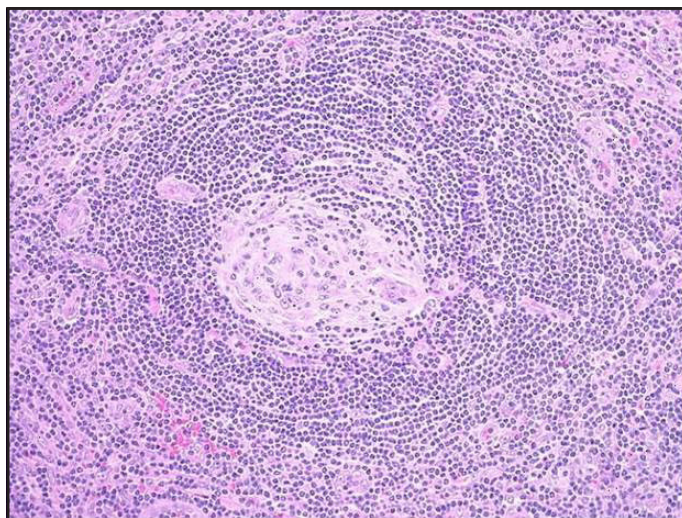


Fig 5.4 Enfermedad de Castleman (Nipalos).

Tratamiento.

Unicéntrico: cirugía. **Multicéntrico:** terapias sistémicas: quimioterapia, anticuerpos monoclonales, corticosteroides, medicamentos antivirales, y moduladores inmunes.

5.3. Síndromes linfoproliferativos parasitarios:

A. Toxoplasmosis.

Etiología: *Toxoplasma gondii*: es un protozoo coccidio intracelular estricto. Habita en todos lados, pero prefiere el trópico (fig. 5.5).



Fig 5.5 *Toxoplasma gondii* (cofa.org).

Huéspedes intermedios: humano, oveja, ratón, cerdo, aves.

Huésped definitivo: felino (gato) (fig. 5.6).

Transmisión: oral, sangre. El parásito penetra a través de la mucosa intestinal del huésped e induce secreción de IgA secretora específica. Se activan los macrófagos → hay muerte del parásito o replicación del mismo dentro de la célula.

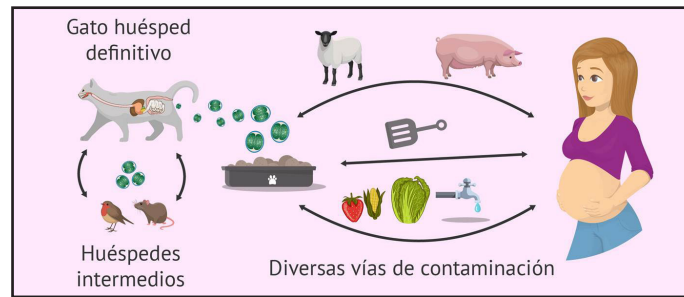


Fig 5.6 Diseminación del toxoplasma (reproduccionasistida).

Clínica: en el individuo inmunocompetente pasa inadvertido en el 80-90%. Hay frecuente *linfadenopatía cervical*. Toma varios órganos.

Histopatología: se observan *toxoplasmas* en cerebro (fig. 5.7).

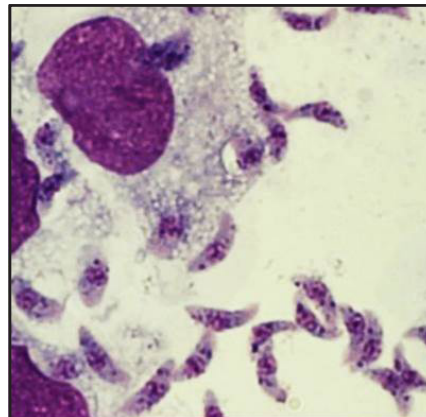


Fig. 5.7 Toxoplasmas en cerebro (Atlas de Gech).

Tratamiento: pirimetamina + sulfadiazina ó clindamicina.

5.4 Síndromes linfoproliferativos metabólicos:

A. Enfermedad de Gaucher.

En la **enfermedad de Gaucher** los *macrófagos acumulan glucocerebrósidos por deficiencia la enzima glucocerebrosidasa* (enfermedad lisosómica).

Etiología: genética. Hay deficiencia hereditaria de una de las enzimas lisosomales requeridas para la degradación glucolipídica (cromosoma 1). Genética: hay 100 mutaciones detectadas, deleciones y fusión de genes causantes de la enfermedad de Gaucher.

Clínica: **Tipo 1:** ausencia de síntomas neurológicos. **Tipo 2:** neuropatía infantil aguda. **Tipo 3:** juvenil. Es un desorden neuropático con aparición tardía de los síntomas y un mejor pronóstico. Presenta esplenomegalia, retardo del crecimiento, enfermedad pulmonar severa, cianosis, síntomas neurológicos, lesiones esqueléticas.

Frotis: *célula de Gaucher: macrófago cargado de glucocerebrósidos* que dan al citoplasma un aspecto de papel de pergamino (fig. 5.8).

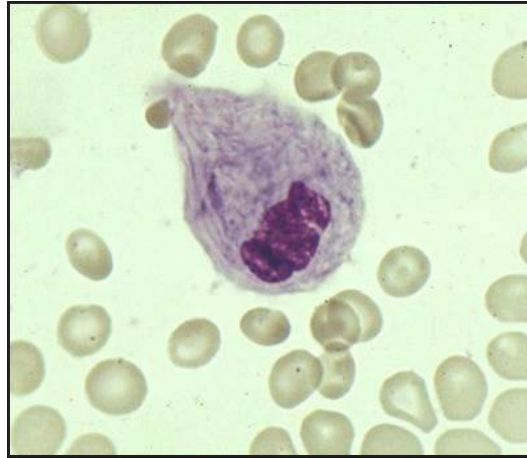


Fig 5.8 Célula de Gaucher (Gaucher tipo 1) (Atlas de Gech).

Tratamiento: sustitutivo con reposición de la enzima.

B. Enfermedad de Niemann-Pick.

Enfermedad caracterizada por *acumulación de esfingomielina y colesterol en los macrófagos* (enfermedad lisosómica) *de órganos importantes como hígado y bazo*. Hay 4 formas A, B, C, D. Las más frecuentes son las 3 primeras.

Etiología: enfermedad genética heredada de forma autosómica recesiva.

Clínica.

Tipo A: la esfingomielina se acumula en todos los tejidos, entre los que se incluye el **cerebro**. Es poco frecuente, pero muy severa y se manifiesta en etapas muy tempranas de la vida, en los tres primeros meses. Presenta abdomen de gran tamaño, pérdida progresiva de las habilidades motoras tempranas y mancha roja fresa en el ojo.

Tipo B: los órganos más dañados son los **pulmones**, pero no hay afectación neurológica, por lo que el pronóstico es mejor. Se presenta en la infancia y en la adolescencia.

Tanto el *tipo A* como el *tipo B* se originan por un *déficit de esfingomielinasa*, una enzima que ayuda a descomponer la esfingomielina. La esfingomielina mejora el aislamiento de las células nerviosas y favorece la transmisión del impulso nervioso; sin embargo, si no se metaboliza por la deficiencia de esfingomielinasa, da lugar a una acumulación dañina.

Tipo C: ictericia al nacimiento. Hepatoesplenomegalia, ataxia, distonía, convulsiones. Está causada por una lipidosis (trastorno metabólico que provoca una acumulación de lípidos en órganos como el bazo, el hígado y el cerebro), lo que deriva en una grave afección neurológica. Puede presentar también de forma precoz en la infancia o más tarde, durante la adolescencia.

Tipo D: se la considera una variación del tipo C, y tiene muy similares manifestaciones. Algunos autores citan la existencia de un quinto tipo E, que afectaría a adultos.

Frotis de médula ósea: presencia de *macrófagos con esfingomielina* (fig. 5.9).

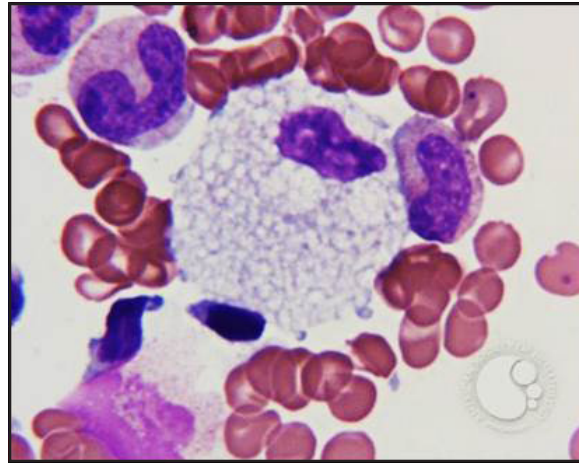


Fig. 5.9 Médula ósea: macrófago con esfingomielina (Am Society Hematology).

Tratamiento: terapia génica, reemplazo de enzimas.

C. Enfermedad de Tay-Sachs.

Etiología: se altera el *metabolismo de los gangliósidos por deficiencia de la enzima B-hexosaminidasa* (enfermedad lisosómica). Los gangliósidos se acumulan en los macrófagos del tejido nervioso, con un deterioro neurológico. Se hereda como un trastorno autosómico recesivo. Se halla en judíos. Hay formas infantil, juvenil y del adulto.

Clínica: pérdida de habilidades motoras, ceguera, sordera, demencia, convulsiones, parálisis.

Histopatología: *depósito de gangliósidos en macrófagos (fig. 5.10).*

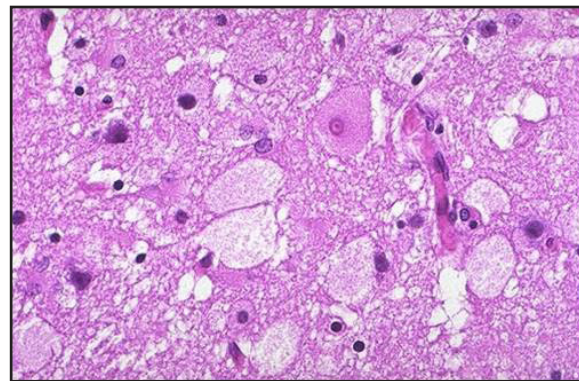


Fig. 5.10 Cerebro: neuronas hipertrofiadas con depósito de gangliósidos en macrófagos (googlesites).

Tratamiento: medidas de soporte.

D. Histiocitosis X.

Las **histiocitosis** constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por la *proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico: monocitos, macrófagos, células dendríticas*, en diferentes órganos y sistemas. Dicha proliferación puede ser *localizada* (lesión aislada en piel o hueso) o *generalizada*, afectando varios órganos o sistemas. Son enfermedades poco frecuentes, y de predominio en la edad infantil.

Presentan una *reacción granulomatosa* frente a: infecciones crónicas, respuesta del injerto contra el huésped, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o lipoidosis hereditarias.

a. Granuloma eosinofílico: *forma benigna con lesiones óseas únicas de tipo lítico*. Es una enfermedad infrecuente que suele afectar de forma predominante a los varones. Se desarrolla durante la infancia y la adolescencia.

Clínica: afecta a uno o múltiples huesos, los más frecuentes son los del cráneo, huesos largos, costillas, vértebras y mandíbula. Los hallazgos radiológicos craneales consisten en lesiones osteolíticas redondeadas de bordes marcados y que pueden traspasar las capas óseas.

Histopatología: se observa una proliferación granulomatosa con varios tipos celulares: linfocitos, macrófagos, plasmocitos y *gran número de eosinófilos* (**fig. 5.11**).

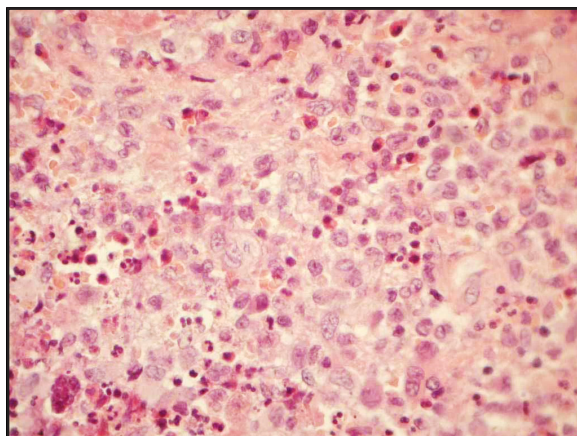


Fig. 5.11 Granuloma eosinofílico (Patol. oral).

Tratamiento: dependerá de la afectación clínica del paciente.

b. Enfermedad de Letterer Siwe: *histiocitosis X de forma aguda diseminada y de mal pronóstico*.

c. Enfermedad de Hand-Schuller-Christian: *forma crónica multifocal*. Es una histiocitosis X que afecta a niños jóvenes.

Clínica: presenta la tríada: *exoftalmos, diabetes insípida y granulomas o lesiones líticas óseas*. Toma piel, mucosa oral, SNC, ganglios linfáticos, hígado, pulmón, bazo, tracto gastrointestinal. La diabetes insípida se produce por lesión a tallo hipotalámico.

Histopatología: se observa *lesión proliferativa de histiocitos no neoplásica* secundaria a defectos de la inmunoregulación (**fig. 5.12**).

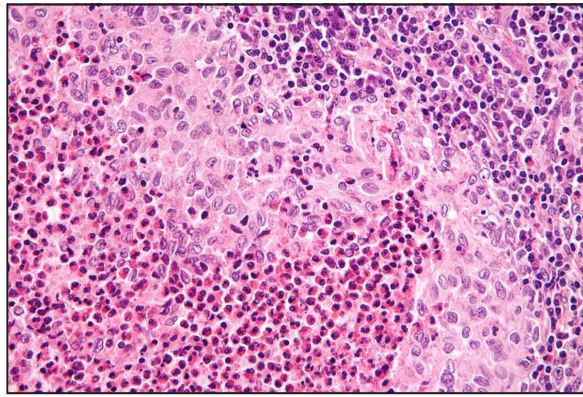


Fig. 5.12 Histiocitosis X (Pinterest).

5.5 Síndromes linfoproliferativos inmunes.

A. Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLA).

El SLA resulta de un defecto en la *apoptosis de los linfocitos* que cursa con *linfadenopatía*, *hepatoesplenomegalia* y *manifestaciones autoinmunes*. La herencia es autosómica dominante con penetración variable. Las mutaciones en la mayoría de pacientes se producen en el gen que codifica para la proteína Fas. Algunas formas no implican mutaciones del gen *FAS*. Los autoanticuerpos de estos pacientes se dirigen en la mayoría de los casos contra eritrocitos, neutrófilos y plaquetas produciéndose con frecuencia *anemia hemolítica*, *neutropenia autoinmune* y *púrpura trombocitopénica autoinmune*. Cursa con expansión marcada de LT que expresan un receptor de células T alfa/beta, pero son dobles negativos para los marcadores de superficie CD4 y CD8 (TCR alfa/beta+ CD4- CD8-). La proliferación linfocitaria es, por lo general, benigna, pero en estos pacientes se incrementa el riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH).

La linfoproliferación no maligna generalmente se manifiesta en los primeros años de vida, aumenta y disminuye de modo inexplicable, y luego suele descender sin tratamiento en la segunda década de la vida. Aunque la autoinmunidad a menudo no está presente en el momento del diagnóstico o en el momento de la linfoproliferación, los autoanticuerpos pueden detectarse antes de que la enfermedad autoinmune se manifieste clínicamente.

Fisiopatología y genética.

El SLA se define como un *defecto en la vía de la apoptosis linfocitaria*. En condiciones normales, los LT y LB activados aumentan la expresión de **Fas** (CD95) y los LT activados incrementan la expresión de Fas ligando. Fas y Fas ligando interactúan activando el dominio asociado a Fas que pone en marcha la *cascada de la caspasa* que culmina en la degradación de ADN, proteólisis y **apoptosis o muerte celular**. La apoptosis mediada por **Fas** es conocida como vía extrínseca de la apoptosis, existiendo una vía intrínseca que se activa por etiologías que producen estrés celular, disminuyendo la permeabilidad de la membrana mitocondrial y activando la apoptosis. Una apoptosis defectuosa conlleva a linfoproliferación, alteraciones autoinmunes y cáncer.

En el 70% de los pacientes con SLA se encuentra una mutación genética responsable. La mayoría (60-70%) son mutaciones del gen *FAS* en la línea germinal con *herencia autosómica dominante*, mientras que en un 10% de los casos se trata de *mutaciones somáticas del mismo gen*. Es

menos frecuente que la mutación se presente en el Fas ligando (FAS-L) (< 1% de los pacientes) y en la caspasa 10 (2-3% de los casos). Hasta en un 20-30% no se identifica ninguna mutación genética.

Clínica: la difusión de los avances en el conocimiento del SLA entre los clínicos en general y los pediatras en particular, ha permitido que esta rara entidad se diagnostique con cada vez mayor frecuencia. La edad media de presentación está entorno a los 2 años.

Los hallazgos clínicos más frecuentes son: *linfadenopatía, hepatomegalia y/o esplenomegalia*, como manifestaciones de proliferación linfoide. Estos hallazgos clínicos obligan a plantear un diagnóstico diferencial con neoplasia e infecciones. Dicha linfoproliferación aparece a edades tempranas, afectando sobre todo a cadenas cervicales, axilares e inguinales. El mediastino y el retroperitoneo también suelen estar afectados cuando se realizan estudios de imagen. En ocasiones, la linfoproliferación es masiva y compromete órganos vitales. El bazo suele estar aumentado en más del 85% de los pacientes con tamaño fluctuante a lo largo de los años y el hígado en un 45%. En general, la linfoproliferación mejora con la edad.

Las alteraciones autoinmunes constituyen la segunda manifestación en frecuencia, presentando estos pacientes citopenias autoinmunes que, por orden de frecuencia, afectan a la serie roja (anemia hemolítica autoinmune), a la serie megacariocítica (trombocitopenia inmune con anticuerpos antiplaquetarios positivos) y a la serie granulocítica (neutropenia autoinmune con anticuerpos antineutrófilos positivos).

Los pacientes con SLA tienen un riesgo aumentado de desarrollar procesos malignos. El riesgo exacto se desconoce, pero se describe entre un 10 y un 20%, siendo el linfoma no Hodgkin el más frecuente y los pacientes con mutación dominante negativa del gen FAS, son los de mayor riesgo.

Diagnóstico: anormalidades de laboratorio:

- Pruebas anormales de biomarcadores (interleuquina-10 y 18, ligando Fas y vitamina B₁₂).
- Defecto en el receptor del factor de necrosis tumoral *in vitro* 6 (Fas) mediado por apoptosis.
- Las células T expresan el receptor alfa/beta, pero carecen tanto de CD4 como de CD8.
- Identificación de variantes patógenas en genes relevantes para la vía Fas de la apoptosis. Estos genes incluyen *FAS*, *CASP10* y *FASGL*. Hasta un 20% de los pacientes con manifestaciones clínicas no han tenido una etiología genética identificada.

Histopatología: se observa *preservación arquitectural, con hiperplasia folicular reactiva y marcada expansión paracortical*. Esta última puede ser tan intensa, junto a un índice proliferativo tan alto, que sugieran fuertemente linfoma, lo que justifica algunas interpretaciones erróneas (**fig. 5.13**).



Fig. 5.13 Síndrome linfoproliferativo autoinmune (Fenexer).

Tratamiento: se centra en la monitorización y el tratamiento de la linfoproliferación, el hiperesplenismo, los linfomas y las citopenias. Los **corticosteroides y la terapia inmunosupresora** no disminuyen la linfadenopatía a largo plazo y generalmente se reservan para complicaciones graves de la linfoproliferación y/o manifestaciones autoinmunes. La experiencia con *sirolimus* sugiere que es el agente preferido en el tratamiento de la linfoproliferación de una manera más sostenida.

La **esplenectomía** se reserva como una opción de último recurso en el tratamiento de citopenias refractarias y/o hiperesplenía grave potencialmente mortales debido al alto riesgo de recurrencia de citopenias y sepsis posesplenectomía.

Prevención de manifestaciones primarias: el **trasplante de médula ósea** (hemocultivo hematopoyético) es el único tratamiento curativo y se ha realizado principalmente con fenotipos clínicos graves con FAS causado por variantes patógenas bialélicas, con severidad y/o citopenias autoinmunes refractarias, con linfoma y frente a complicaciones a partir de la terapia inmunosupresora.

Agentes/circunstancias que se deben evitar: se desaconseja la esplenectomía, ya que generalmente no conduce a la remisión permanente de la autoinmunidad y se asocia con un mayor riesgo de infección. La aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos deben usarse con precaución en individuos con trombocitopenia inmune, ya que pueden interferir con la función plaquetaria.

El diagnóstico definitivo de SLA requiere la presencia de los 2 criterios necesarios linfadenopatía y/o esplenomegalia de causa no infecciosa ni maligna de al menos 6 meses de evolución. Cuando el paciente cumple los 2 criterios necesarios y cualquiera de los criterios accesorios clasificados actualmente como secundarios, se considera como diagnóstico probable el SLA.

B. Síndrome linfoproliferativo postrasplante.

Los **trastornos linfoproliferativos** postrasplante forman un grupo heterogéneo que complican los trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos. Presentan una histología polimórfica o monomórfica. Si bien ambos son el resultado final de las terapias inmunosupresoras, se cree que sus

orígenes son diferentes. Se ha encontrado que la proporción relativa de histología polimórfica versus monomórfica ha cambiado con un aumento en la proporción de casos monomórficos. El cambio se ve con mayor fuerza en los receptores de trasplantes que fueron positivos al VEB en el momento del trasplante. Las causas potenciales son los cambios en los regímenes inmunosupresores con un mayor uso de tacrolimus. Los receptores de trasplante en general tienen un aumento de seis veces en el riesgo de desarrollar cualquier tipo de LNH y los síndromes linfoproliferativos ocurren hasta en un 10% de los receptores.

Referencias.

- Aguilera N, Gru AA. Reexaminar los trastornos linfoproliferativos postrasplante: tipos recientemente reconocidos y enigmáticos. *Sem Diagn Pathol*, doi: 10.1053/j.semdp, 2018.
- Angelini A y col. Current concepts for the diagnosis and management of eosinophilic granuloma of bone. *J Orthop Traumatol* 18(2):83-90, 2017.
- Bhargava D et al. Hand-Schüller-Christian disease. *Indian J Dent Res* 23(6):830-2, 2012.
- Bleesing JJ et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*, 98:2466-2473, 2001.
- Bleesing JJH, Nagaraj CB, Zhang K. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Adam MP , Ardinger HH , Pagon RA , Wallace SE , Bean LJH , Stephens K , Amemiya A , editores. *GeneReviews*. Seattle (WA): Univ. Washington, Seattle, 2017.
- Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 132(5):851-3, 2008.
- Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 8:255-266, 2012.
- De Stefano CB et al. Manejo de los trastornos linfoproliferativos postrasplante. *Br J Haematol* Doi: 10.1111/bjh.15263, 2018.
- Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 390(Pt 1):211-240, 2015.
- Eliassen E et al. Síndromes linfoproliferativos asociados con herpesvirus humano-6A y herpesvirus humano-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 10 (1):e2018035, 2018.
- Fernandes Filho JA, Shapiro BE. Enfermedad de Tay-Sachs. *Arch Neurol* 61(9): 1466-8, 2004.
- Garrido Colino C. Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune. *An Pediatr (Barc)* 80:122, 2014.
- Gru AA et al. Trastorno linfoproliferativo primario de células T CD4 + cutáneo pequeño/mediano: características clínicas e histopatológicas, diagnóstico diferencial y tratamiento. *Sem Cutan Med Surg* 37(1):39-48, 2018.
- Jack AS et al. T cell lymphoproliferative disorders. In: Hancock BW, Selby PJ, MacLennan K, Armitage JO. *Malignant lymphoma*. Arnold London, 55-69, 2000.

- Magerus-Chatinet A et al. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. *Blood*, 113:3027-3030, 2009.
- Mohseni M, Bonifacio MP. Mononucleosis. StatPearls [Internet].
- Muranda M y col. Granuloma eosinofílico. *Rev Med Chil* 94(7):419-25, 1966.
- Naranjo A y col. Aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas al estudio de los síndromes linfoproliferativos. II Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica.
- Oliveira JB et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): Report from the 2009 NIH International Workshop *Blood*, 116:e35-e40, 2010.
- Ozsoy M et al. Formas raras de enfermedad de Castleman que imitan la malignidad: afectación mesentérica y pancreática. *Cureus* 10(3):e2310, 2018.
- Pereira AAC et al. Manifestación oral de granulomatosis linfomatoide. *Head Neck*, doi: 10.1007/s12105-018-0910-x, 2018.
- Rao VK et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer*, 52:847-852, 2009.
- Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*, 118: 5741-5751, 2011.
- Ribeiro C et al. La enfermedad de Castleman multicéntrica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: dos informes de casos. *J Med Case Report* 12(1): 117, 2018.
- Rieux-Laucat F et al. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ* 10:124-133, 2003.
- Sleight BJ et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22:375-380, 1998.
- Smith AR et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplantation outcomes in pediatric patients. *Blood* 117:2728-2734, 2011.
- Smith L, Mullin S, Schapira AHV. Información sobre la biología estructural de la enfermedad de Gaucher. *Exp Neurol* 298 (Pt B):180-190, 2017.
- Tommasini A et al. Immunomodulatory drugs in autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer* 58:310, 2011.
- Torres S et al. Enlaces lisosomales y mitocondriales en la enfermedad de Niemann-Pick. *Front Physiol* 8:982, 2017.
- Tsai DE et al. La cara cambiante del trastorno linfoproliferativo postrasplante: cambios en la histología entre 1999 y 2013. *Am J Hematol* doi: 10.1002/ajh.25116; 2018.
- Zhou HM et al. Características clínicas y patológicas de la enfermedad de Letterer-Siwe : informe de un caso y revisión. *Hua Xi Kou Qiang Yi Zue Za Zhi* 25(5):517-9, 2007.

CAPÍTULO 6

Linfomas Hodgkin

6.1 Desarrollo de los linfocitos B.

Las *células progenitoras B* originan *células B no comprometidas (vírgenes)* que van al centro germinal donde se enfrentan a antígenos (Ag) y se forman *células B comprometidas, células B memoria y plasmocitos* (Fig. 6.1).

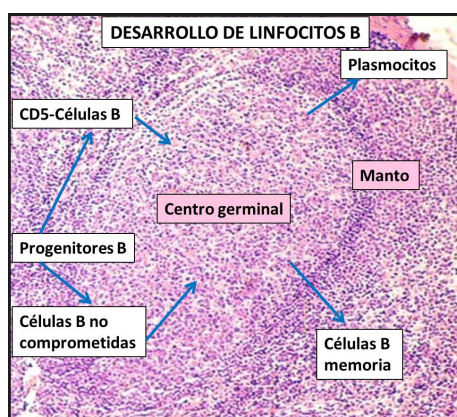


Fig. 6.1 Desarrollo de los linfocitos B (Libro de enfermedades hemopoyéticas, Cónsole GM).

Las *células B vírgenes* al procesar un antígeno originan *células B maduras y células B memoria*. El *programa regulatorio del centro germinal* origina descenso del ciclo celular, menor tamaño celular, menor respuesta al daño del ADN y disminución de la apoptosis. Hay menor diferenciación con mayor hipermutación somática y recombinación de clase Ig. Los centrocitos y las células B periféricas dan diversos linfomas y los plasmocitos originan mieloma múltiple mediante un *programa regulatorio plasmocítico* (Fig. 6.2).

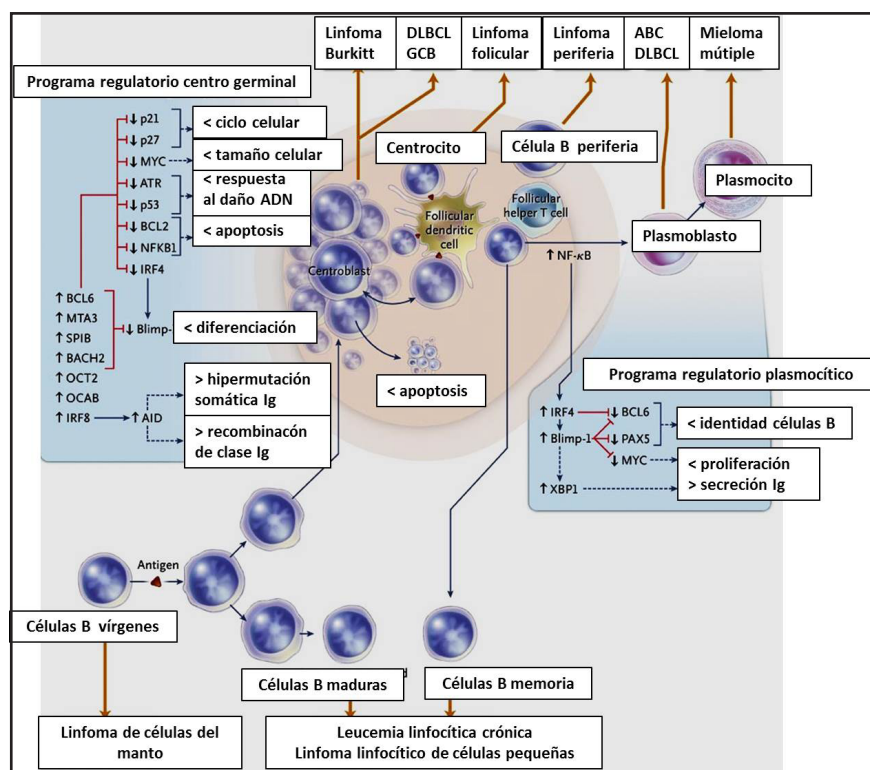


Fig. 6.2 Programas regulatorios de células B y plasmocitos (Phimaimedicine).

DLBCL: linfoma difuso de células B, ABC: células B activas, GCB: células B germinales.

6.2 Desarrollo de los linfocitos T.

Los linfocitos provenientes de la médula ósea, llegan al *timo* donde se produce *selección positiva y negativa* que determina su diferenciación en *linfocitos T colaboradores (CD4)* y *citotóxicos (CD8)* que se ubicarán en las zonas T dependientes de los órganos/tejidos linfáticos (**fig. 6.3**).

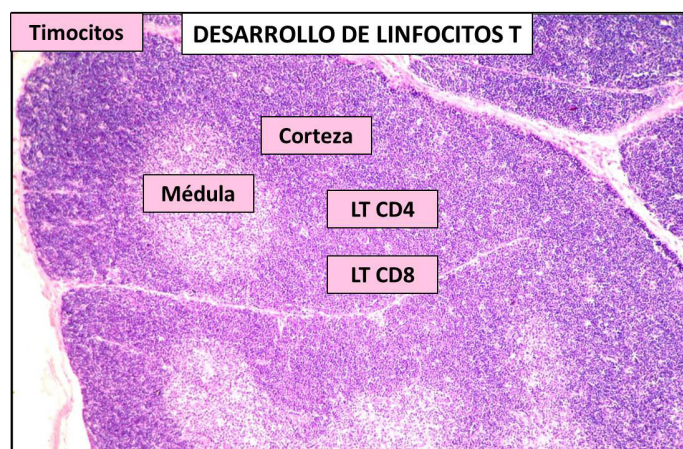


Fig. 6.3 Desarrollo de los linfocitos T (Libro de enfermedades hemopoyéticas, Cónsole GM).

6.3 Neoplasias de linfocitos B.

Las **figuras 6.4 a 6.6** presentan las neoplasias provenientes del centro germinal y manto. *Células progenitoras B*: leucemia linfoide aguda, linfoma linfoblástico; *células B maduras (CD5)*: leucemia linfoide crónica; *manto*: linfoma del manto; *plasmocitos*: mieloma. *Células B memoria*: leucemia linfoide crónica y prolinfocítica, linfoma Burkitt, linfoma de mucosas (MALT), linfoma difuso de células B. *Centro germinal*: linfoma folicular, linfoma de Hodgkin (LH).

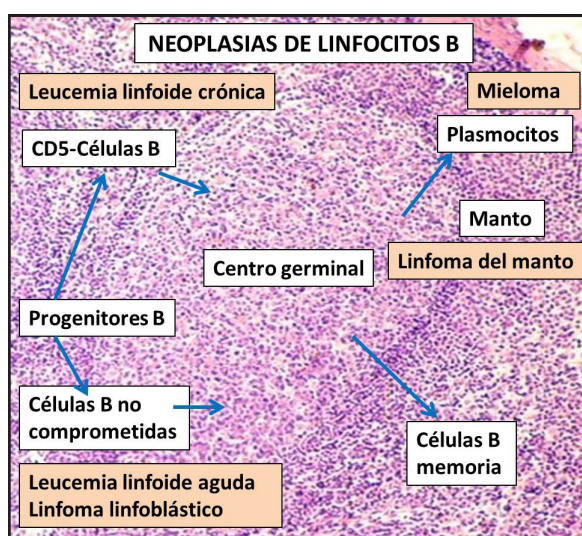


Fig. 6.4 Neoplasias de linfocitos B (Libro de enfermedades hemopoyéticas, Cónsole GM).

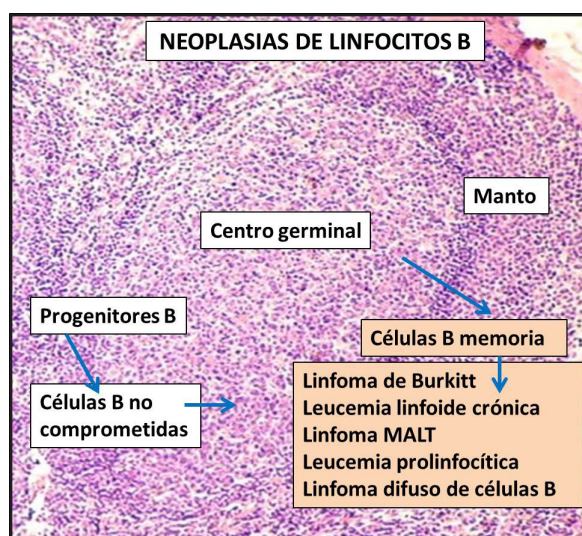


Fig. 6.5 Neoplasias de linfocitos B (Libro de enfermedades hemopoyéticas, Cónsole GM).

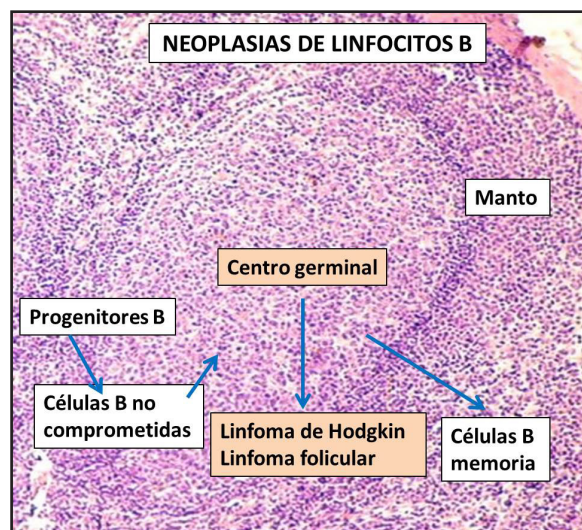


Fig. 6.6 Neoplasias de linfocitos B (Libro de enfermedades hemopoyéticas, Cónsole GM).

Las *células B no comprometidas* (*vírgenes*) migran a los órganos linfoides secundarios donde se exponen al antígeno y se diferencian en **centroblastos (CB)** que experimentan expansión clonal dentro de la zona oscura del centro germinal. Durante la proliferación, el proceso de *hipermutación somática* (HMS) introduce mutaciones puntuales en la región variable de las secuencias de cadena pesada y ligera de Ig, generando así células B con *receptores de células B* (RCB). Los **centroblastos** posteriormente se diferencian en **centrocitos (CC)** y migran a la zona clara. Sólo las células B con mutaciones que mejoran la afinidad del antígeno interactuarán con las *células dendríticas foliculares* (CDF) y recibirán las señales de supervivencia de células T apropiadas para evadir la apoptosis. Las células B seleccionadas con antígeno pueden someterse a nuevas rondas de proliferación, mutación y selección reciclando a la zona oscura. Las células B dentro de la zona clara pueden someterse a *recombinación de cambio de clase de Ig* antes de salir del centro germinal, ya sea como *células B de memoria* o *células plasmáticas*. Debido a estos procesos, las células B del centro germinal son susceptibles al daño genético, produciéndose traslocaciones y mutaciones cromosómicas que dan lugar a los diferentes linfomas B derivados de las células B bloqueadas en las distintas etapas de diferenciación: linfoma plasmoblástico (LPB). Las células B dentro de la zona clara pueden someterse a recombinación de cambio de clase de inmunoglobulina, antes de salir del centro germinal, ya sea como *células B de memoria* o *células plasmáticas* (**fig. 6.7**).

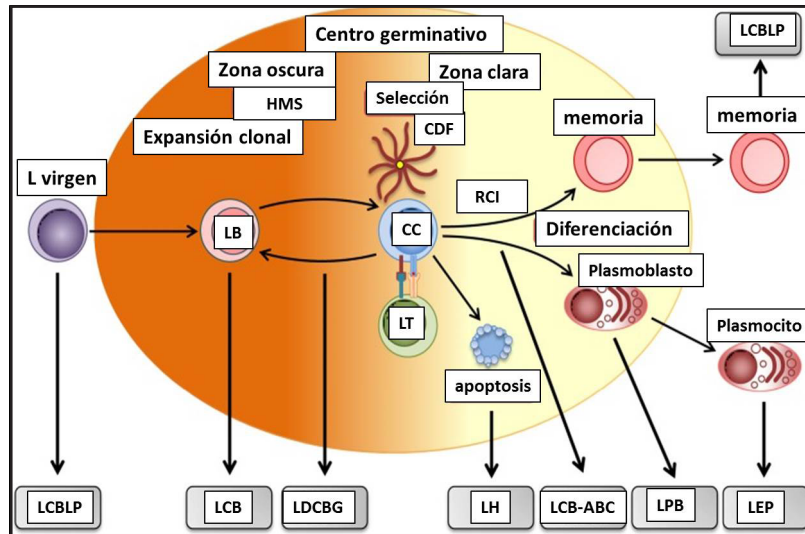


Fig. 6.7 Origen del centro germinal de diferentes linfomas de células B. HMS: hipermutación somática; CB: centroblasto; CC: centrocito; RCI: recombinación de cambio de clase de Ig; CDF: célula dendrítica folicular; LCBLP: linfoma linfoplasmocítico; LCB: linfoma células B; LDCBG: linfoma difuso células B grandes; LH: linfoma Hodgkin; linfoma células B-ABC: LCB-ABC; linfoma plasmoblástico B: LPB; LEP: linfoma de efusión primaria (Shannon-Lowe C et al, 2017).

6.4 Neoplasias de linfocitos T.

Los linfocitos T (LT) de la *zona paracortical del ganglio linfático* originan *linfoma de células T periféricas* (**fig. 6.8**).

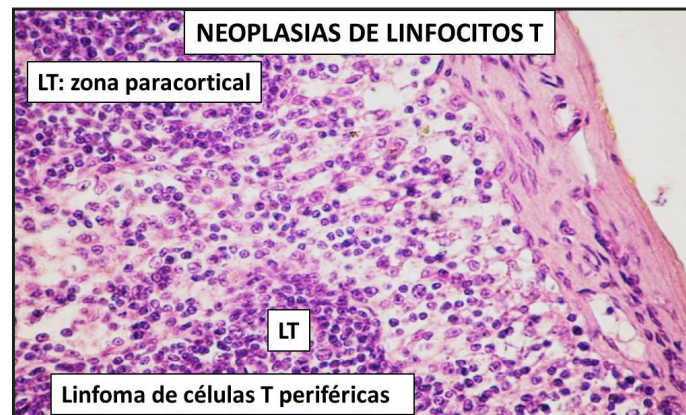


Fig. 6.8 Neoplasias de linfocitos T (Libro de enfermedades hemopoyéticas, Cónsole GM).

La **figura 6.9** sintetiza las neoplasias de linfocitos B y T (médula ósea y timo). Se presentan células linfocíticas precursoras (CLP), linfoblastos B (LBB), células B vírgenes (CBV), células plasmáticas (CP), células del manto (CM), centro germinal (CG), zona marginal (ZM) y precursores T (DN)-(DP), linfocitos colaboradores (CD4), linfocitos citotóxicos (CD8), células T periféricas (CTP).

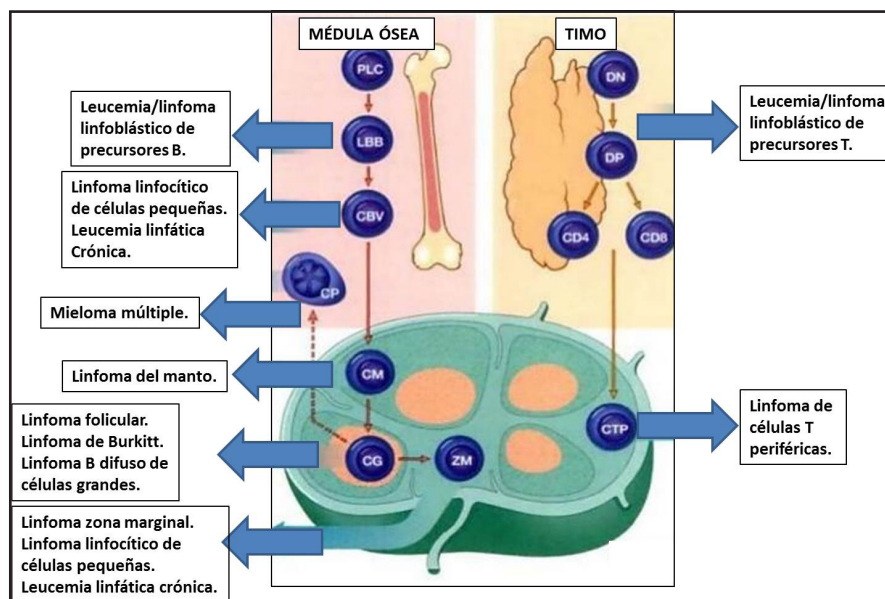


Fig. 6.9 Neoplasias de linfocitos B y T (es.slideshare.net).

LBB: leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B.

CBV: linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfática crónica.

CP: mieloma múltiple.

CM: linfoma del manto.

CG: centro germinal: linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes.

ZM: linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia linfática crónica.

DN-DP: leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T.

CTP: linfoma de células T periféricas.

Estadificación (cuadro 6.1 y fig. 6.10):

A. Extensión del linfoma: TAC de tórax, abdomen y pelvis.

B. Biopsia de médula ósea.

C. Biopsia de sitios afectados.

I. Grupo ganglionar de una región a nivel supradiafragmático.

II. Grupos ganglionares de varias regiones supradiafragmáticas.

III. Grupos ganglionares de varias regiones supra e infradiafragmáticas.

IV. Toma sitios extraganglionares.

ESTADÍO	DESCRIPCIÓN SEGÚN ANN ARBOR
I	Compromiso ganglionar de un sitio.
II	Compromiso ganglionar de más de un sitio del mismo lado del diafragma.
III	Compromiso ganglionar arriba y abajo del diafragma.
IV	Compromiso extranodal.
A	Sin síntomas B.
B	1. Fiebre > 38°C sin infección. 2. Sudoración nocturna. 3. Pérdida de peso.

Cuadro 6.1 Estadificación de linfomas según Ann Arbor.

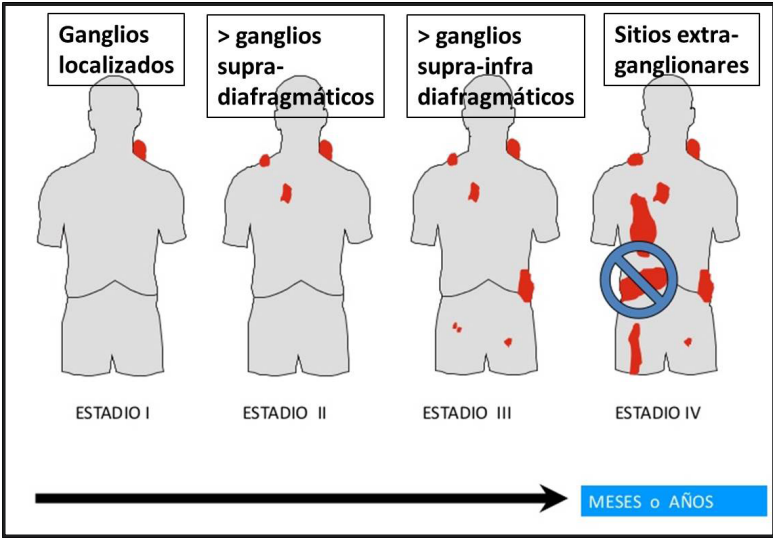


Fig. 6.10 Estadios de linfomas (es.slideshare.net).

Grados (cuadros 6.2 y 6.3):

LINFOMAS INDOLENTES - BAJO GRADO	
Curso largo (años).	1. Leucemia linfocítica crónica (células B)/linfoma linfocítico (células pequeñas).
No curables.	2. Linfoma linfoplasmocítico.
Tratamiento paliativo.	3. Linfoma células B de zona marginal esplénica.
	4. Linfoma células B de zona marginal extranodal MALT.
	5. Linfoma folicular.
	6. Linfoma células B de zona marginal nodal.

Cuadro 6.2 Linfomas de bajo grado.

LINFOMAS AGRESIVOS	
A Agresivos	1. Linfoma folicular (mixto-células grandes).
P Potencialmente curables	2. Linfoma difuso células B grandes.
T Tratamiento con fin curativo	3. Leucemia/linfoma linfoblástico.
	4. Leucemia/linfoma de Burkitt.
	5. Linfoma de Hodgkin.

Cuadro 6.3 Linfomas agresivos.

6.5 Clasificación de las neoplasias linfoides (OMS 2016).

Se presentan los distintos subtipos de *linfoma Hodgkin (LH)* y *no Hodgkin (LNH)*. Los linfomas foliculares y de células B grandes son los dos tipos más generalizados y representan cerca del 50% de los casos. La clasificación identifica grupos homogéneos de entidades bien definidas en las que se considera: histología, inmunofenotipos, citogenética, marcadores moleculares y clínica.

I. Neoplasias de células precursoras B, T y NK.

1. *Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B* (5%).
2. *Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T*.
3. *Linfoma blástico de células NK*.

II. Neoplasias de células maduras periféricas.

A. Neoplasias de células maduras B.

1. *Leucemia linfocítica crónica* (20-30%) / *linfoma linfocítico de células pequeñas*.
2. *Leucemia prolinfocítica B*.
3. *Linfoma linfoplasmocítico* (15%).
4. *Linfoma de células del manto* (5-10%).
5. *Tricoleucemia*.
6. *Mieloma múltiple* (células plasmáticas) (1%).
7. *Gammapatía monoclonal de significancia indeterminada (GMSI) (IgM)*.
8. *Linfoma folicular* (20-25%).
9. *Linfoma de linfocitos B de zona marginal ganglionar* (5%).
10. *Leucemia de células pilosas*.
11. *Plasmocitoma solitario de hueso*.
12. *Plasmocitoma extraóseo*.
13. *Amiloidosis primaria*.
14. *Enfermedad de cadenas pesadas*.
15. *Linfoma difuso de células B grandes* (20-30%).
16. *Linfoma de linfocitos B MALT* (10%).
17. *Linfoma de mediastínico primario células B grandes*.

18. Linfoma intravascular de células B grandes.
19. Linfoma primario de los derrames (efusiones).
20. *Linfoma/leucemia de Burkitt* (5%).

III. Neoplasias de células NK y células T maduras.

1. Leucemia prolinfocítica de células T.
2. Leucemia prolinfocítica de células T grandes granulares.
3. Leucemia agresiva de células NK.
4. Leucemia linfocítica crónica de células T.
5. Leucemia/linfoma de células T del adulto.

- Cutáneos:

6. Micosis fungoides.
7. Síndrome de Sézary.
8. Linfoma cutáneo anaplásico primario.
9. Linfoma cutáneo de células grandes.
10. Papulosis linfomatoide.

- Otros linfomas ganglionares:

11. Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal.
12. Linfoma de células T asociado a enteropatía.
13. Linfoma de células T hepatoesplénico.
14. Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis.
15. Linfoma angioinmunoblástico de células T.
16. Linfoma periférico de células T sin especificar.
17. Linfoma anaplásico de células grandes.
18. Linfoma de células NK blásticas.

IV. Linfoma de Hodgkin: subtipos:

1. Linfoma no clásico: nodular a predominio linfocítico.

2. Linfoma clásico:

- a. Esclerosis nodular.
- b. Celularidad mixta.
- c. Con predominio de linfocitos.
- d. Con depleción de linfocitos.

V. Neoplasias de histiocitos y de células dendríticas

1. Histiocitosis maligna.
2. Sarcoma histiocítico.
3. Histiocitosis de células de Langerhans.
4. Sarcoma de células de Langerhans.
5. Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares.
6. Sarcoma de células dendríticas interdigitadas.

6.6 Linfoma Hodgkin (1-5%).

El **linfoma Hodgkin (LH)** es una proliferación maligna primaria de los ganglios linfáticos caracterizado por adenopatías y esplenomegalia. La etiología exacta del LH es desconocida. Sin embargo, existe un mayor riesgo de LH en la infección por virus Epstein-Barr (VEB), enfermedades autoinmunes e inmunosupresión. Presenta células cancerosas de Reed-Sternberg en un contexto inflamatorio. Los pacientes son diagnosticados entre los 20-30 años y presentan linfadenopatía supradiaphragmática, a menudo con síntomas B sistémicos. Hay evidencia de predisposición familiar y se ha encontrado que el VEB es más común en los subtipos de celularidad mixta y depleción linfocitaria. La pérdida de la vigilancia inmunológica se ha propuesto como la posible etiología de la enfermedad con VEB positivo. La inmunosupresión secundaria a un trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas, la terapia con fármacos inmunosupresores y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un mayor riesgo de desarrollar LH. Los estudios encontraron un aumento de diez veces del LH en hermanos del mismo sexo.

1. Frecuencia: 1-5%, cinco veces menos común que los linfomas no Hodgkin.

2. Edad: es bimodal: 15-35 años y > 50 años.

3. Expansión: ordenada (contigua). Compromiso axial y central. No toma el anillo de Waldeyer/mesenterio. Enfermedad extranodal: rara.

4. Factores de riesgo:

a. Mononucleosis infecciosa: infección causada por el virus Epstein-Barr (VEB).

b. Edad: personas de aprox. 20 años y mayores de 55 años.

c. Sexo: ligeramente más común en los hombres.

d. Ubicación: más común en USA, Canadá y norte de Europa, menos común en Asia.

e. Familia: riesgo alto si un hermano tuvo LH y aumenta en un gemelo idéntico.

f. Nivel económico: más frecuente en personas de mayor estatus socioeconómico.

g. Infecciones: VEB, VIH, virus linfocítico T humano tipo 1 (HTLV-1), *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B/C, *Mycobacterium tuberculosis*.

Se han detectado genes **NKL homeobox** que son reguladores básicos de la diferenciación celular y tisular. El LH es una malignidad de células B que muestra actividad aberrante de varios genes del desarrollo que da como resultado la diferenciación alterada de las células B. Se analizó la expresión de los genes asociados con el código **NKL** hematopoyético en LH y se halló una actividad **HLX** aberrante en el 8% de los pacientes con LH clásico. El HLX es capaz de inhibir factores de diferenciación de células B: **MSX1**, **BCL11A**, **SPIB** y **factor pro-apoptótico BC-L2L11/BIM**, suprimiendo así la muerte celular inducida por medicamentos (etopósido). Se ha propuesto que **HKX**, genéticamente expresado **NKL homeobox**, es parte de una red de genes patológicos en LH, impulsando la diferenciación y supervivencia de las células B desreguladas. Además, las células malignas en LH se caracterizan por presentar un bagaje genómico, que incluyen mutaciones somáticas, alteraciones en el número de copias, reordenamientos cromosómicos complejos y aneuploidía.

Mecanismos para la oncogénesis mediada por infección crónica.

Algunos patógenos codifican productos genéticos que se comportan como *factores oncogénicos*, secuestrando las vías celulares. Estas oncoproteínas virales desencadenan una respuesta de daño celular y *transformación maligna*. Por ejemplo, la infección parasitaria o bacteriana es un factor de riesgo para la leucemia/linfoma de células T adultas inducido por el virus de la leucemia de células T humanas tipo 1, el VEB y la malaria que están estrechamente asociados con el linfoma de Burkitt endémico. La infección por VIH tipo 1 se asocia a varios tipos de cáncer (**fig. 6.11**).

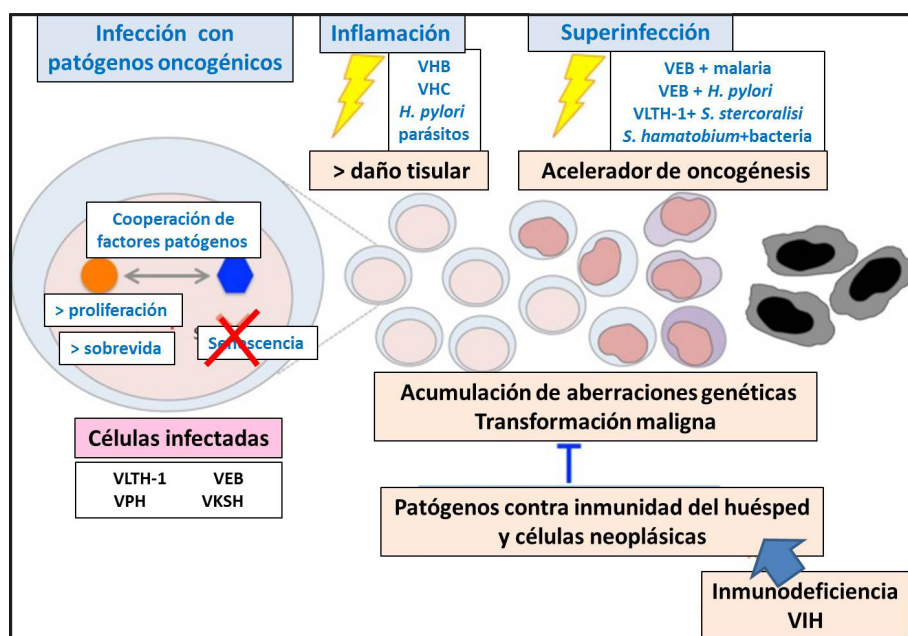


Fig. 6.11 Mecanismos de oncogénesis mediante infección crónica (Yasunaga JI, 2018).

La cooperación de varios patógenos puede producir transformación maligna por: proliferación celular, inflamación crónica, coinfección con ciertas combinaciones de patógenos e inmunodeficiencia.

VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VPH: virus del papiloma humano; VLTH -1, virus humano de la leucemia de células T humanas tipo 1; HVSK, herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi.

Diagnóstico histopatológico:

- Variante no clásica: nodular linfocítica.
- Variante clásica: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocitario y depleción linfocitaria (**cuadro 6.4**).

HODKIN CLÁSICO Tipo histológico	%	Clínica
Esclerosis nodular	40-80%	Mujeres < 45 años Estadio II Mediastino Curso indolente
Celularidad mixta	20-40%	Estadíos más avanzados Curso agresivo
Predominio linfocitario nodular	2-10%	Curso indolente 10% evoluciona a no agresivo Sobrevida larga
Depleción linfocitaria	Raro	Curso agresivo

Cuadro 6.4 Subtipos de linfoma Hodgkin clásico.

El LH presenta dos tipos celulares característicos:

- 1. Células de Hodgkin (CH):** grandes (20 μ m) de citoplasma pálido, núcleo vesiculoso con marginación de la cromatina y nucléolo prominente.
- 2. Células de Reed-Sternberg (R-S):** grandes, con citoplasma abundante, núcleo bilobulado o multinucleado y nucléolo eosinófilo prominente. Presentan imagen en espejo (ojo de búho), multinucleada, lacunar, núcleo único multilobulado (fig. 6.12).

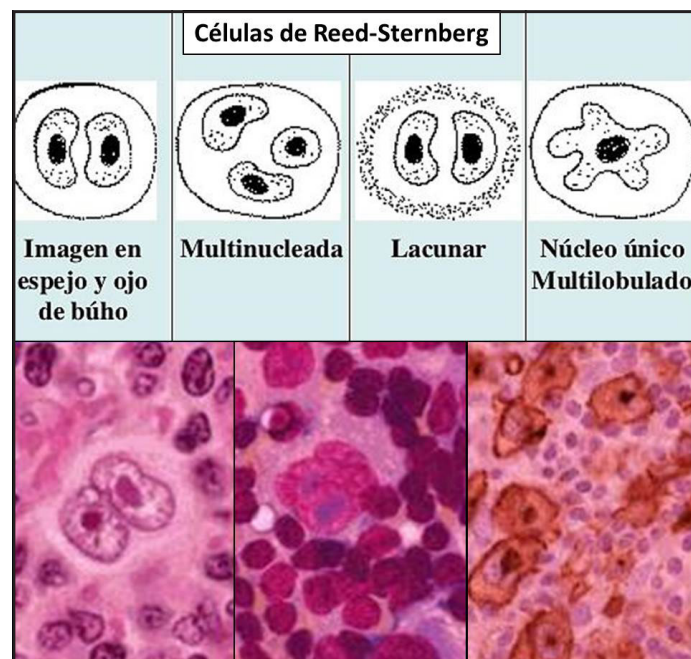


Fig. 6.12 Tipos de células de Reed-Sternberg.

El **cuadro 6.5** presenta **LH clásico y no clásico** detallando incidencia (%), estadio, histología, inmunofenotipo, clínica y pronóstico. El **clásico** comprende: *celularidad mixta*, *depleción linfocitaria*, *esclerosis nodular* y *predominio linfocítico nodular*. El **no clásico** es el de *predominio linfocítico difuso/nodular*.

Tipo	%	Estadio	Histología	Inmuno-fenotipo	Clínica	Pronóstico
Celularidad mixta	17%	III	Granuloma: L, E, M, Pl. Necrosis. R-S/CH	CD15+/- CD30+ CD20+/- CD45-	Abdomen-bazo Adultos jóvenes y +55	Bueno
Depleción linfocitaria	1%	III-IV	Granuloma Necrosis. Fibrosis. R-S: sarcomatosa	CD15+/- CD30+ CD20- CD45-	Médula ósea- abdomen Edad avanzada. VIH.	Malo
Esclerosis nodular	78%	I-II	Patrón nodular Gran N° linfocitos CRD, LB, CH R-S típicas	CD15+/- CD30+ CD20- CD45-	Mediastino Varones jóvenes	Bueno
Predominio linfocítico	5%	I	Cel. grano maíz Gran N° linfocitos RS CD15-	CD15+/- CD30+ CD20+/- CD45-	Ganglios: cervicales- abdominales	Bueno
No clásico: predominio linfocítico difuso/nodular	<5%	I-II	Cel. grano maíz Gran N° LB	CD15- CD30+/- CD45+ CD20+ en Nódulos	Ganglios periféricos	Bueno pero menos que esclerosis nodular

Cuadro 6.5. L: linfocitos; E: eosinófilos, M: macrófagos; Pl: plasmocitos; R-S: Reed Sternberg, CH: células de Hodgkin; CRD: célula reticular dendrítica.

a. Celularidad mixta (17%):

Predomina en hombres jóvenes y en estadios III-IV presenta síntomas B sistémicos. Toma ganglios linfáticos de abdomen y bazo. Tiene pronóstico favorable y está asociado a VIH.

Histopatología: linfocitos (L), eosinófilos (E), plasmocitos (Pl), macrófagos (M) y numerosas células de Reed-Sternberg (RS) y de Hodgkin (CH) (fig. 6.13).

Inmunofenotipos: CD30+ (Ki1), CD45- (LCA), CD15+/- (LeuM1), CD20+/- (cel. B).

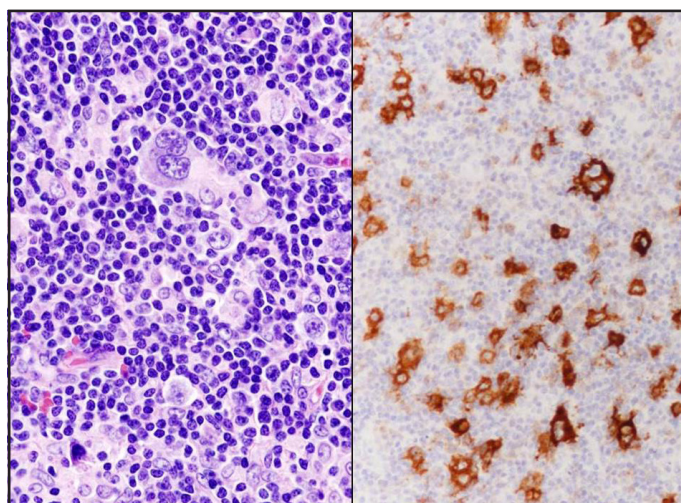


Fig. 6.13 Celularidad mixta y células RS inmunomarcadas
(doccherck.com/atlasgeneticsoncology.org).

b. Depleción linfocitaria (1%):

Se asocia a VIH y a edad avanzada. En muchos de estos linfomas se expresa el VEB. Toma abdomen y médula ósea. Llega a estadio avanzado.

Histopatología: infiltrado difuso con pocos linfocitos y células R-S sarcomatosas (fig. 6.14).

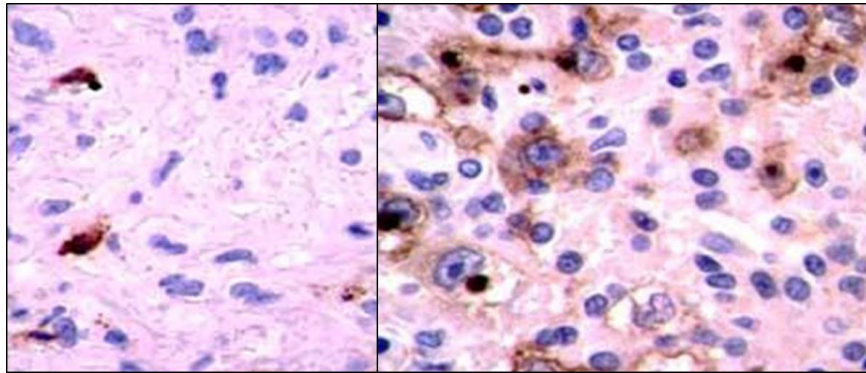


Fig. 6.14 Depleción linfocitaria (Carballo et al).

Inmunofenotipos: CD30+ (Ki1), CD20- (cel.B), CD45- (LCA), CD15+/- (LeuM1).

c. Esclerosis nodular (78%):

Afecta a mujeres. Toma mediastino y se disemina.

Histopatología: presenta bandas de fibrosis esclerosantes que delimitan nódulos con diferentes tipos celulares: células R-S lacunar, linfocitos (L), eosinófilos (E), plasmocitos (Pl) y macrófagos (M) (fig. 6.15).

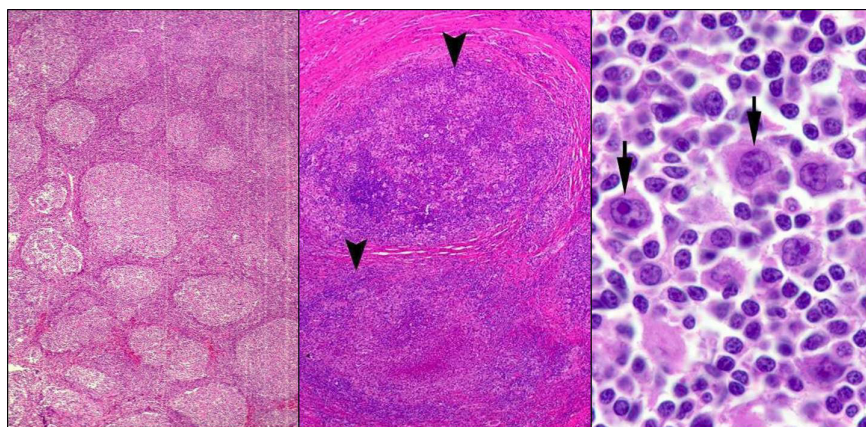


Fig. 6.15 Esclerosis nodular: nódulos con infiltrado polimorfo.
Células de RS marcadas con flechas (Pathpedia).

Inmunofenotipos: CD30+ (Ki1), CD20- (cel. B), CD45- (LCA), CD15+/- (LeuM1).

d. Predominio linfocítico clásico (5%):

Es más frecuente en hombres y tiene pronóstico favorable.

Histopatología: CH (mononucleares) y R-S con un trasfondo de linfocitos pequeños (**fig. 6.16**).

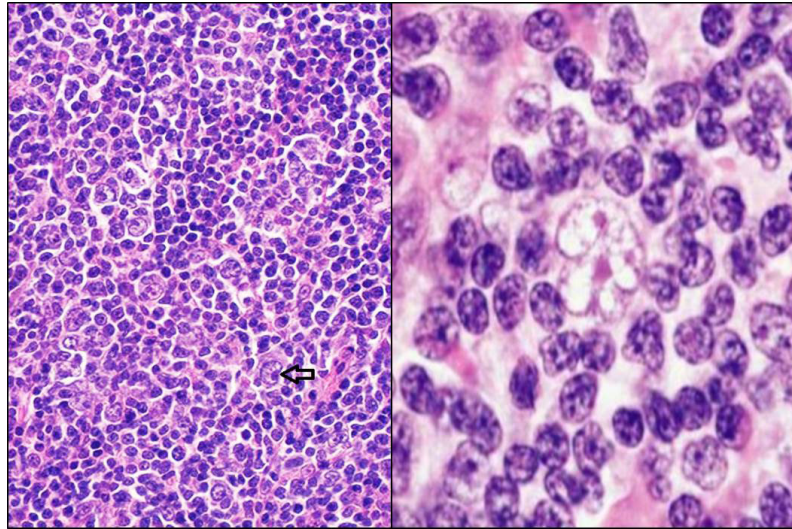


Fig. 6.16 Predominio linfocítico clásico (Alvarez Reyes JM, es.slideshare.net).

Inmunofenotipos: CD15+/- (LeuM1), CD30+ (Ki1), CD20+/- (cel.B), CD45- (LCA).

e. No clásico: predominio linfocítico nodular/difuso:

Pacientes de menos de 35 años con adenopatías cervicales y axilares. Pronóstico: favorable.

Histopatología: linfocitos y CH. Fondo: eosinófilos, neutrófilos y plasmocitos. Pocos signos de necrosis (**fig. 6.17**).

Inmunofenotipos: CD45+ (LCA), CD20+ (cel. B en nódulos), CD30+/- (Ki1), CD15- (LeuM1).

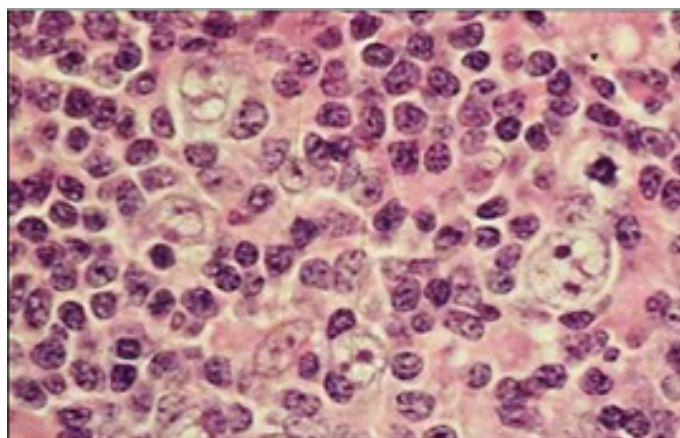


Fig. 6.17 No clásico: predominio linfocítico difuso
(es.slideshare.net).

Manifestaciones clínicas del LH.

- Linfadenopatías asintomáticas (80%).
- Ictericia intrahepática.
- Disnea, tos, sibilancias por compresión traqueobronquial.
- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia.
- Pérdida de peso.
- Fiebre, sudor nocturno.

Las histonas desacetilasas (HDAC) participan en múltiples procesos en el LH clásico. La expresión de HDAC1/2/3/C11 se registran en el LH clásico.

- **Índice pronóstico internacional (IPI) en LH:** evaluación: 2-3 factores: bueno; 4 factores: malo; > 5 factores: pésimo (**fig. 6.18**).

EL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMAS DE HODGKIN		
Factor	0	1
Edad	< 45 años	> 45 años
Sexo	Femenino	Masculino
Estadio	Estadios I, II y III	Estadio IV
Niveles de albúmina	> 4 gr/dL	< 4 gr/dL
Leucocitosis	< 15.000/mm ³	> 15.000/mm ³
Linfocitopenia	>600/mm ³ (>8% leucocitos)	<600/mm ³ (<8% leucocitos)
Categorización del pronóstico		

Fig. 6.18 Índice de pronóstico internacional de LH.

La presencia de uno de ellos suma una unidad al puntaje final. La supervivencia libre de progresión a 5 años según el puntaje es la siguiente: 0 (84%), 1 (77%), 2 (67%), 3 (60%), 4 (51%), 5 ó más puntos (42%) (es. slideshare.net).

6.7 Tratamiento (**fig. 6.19**).

Estadio I: radioterapia (90%).

Estadio II: quimioterapia y radioterapia (85%).

Estadio III-A: radioterapia (75-80%).

Estadio III-B: quimioterapia y radioterapia (70-80%).

Estadio IV: quimioterapia MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona) y ABVD (doxorrubina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) (50%).

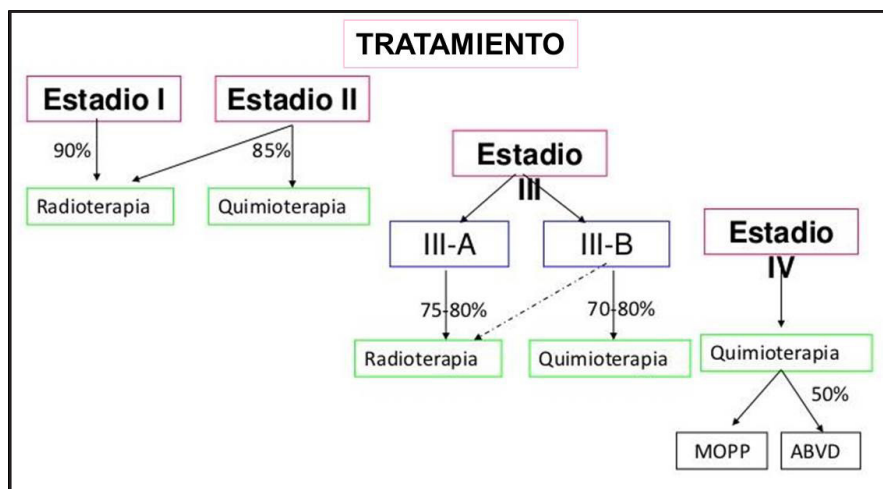


Fig. 6.19 Tratamiento multimodal combinado de LH (es.slideshare.net).

1. Radioterapia (fig. 6.20)

Campos: sitio involucrado, campo involucrado, irradiación nodal subtotal, irradiación nodal total.

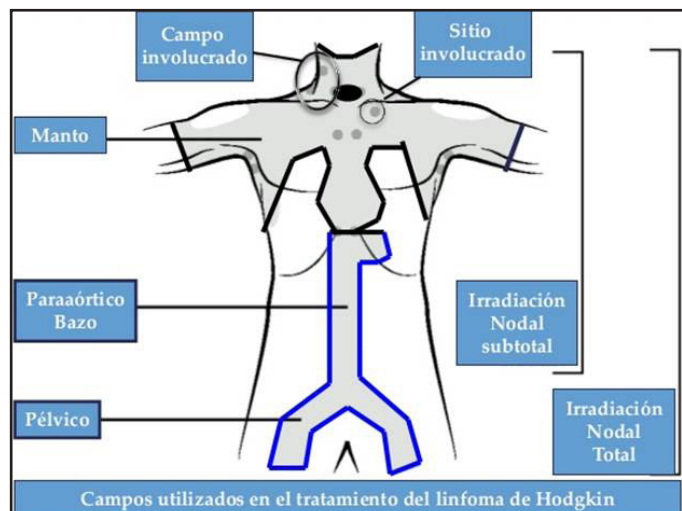


Fig. 6.20 Radioterapia de LH (es.slideshare.net).

2. Quimioterapia:

- ABVD: doxorrubina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.
- MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona.
- BEACOPP: bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, procarbazona, vincristina, prednisona.

3. Inmunoterapia: enfermedad con recaída (fig. 6.21).

- Anti CD30: brentuximab-vedotín.

- Terapia inmunológica: anti PD1: nivolumab, pembrolizumab.
- Trasplante de células madres (alogénicas o autólogas).

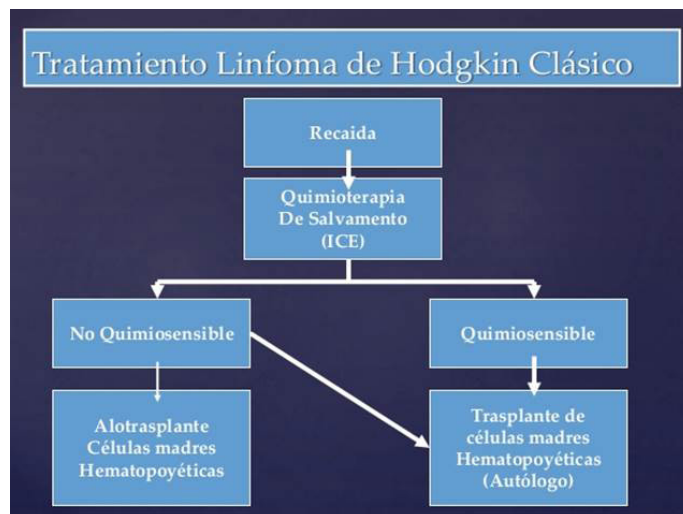


Fig. 6.21 Inmunoterapia de LH clásico (es.slideshare.net).

El tratamiento del LH es exitoso con *tasas de curación superiores al 80% con las terapias de modalidad combinada*. Sin embargo, la toxicidad relacionada con el tratamiento y la morbilidad a largo plazo aún representa desafíos. Además, los resultados en pacientes con *enfermedad recurrente o refractaria* siguen siendo desfavorables en la era de la quimioterapia de dosis alta y el trasplante de células madre. En los últimos años, han surgido muchos agentes terapéuticos nuevos que se dirigen a las características moleculares del LH, incluido el fenotipo aberrante de las células tumorales, las vías oncogénicas desreguladas y el escape inmune. El anticuerpo conjugado BV y los inhibidores del punto de control inmunológico ya han demostrado un gran éxito en pacientes con LH recurrente/refractario.

En estadio avanzado, el LH es altamente curable con quimioterapia combinada, radiación o tratamiento de modalidad combinada. El mismo régimen quimioterapéutico de doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina ha sido el pilar de la terapia en los últimos 30 años. Incluso los pacientes que no se curan con la terapia inicial a menudo pueden recuperarse con combinaciones de quimioterapia alternativas, el nuevo conjugado anticuerpo-fármaco brentuximab, o el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas o alogénicas. Los inhibidores nivolumab y pembrolizumab han demostrado altas tasas de respuesta y remisiones duraderas en pacientes con recidiva/LH refractario.

El LH es una neoplasia altamente curable en etapas tempranas y avanzadas. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la adolescencia o a los veinte años y se espera que vivan décadas más allá de su tratamiento. Por lo tanto, la toxicidad del tratamiento debe equilibrarse con el objetivo de curar. El uso de tomografía por emisión de positrones: terapia dirigida por tomografía computarizada (PET-CT) se ha perfeccionado.

Los pacientes con características favorables pueden ser tratados con terapia menos intensiva por adelantado, incluidos menos ciclos de quimioterapia, dosis más bajas de radiación u omisión de radiación por completo.

Alternativamente, los pacientes de alto riesgo pueden ser asignados a un enfoque inicial más agresivo. El uso moderno de PET-CT interino permite una mayor adaptación del tratamiento según respuesta (figs. 6.22-6.26).

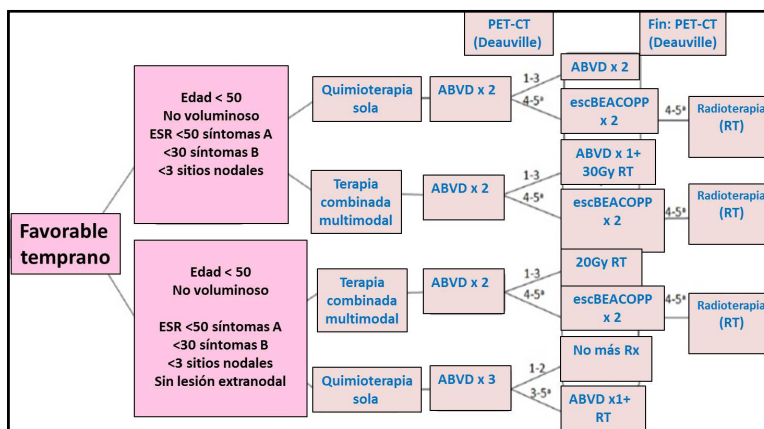


Fig. 6.22 Tratamiento de LH: favorable-temprano (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, considere la transición a un régimen de rescate.
2. Los pacientes con una puntuación de Deauville de 4 a 5 deben someterse a una biopsia y considerar la transición a escBEACOPP escalado si es negativo o un régimen de rescate y un autotrasplante si la biopsia es positiva.
3. Radioterapia (RT): con campos más pequeños, incluida la irradiación del sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.
4. La dosis de radiación varía en función de la respuesta de la PET y de la enfermedad voluminosa frente a la no tumoral.

escBEACOPP: escalado de bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, procarbazona, vincristina, prednisona; ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

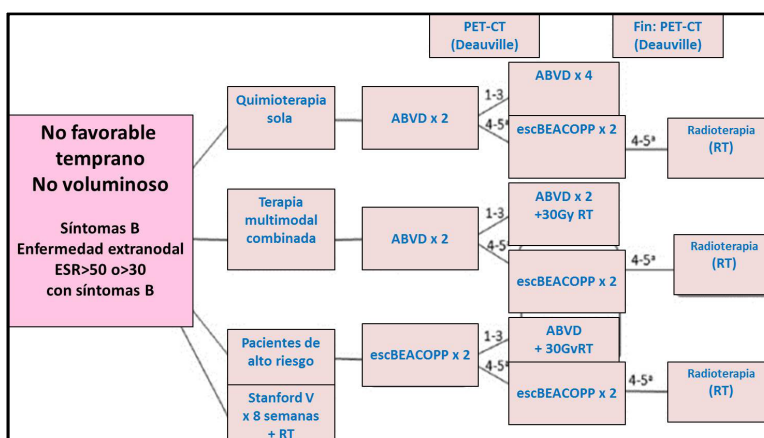


Fig. 6.23 Tratamiento de LH: temprano-desfavorable-no voluminoso (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, considere la transición a un régimen de rescate.
2. Reimagen después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta; si no hay respuesta, considere cambiar a un régimen de rescate.
3. Radioterapia (RT): técnicas de radiación con campos más pequeños, incluida la irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

escBEACOPP: escalado de bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.

PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

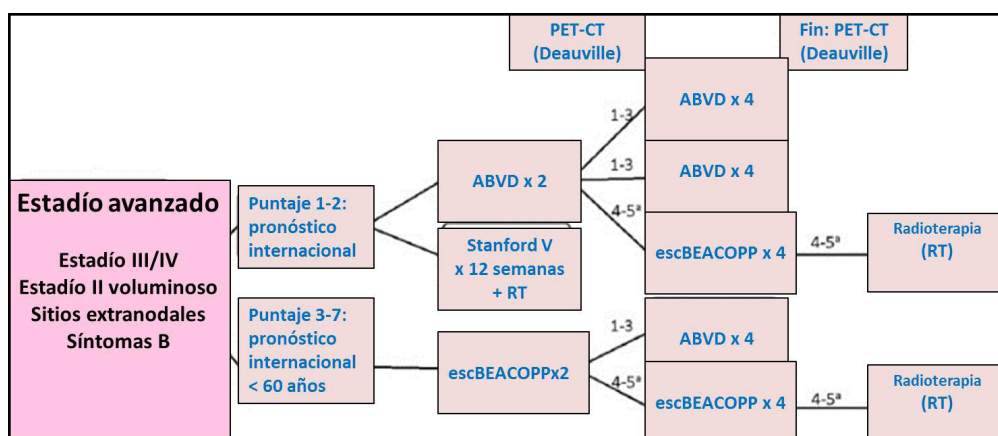


Fig. 6.24 Tratamiento de LH: no favorable-temprano-voluminoso (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, considere la transición a un régimen de rescate.
2. Reimagen después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta; si no hay respuesta, considere cambiar a un régimen de rescate.
3. Radioterapia (RT): campos más pequeños, incluida la irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.
4. Los sitios de enfermedad abominable pueden recibir de 30 a 36 Gy de RT.

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

escBEACOPP: escalado de bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.

PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

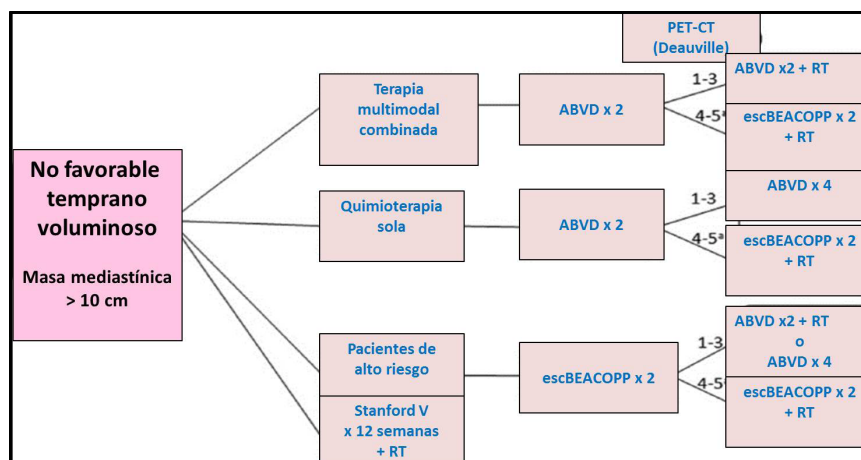


Fig. 6.25 Tratamiento de LH: estadio avanzado (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes con inquietud por la progresión deben someterse a una biopsia. Si la biopsia es positiva, considere la transición a un régimen de rescate.
2. PET-CT provisional después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta. Si no hay respuesta, considere la transición al régimen de rescate.
3. Radioterapia (RT): irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.
4. Radiación en un sitio inicialmente voluminoso o con un puntaje de Deauville de 4 a 5 después de la finalización de la quimioterapia.
5. Considere la posibilidad de omitir la bleomicina para pacientes ancianos, o aquellos con comorbilidades pulmonares, o pacientes con riesgo de toxicidad pulmonar por bleomicina.

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

escBEACOPP: escalado: bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.

PET-CT, tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

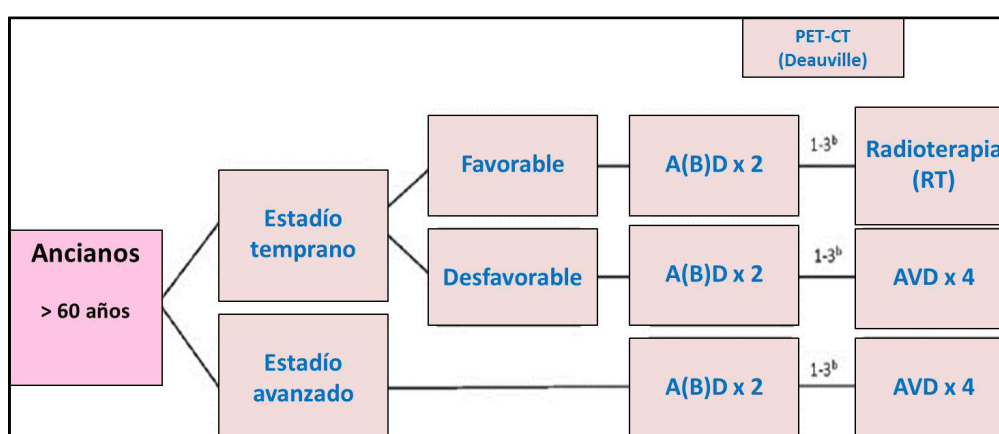


Fig. 6.26 Tratamiento de LH en ancianos (Allen PB, Gordon LI).

1. La bleomicina puede omitirse inicialmente en pacientes con riesgo de toxicidad pulmonar por bleomicina.

2. Vuelva a crear la imagen después de 2 ciclos para evaluar la respuesta. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, considere la transición a un régimen de rescate con seguridad y eficacia en ancianos, como brentuximab vedotin o inhibidores de PD-1.

El uso de BEACOPP generalmente no se recomienda en esta población.

3. RT: se prefieren las técnicas de radiación con campos más pequeños, incluida la irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.
4. Los pacientes que reciben bleomicina inicialmente y logran una RC después de 2 ciclos, pueden omitir la bleomicina de ciclos futuros.

El LH clásico es una neoplasia maligna hematopoyética con una composición celular característica. La masa tumoral está formada por linfocitos infiltrados y otras células de origen hematológico. Sólo unas pocas células neoplásicas se identifican principalmente por el marcador diagnóstico CD30. Mientras que la mayoría de los pacientes con LH en etapa temprana pueden curarse con terapia estándar, las opciones de tratamiento para el LH recidivante o refractario clásico se están tratando con *inmunoterapia*.

Se sugiere un nuevo concepto terapéutico basado en *virus oncolíticos* que destruyen selectivamente el CD30⁺ de las células neoplásicas. Se ha generado material a partir de los virus del sarampión dirigido a CD30 (MV-CD30) y el virus de la estomatitis vesicular (VSV-CD30). Se descubrió que ambos virus son altamente selectivos para las células CD30 positivas como se demuestra por la infección de cocultivos de células diana y no diana, así como a través del bloqueo de la infección por CD30 soluble.

El VSV-CD30 produjo títulos mucho más altos que MV-CD30 y dió como resultado una muerte más rápida y eficiente de líneas celulares derivadas de células neoplásicas cultivadas. Los modelos de tumores de ratón revelaron que su inyección intratumoral o sistémica ralentizaron significativamente el crecimiento tumoral dando como resultado una supervivencia sustancialmente prolongada de ratones y humanos portadores de tumores (fig. 6.27).

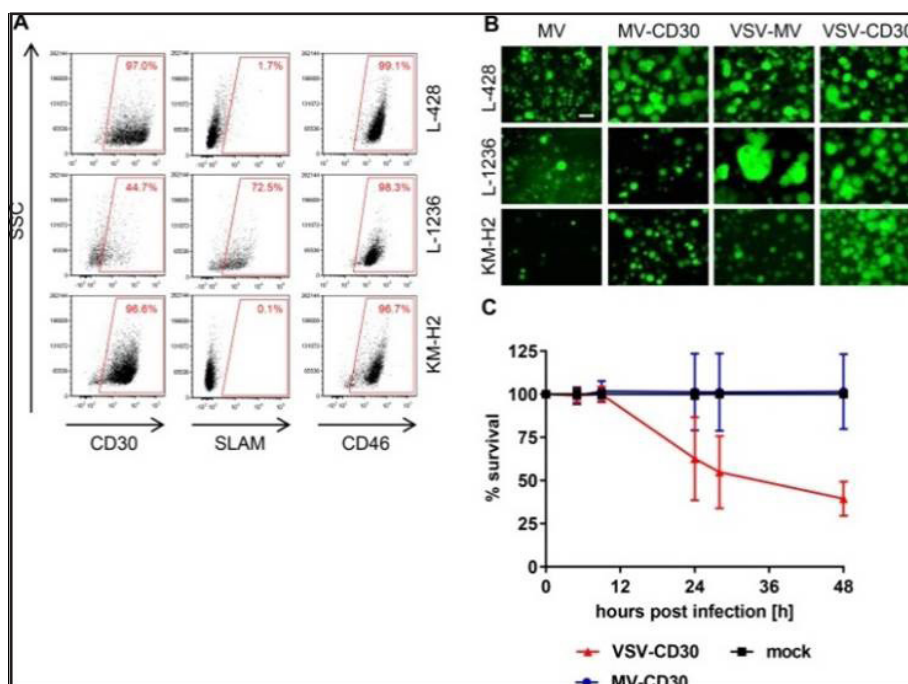


Fig. 6.27 Infección de líneas celulares de LH clásico humano (Hanauer JDS et al.). MV-CD30: virus de la estomatitis vesicular; VSV-CD30: virus de la estomatitis vesicular.

Durante mucho tiempo el diagnóstico de LH se basó exclusivamente en la detección de células de Reed-Sternberg y el reconocimiento de los antecedentes morfológicos característicos. Los biomarcadores inmunológicos, genéticos moleculares y virológicos han proporcionado una contribución objetiva al diagnóstico y una base científica para una clasificación moderna del LH.

Las investigaciones recientes han aclarado la naturaleza del LH no clásico nodular de predominio linfocítico y su vínculo con los linfomas de células B grandes de histiocitos y células T, así como su relación con el subconjunto rico en linfocitos del LH clásico.

Los estudios de virología molecular evaluaron el papel del VEB en la patogénesis de una fracción de LH clásico de la población general y en casi todos los casos de LH clásico se presenta en personas infectadas por el VIH.

Los hallazgos inmunológicos y genéticos corroboraron la existencia de linfomas de zona gris en los bordes del LH clásico. Esto ha proporcionado información adicional para abordar exitosamente el tratamiento de los pacientes afectados por LH.

Los avances en la comprensión de la patogenia molecular del linfoma nos han permitido definir claramente la entidad de la enfermedad. Además, se determinaron las células de origen en el linfoma difuso de células B grandes. Se demostró que Ibrutinib o lenalidomida son más efectivos en el tipo de células B activadas (ABC) que en las CGB.

Referencias.

- Allen PB, Gordon LI. Terapia de primera línea para el linfoma de Hodgkin clásico por etapa y factores pronósticos. Clin Med Insights Oncol 11:1179554917731072.
- Ansell SM. Linfoma de Hodgkin: actualización de 2016 sobre diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento. Am J Hematol 91(4):434-442, 2016.
- Ansell SM. Linfoma de Hodgkin: actualización de 2018 sobre diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento. Am J Hematol 93 (5):704-715, 2018.
- Bair SM y col. Inmunoterapia para el tratamiento del linfoma de Hodgkin: un paradigma evolutivo. Clin Lymphoma Myeloma Leuk doi: 10.1016/j.clml.2018.03.012, 2018.
- Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, et al. Presentación clínica y resultado en la enfermedad de Hodgkin con predominio de linfocitos. J Clin Oncol 15(9):3060-6, 1997.
- Carbone A, Gloghini A. Cómo los biomarcadores inmunológicos y genéticos afectan la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento del linfoma de Hodgkin: un enorme potencial que aún debe ser explotado. Int J Biol Markers doi: 10.5301/ijbm.5000312, 2017.
- Cuceu C et al. Inestabilidad cromosómica en el linfoma de Hodgkin: una revisión en profundidad y perspectivas. Cancer (Basilea) 10(4), 2018.
- Eichenauer DA et al. ESMO Guidelines Working Group. Linfoma de Hodgkin: Guías de Pr: iii70-5, 2014.
- Kaseb H, Babiker HM. Cáncer, linfoma, Hodgkin. StatPearls [Internet], 2018.

- Federico M et al. Intergroup HD01 Trial. Terapia de dosis alta y autotrasplante de células madre versus terapia convencional para pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado que responden a la terapia de primera línea. *J Clin Oncol* 21(12):2320-5, 2003.
- Goel A, Fan W, Patel AA, Devabhaktuni M, Grossbard ML. Linfoma de Hodgkin tipo nodular linfocítico: biología, diagnóstico y tratamiento. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 14 (4):261-70, 2014.
- Hanauer JDS et al. Virus oncolíticos dirigidos a CD30 como nuevo enfoque terapéutico contra el linfoma de Hodgkin clásico. *Oncotarget*, 9 (16):12971-12981, 2018.
- Harris NL: linfomas de Hodgkin: clasificación, diagnóstico y clasificación. *Semin Hematol* 36(3):220-232, 1999.
- Huang R, Zhang X , Sophia S, Min Z, Liu X. Las características clínico-patológicas y los valores de predicción de HDAC1, HDAC2, HDAC3 y HDAC11 en el linfoma de Hodgkin clásico. *Diag Pathol* 29 (4):364-370, 2018.
- Izutsu K. Linfoma maligno: fisiopatología y terapia actual. *Rinsho Ketsueki* 58(5):480-486, 2017.
- Klimm B, Franklin J, Stein H, et al.: linfoma de Hodgkin clásico con depleción de linfocitos: un análisis exhaustivo del grupo de estudio alemán Hodgkin. *J Clin Oncol* 29(29):3914-20, 2011.
- Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Revista Latinoamericana* 47(1):35-45, 2009.
- Lozano JA. <http://www.elsevier.es>, day 02/04/2018.
- Mottok A, Steidl C. Biología del linfoma de Hodgkin clásico: implicancias para el pronóstico y nuevas terapias. *Blood* 09-772632, 2017.
- Nogová L, Reineke T, Brilliant C, et al. Linfoma de Hodgkin clásico y predominio de linfocitos: un análisis exhaustivo del grupo de estudio alemán Hodgkin. *J Clin Oncol* 26(3): 434-439, 2008.
- Rodríguez S, Roussel M, Tarte K, Amé-Thomas P. Impacto de la infección viral crónica en la respuesta inmune humoral dependiente de células T. *Front Immunol* 8:1434, 2017.
- Shanbhag S, Ambinder RF. Linfoma de Hodgkin: una revisión y actualización sobre el progreso reciente. *CA Cancer J Clin* 68:116-132, 2018.
- von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, y col.: enfermedad de Hodgkin clásica. Impacto clínico del inmunofenotipo. *Am J Pathol* 151(4):1123-30, 1997.
- Yasunaga JI, Matsuoka M. La espiral oncogénica por patógenos infecciosos: la cooperación de múltiples factores en el desarrollo del cáncer. *Cancer Sci* 109(1):24-32, 2018.
- Yu Y. Clasificación molecular y terapia de precisión del cáncer: inhibidores del punto de control inmune. *Front Med* Doi: 10.1007/s11684-017-0581-0.

CAPÍTULO 7

Linfomas no Hodgkin

7.1 Linfomas no Hodgkin: generalidades.

Los **linfomas no Hodgkin (LNH)** constituyen un grupo heterogéneo de *neoplasias malignas clonales del tejido linfoide extramedular* con diferentes patrones de comportamiento y de respuesta al tratamiento. El 80% resulta de la proliferación es de *células B* y sólo el 15% responde a *células T y NK (natural killer)*. Pueden ser indolentes o agresivos.

a. Frecuencia: cinco veces más frecuentes que el linfoma Hodgkin (LH).

b. Edad: más común en varones de 50 años.

c. Expansión: se diseminan a sitios adyacentes, a distancia por vía linfática y al final por vía sanguínea.

d. Factores de riesgo:

- **Genéticos:** ataxia telangiectásica, inmunodeficiencias, Klinefelter, etc.
- **Químicos-medicamentos:** dioxina, quimioterapia previa, fenitoína, etc.
- **Radiaciones.**
- **Bacterias:** *Helicobacter pylori*: MALT gástrico.
- **Autoinmunes:** tiroiditis Hashimoto, Sjogren, artritis reumatoidea, lupus.
- **Inmunosupresión:** SIDA, post-trasplante.
- **Virus:** Epstein-Barr (VEB): Burkitt, LH; virus inmunodeficiencia humana (VIH): linfoma difuso de células grandes y Burkitt; HCV: linfoma linfoplasmocítico; herpes humano 8: linfoma primario de cavidades.

Epstein, Barr y Achong (1964) publicaron un informe que describe su descubrimiento de *partículas virales en linfoblastos aislados de un paciente con linfoma de Burkitt*. El **virus de Epstein-Barr (VEB)** fue el primer virus del cáncer humano que se describió, y su descubrimiento allanó el camino para nuevas investigaciones sobre el potencial oncogénico de los virus. Los

linfomas son quizás el tipo de cáncer que está más asociado con los virus oncogénicos: infección con VEB, virus linfotrópico humano 1 (VLTH-1), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sarcoma de Kaposi (herpesvirus humano 8) y hepatitis (virus C). Los linfomas también han jugado un papel importante en la historia de los oncovirus.

El VEB está relacionado con una gama amplia de lesiones linfoproliferativas y linfomas malignos de origen B, T y NK. Algunos ocurren como accidentes raros de la persistencia del virus en el sistema linfoide B, mientras que otros surgen como resultado de la entrada de virus en las células diana. La patogénesis de los linfomas asociados al VEB implica una interacción compleja entre patrones de expresión genética viral y cambios genéticos celulares. El VEB es un virus ubicuo que infecta a la mayoría de la población humana. La infección por VEB está asociada a múltiples cánceres humanos: linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, un subgrupo de carcinomas gástricos y casi todos los carcinomas nasofaríngeos indiferenciados. La investigación ha demostrado que el VEB desencadena una respuesta de daño (RD) al ADN durante la infección primaria y la reactivación lítica. Las proteínas víricas codificadas por VEB se hallan implicadas en la desregulación de las vías de señalización. Hay una relación entre la infección VEB y los transductores, incluyendo **ATM** (ataxia telangiectasia mutada), **ATR** (ATM y relacionada con Rad3) y **ADN-PK** (proteína quinasa dependiente de ADN) (**fig. 7.1**).

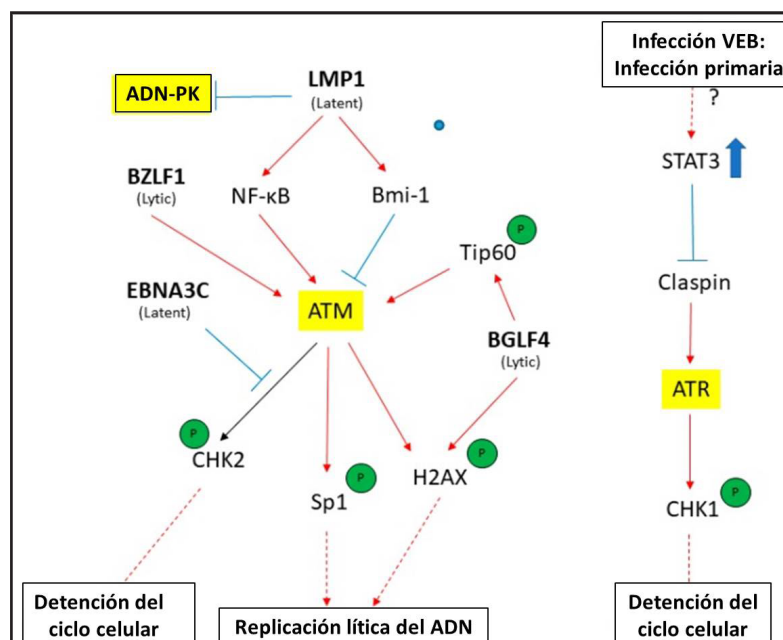


Fig. 7.1 Infección por VEB (Hau PM, Tsao SW, 2017).

Los genes latentes y líticos del VEB desregulan los transductores de la respuesta al daño del ADN en células infectadas con VEB. Se muestran las rutas de señalización y los componentes virales (en negrita) que activan (rojo) o suprimen (azul) los transductores. La barra en T indica efecto de inhibición. La flecha roja indica la activación de las proteínas. La flecha azul muestra el aumento en la activación de STAT3.

ATM: ataxia telangiectasia mutada, ATR (ATM relacionada con Rad3) y DNA-PK: proteína quinasa dependiente de ADN.

Los órganos linfoides secundarios son estructuras que aseguran el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa contra microorganismos y virus. Los *centros germinales (CG)* son los sitios especializados en los que se diferencian las células B que conducen a la liberación de células secretoras de inmunoglobulinas (Igs). La diferenciación de las células B lleva a: *proliferación, hipermutaciones somáticas en genes variables de Ig, selección basada en la afinidad, y recombinación de cambio de clase de Ig*. Todos estos pasos requieren interacciones con el CD4 de *células T auxiliares* del linaje auxiliar folicular. Los patógenos pueden alterar la respuesta inmune adaptativa clásica. Los virus podrían actuar de modo directo sobre las células B del CG, ya sea a través de la infección de células B o por el desarrollo de neoplasias B. También hay un impacto indirecto de los virus en la respuesta de las células B, a través de la infección de las células T del CG y estroma, lo que lleva a la modulación de la respuesta inmune.

Las *células B vírgenes* patrullan dentro del área B para encontrar antígenos específicos y se activan a través de su receptor. Luego, las *células B comprometidas* migran al borde T-B y se encuentran con las *células precursoras foliculares pre-T (pre-Tfh)*, que son CD4⁺. Las células T se han activado previamente por los antígenos procesados por las *células dendríticas (CD)*. Esta interacción afín entre las células pre-Tfh y las células B comprometidas implica el reconocimiento de antígenos presentados a las células pre-Tfh. Después de esta interacción, ambos tipos de células regulan negativamente **EBI2** y **CCR7** y aumentan la expresión de **BCL-6**. Se produce la maduración de células B y pre-Tfh en *centroblastos* y en *células foliculares auxiliares (CGTfh)*. Los centroblastos, que muestran la expresión de **CXCR4**, se localizan en estrecho contacto con las *células reticulares* que expresan **CXCL12** en la zona oscura del centro germinal (CG), proliferan y experimentan hipermutaciones somáticas. Este último proceso da como resultado la generación de *centrocitos* con afinidad variable por el antígeno. Se produce una etapa de selección impulsada por las *células dendríticas foliculares (CDF)*, para elegir centrocitos con receptor de alta afinidad. Los centrocitos son células no proliferativas propensas a morir a menos que sean rescatadas por las *células CGTfh*. Esta interacción implica la presentación por centrocitos de Ag procesado en CMH-II a receptores de células T. Además, los centrocitos interactúan con las células CGTfh a través de moléculas coestimuladoras (CD86/C28, PD-L1/PD-1, CD40/CD40L y ligandos ICOS-L/ICOS). Esta interacción da como resultado la activación de las células B de las vías de supervivencia y hace que los centrocitos experimenten recombinación de cambio de clase de Ig. Después de eso, las células B dejan los folículos y se diferencian en *células memoria B circulantes o células plasmáticas de larga vida* que secretan anticuerpos de alta afinidad (IgG, IgA, IgE). Las células CGTfh también salen y se vuelven *células circulantes Tfh*. Un mecanismo involucrado en el control de la respuesta humoral está relacionado con la acción inhibidora de células especializadas denominadas *células T reguladoras foliculares (Tfr)* que representan uno de los mecanismos que controlan la respuesta del CG (fig. 7.2).

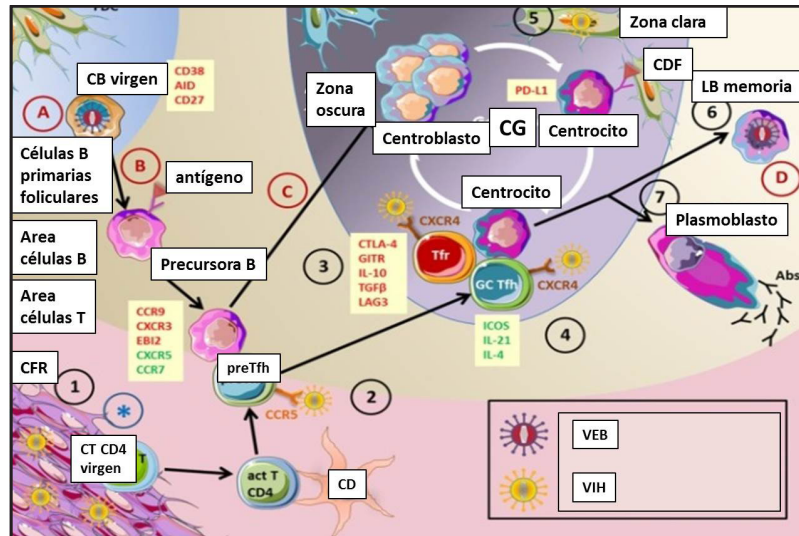


Fig. 7.3 Impacto de los virus en la reacción del CG (Rodríguez S. y col. 2017).

CDF: célula dendrítica folicular; CDF: célula fibroblástica reticular; preTfh: células precursoras foliculares pre-T; CG: centro germinal; CD: célula dendrítica; Abs: anticuerpos; VEB: virus Epstein Barr; VIH: virus inmunodeficiencia humana.

7.2 Diagnóstico histopatológico.

A. Bajo grado: *Linfomas poco agresivos:*

Fenotipo B.

- Linfocítico de células pequeñas, plasmocítico y centrocítico.
- Linfoplasmocítico.
- Folicular a predominio de células pequeñas.
- Folicular mixto (células pequeñas y grandes).
- Linfomas MALT (tejidos linfáticos asociados a mucosas).

Fenotipo T.

- Micosis fungoides/síndrome de Sézary que son más lentos, pero incurables.

B. Alto grado: linfomas agresivos:

Fenotipo B.

- Folicular a predominio de células grandes.
- De células del manto.
- Linfomas centroblástico, inmunoblástico, linfoblástico, Burkitt.
- Difuso de células grandes.

Fenotipo T.

- Linfomas T periféricos: leucemia/linfoma T del adulto, anaplásico Ki-1 (CD30+) (75% de los casos), linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, linfoepiteliode, otros. Resultan más agresivos, pero es posible su curación a largo plazo.

C. Linfomas muy agresivos:

Fenotipo B.

- Difuso de células pequeñas no hendidas (Burkitt y no Burkitt).
- Linfoblástico (5% de casos).

Fenotipo T.

- Linfoblástico (95% de casos).

La **figura 7.4** presenta los tipos celulares que pueden hallarse en los LNH.

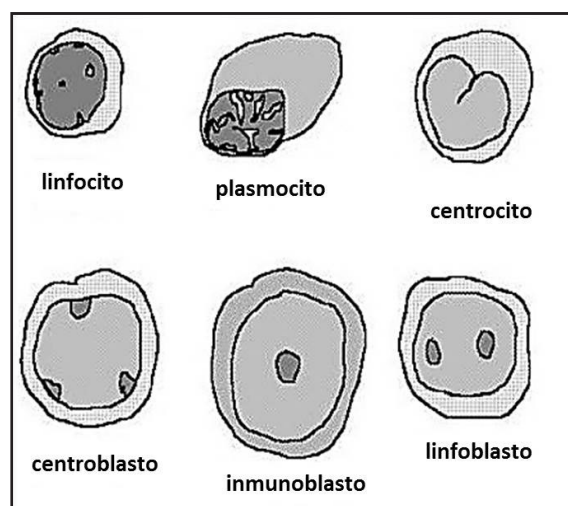


Fig. 7.4 Tipos celulares a detectar en LNH (es.slideshare.net).

La **figura 7.5** muestra el tipo de crecimiento y frecuencia (%) de los LNH.

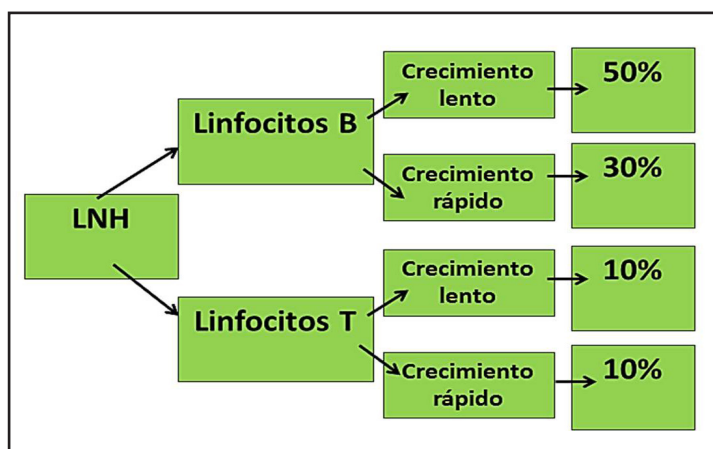


Fig. 7.5 Crecimiento y frecuencia de los LNH (es.slideshare.net).

7.3 Pronóstico: índice internacional de factores pronóstico para LNH (cuadro 7.1)

- a. **Enfermo:** edad avanzada, enfermedades asociadas (ej: SIDA), síntomas generales B, mal estado general.
- b. **Linfoma:** histología, número de territorios ganglionares afectados, volumen del tumor (> 10 cm), sitios extraganglionares afectados.
- c. **Laboratorio:** VSG >, anemia, HIV, alteraciones cromosómicas, etc.
- d. **Tratamiento:** respuesta lenta, fracaso terapéutico.

Categoría del riesgo	Número de factores	Sobrevida 5 años (%)
Bajo	0-1	73
Intermedio bajo	2	50
Intermedio alto	3	43
Alto	4-5	26

Cuadro 7.1 Factores pronósticos (0 a 5).

- **Estadificación:** debe ser precisa y reproducible ya que es crucial para el tratamiento de los linfomas malignos. La etapa de la enfermedad influye en las decisiones de tratamiento de manera más significativa que cualquier otra información clínica, y contribuye con una importante información pronóstica. La introducción de PET/CT (ver radioterapia) para el linfoma ha llevado a cambios sustanciales, así como a una práctica racional de la estadificación.
- I. Grupo ganglionar de una región a nivel supradiafragmático.
- II. Grupos ganglionares de varias regiones supradiafragmáticas.
- III. Grupos ganglionares de varias regiones supra e infradiafragmáticas.
- IV. Toma sitios extraganglionares.

Linfomas no Hodgkin (LNH)

7.4 Linfoma *in situ*.

Representa la forma más temprana de progresión maligna y se caracteriza por la *localización limitada al compartimiento correspondiente de la célula de origen*. Debido a la naturaleza circulante de los linfocitos, la neoplasia linfoide *in situ* puede ser difícil de identificar, y el compartimiento al que está restringido puede ser más fisiológico que anatómico. La clasificación de las neoplasias linfoides (OMS 2016) reconoce dos entidades *in situ*: **neoplasia folicular *in situ*** y **neoplasia *in situ* de células del manto**.

Neoplasias de precursores:

7.5 Linfoma linfoblástico agudo (5%).

Neoplasia maligna ganglionar de células precursoras inmaduras B o T (linfoblastos). Aparece en niños o adultos jóvenes. El 80% se presenta en la forma de **leucémica linfoblástica aguda**

y el resto aparece con afectación de los ganglios linfáticos, los huesos y la piel. Los linfomas linfoblásticos T se registran en adolescentes, aunque también se han descrito casos en personas ancianas y se presenta con frecuencia en forma de leucemia aguda. La presencia de una masa mediastínica de crecimiento rápido es también frecuente, así como la afectación del sistema nervioso central, el derrame pleural, la infiltración testicular y las adenopatías periféricas. Con las nuevas terapias se han descrito largas supervivencias de hasta el 75% en niños y hasta el 60% en adultos.

Inmunofenotipos: enzima deoxinucleotidil transferasa terminal (Tdt)+ (95% de los prelinfoblastos); CD7+, CD3e+, CD43+, CD1a+/-.

Manifestaciones clínicas: los pacientes presentan distres respiratorio. Toma la región supradiafragmática y compromete ganglios axilares, supraclaviculares y cervicales.

Histopatología: presenta *infiltrado difuso de células precursoras T* en el 90% de los casos. Las células presentan escaso citoplasma y núcleos blásticos. En un 10% de los pacientes con linfoma linfoblástico las células neoplásicas pertenecen a la estirpe B. No afecta la médula ósea (**fig. 7.6**).

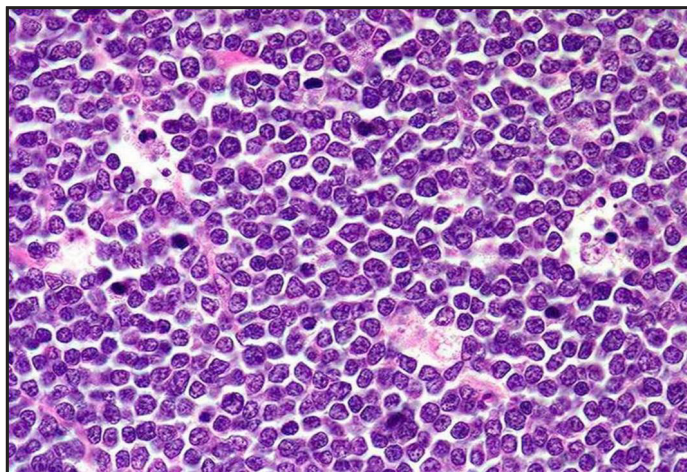


Fig. 7.6 Linfoma linfoblástico agudo (es.slideshare.net).

7.6 Leucemia linfoblástica aguda (5%).

Proliferación leucémica de linfoblastos B ó T. Constituye el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. En adultos predomina en hombres y suele tomar tino. Se producen demasiados linfocitos inmaduros en la médula ósea.

Existen factores de riesgo: alteraciones cromosómicas, radiaciones, sustancias químicas (benceno, sustancias alquilantes, nitrosoureas o cloranfenicol), virosis (retrovirus).

Inmunofenotipos:

Tdt+ (95% de prelinfoblastos).

Células B: CD10+, CD19+, CD22+, Tdt-.

Células T: CD3+, CD7+, CD5+, CD2+, Tdt+.

Manifestaciones clínicas: fiebre, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías como expresión de enfermedad extramedular, dolores óseos, cansancio (anemia), fiebre (infecciones), hemorragias (trombocitopenia), cefaleas y vómitos (diseminación meníngea).

Frotis de médula ósea: presenta *linfoblastos de linaje B* con núcleos grandes, cromatina homogénea y citoplasma escaso (**fig. 7.7**).

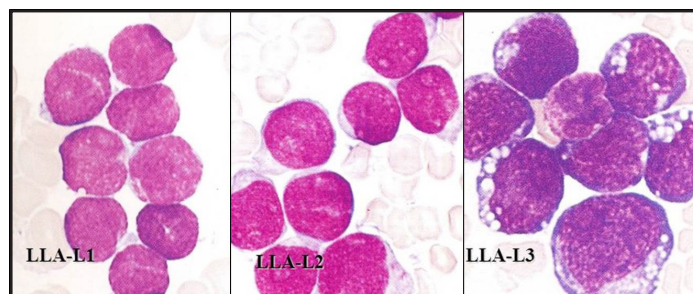


Fig. 7.7 Leucemia linfoblástica aguda (LLA) (kritelwolleyalongo).

Neoplasias de células B periféricas (maduras).

7.7 Linfoma linfocítico de células pequeñas (4%).

Es un *LNH de células B* que se localiza en los ganglios linfáticos. Aparece en pacientes con promedio de 60 años y predominio en varones 2:1. Es el linfoma más común en adultos del mundo occidental.

Inmunofenotipos: CD20+, CD5+, CD43+, CD19+, CD23+, p27+, IgD+, CD10-, ciclina D1-, BCL6.

Manifestaciones clínicas: presenta linfadenopatías.

Histopatología: se observa *infiltrado de linfocitos pequeños* (6-12µm), con núcleos redondeados o irregulares, cromatina densa, citoplasma claro y *prolinfocitos* que forman aglomerados llamados *centros de proliferación* que son patognomónicos. (**fig. 7.8**).

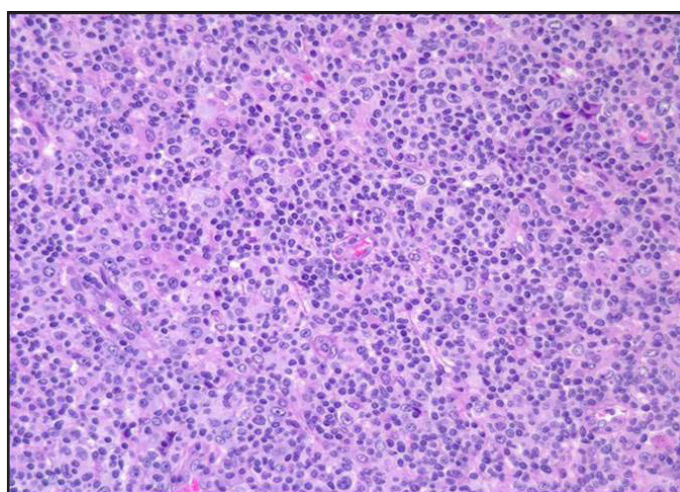


Fig. 7.8 Linfoma linfocítico de células pequeñas (slideplayer).

7.8 Leucemia linfocítica crónica (LLC) (20%).

La LLC es un *cáncer de la sangre en el que la médula ósea produce demasiados LB*. Cursa con **gran linfocitosis** (más de 4.000 linfocitos/mm³), hipogammaglobulinemia y propensión a infecciones. Puede afectar bazo e hígado. Comparte fenotipo y genotipo con el linfoma linfocítico.

Inmunofenotipos: CD19+, CD20+ (LB) y CD5+ (LT y pequeño grupo LB), IgM (cadenas pesadas μ) y cadenas ligeras (kappa o lambda).

Manifestaciones clínicas: pacientes de más de 50 años, masculino 2:1. Registran hipogammaglobulinemia que los hace susceptibles a las infecciones. Se presenta cansancio, pérdida de peso y anorexia. Pueden desarrollar anticuerpos (Ac) anti-hematíes (anemia hemolítica) o anti-plaquetarios (trombocitopenia).

Frotis de médula ósea: presenta *numerosos linfocitos con grandes núcleos basófilos con formas difuminadas* (fig. 7.9).

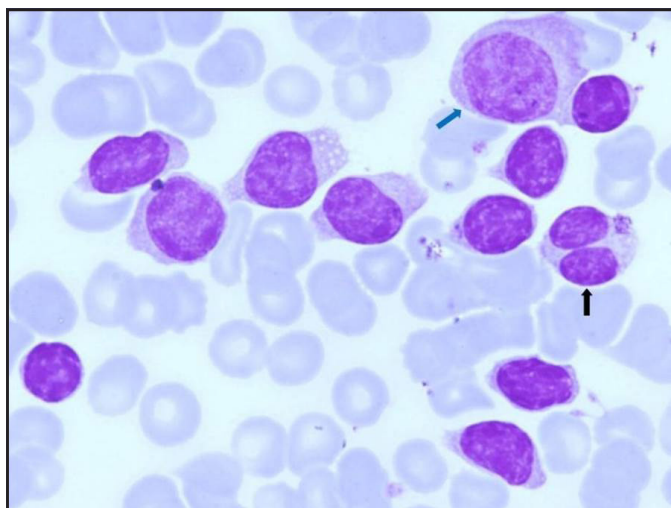


Fig. 7.9 Leucemia linfocítica crónica (Atlas de Gech).

7.9 Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström) (1%).

Es una *neoplasia de células B* que aparece en adultos de edad avanzada (60-80 años) que se asocia a una *sobreproducción de IgM monoclonal*. Es una enfermedad progresiva e incurable con una sobrevida de unos 4 años.

Tradicionalmente se definía la macroglobulinemia de Waldenström como el conjunto de síntomas y signos derivados de la proliferación monoclonal de LB en médula ósea y órganos linfoides con capacidad para producir grandes cantidades de IgM de tipo monoclonal.

Según OMS debería considerarse: a) *Linfoma linfoplasmocítico con macroglobulinemia de Waldenström* dentro de los linfomas linfoplasmocíticos, y b) *Macroglobulinemia de Waldenström (inmunocitoma)* encuadrada en las enfermedades inmunosecretoras.

Inmunofenotipos: CD20++, CD23+, CD45+, CD27+, CD19++, CD56-, CD10-, IgS: **IgM+**, IgD+.

Las células plasmáticas en el linfoma fueron significativamente más propensas a expresar CD19, CD45 y la Ig de superficie y menos propensas a expresar CD56 como en los casos de mieloma.

Manifestaciones clínicas: puede permanecer asintomático durante años. El motivo de consulta más frecuente es astenia progresiva (anemia), seguido de síntomas B, manifestaciones por hiperviscosidad y linfadenopatía.

Histopatología: muestra *infiltrado difuso de linfocitos, linfocitos plasmocitoides y una diferenciación parcial a células plasmáticas (fig. 7.10)* que secretan IgM monoclonal que se diagnostica como *macroglobulinemia de Waldenström*. A veces hay hiperplasia reactiva de mastocitos.

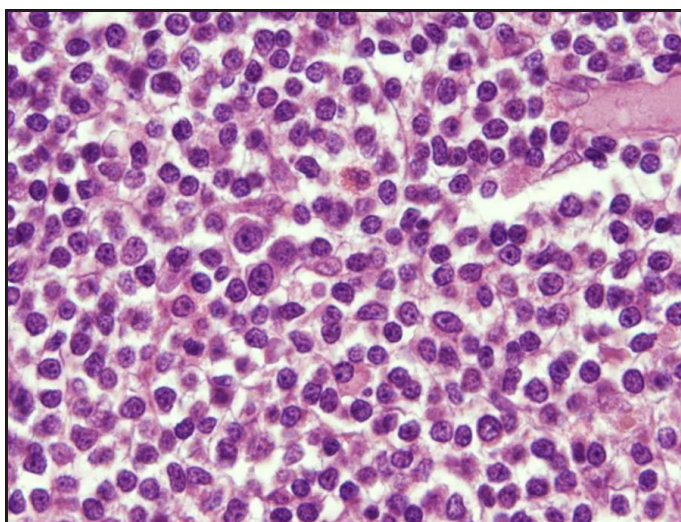


Fig. 7.10 Linfoma linfoplasmocítico (Atlas de Gech).

7.10 Mieloma múltiple (1%).

Es una *gammopatía monoclonal* con múltiples masas tumorales formadas por *neoplasias de células plasmáticas con afectación politópica del esqueleto, ganglios y piel*. Presenta lesiones osteolíticas múltiples en cualquier hueso: columna (66%), costillas (44%), cráneo (31%), pelvis (28%), fémur (24%), clavícula (10%), escápula (10%).

Inmunofenotipos: plasmocitos de médula ósea: CD38+ y CD138+, CD19-, CD20-, CD117-.

Manifestaciones clínicas: dolores óseos, fracturas patológicas, hipercalcemia por reabsorción ósea, confusión mental, debilidad, poliuria. *Proteinuria de Bence Jones* con lesiones renales. Amilodosis por producción excesiva de cadenas ligeras de Ig. Infecciones. Anemia normocrómica, leucopenia y trombocitopenia. Rx: defectos en sacabocados o “imagen en pompa de jabón”.

Aspirado de médula ósea: las células de la médula ósea están reemplazadas por *plasmoblastos y plasmocitos, células multinucleadas, células en llama, células de Mott* con gotas citoplasmáticas azules y *células con inclusiones:* fibrillas, bastoncillos cristalinos, cuerpos de Russell, equivalentes intranucleares y cuerpos de Dutcher (fig. 7.11).

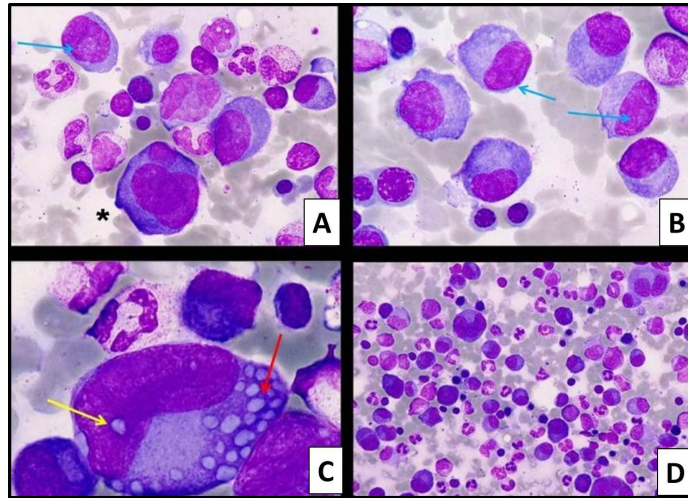


Fig. 7.11 Aspirado de médula ósea en mieloma (Atlas de Gech).

Plasmocitos de diferente tamaño con núcleos excéntricos. Algunas células son bi-trinucleadas. A-B: plasmocitos (flechas azules). C: cuerpos de Russell (flechas rojas). Cuerpos de Dutcher (flechas amarillas).

7.11 Plasmocitoma (3%).

Es una *proliferación focalizada de plasmocitos*.

Inmunofenotipos: CD19+, CD20+, CD5+, CD23-, IgS+ (IgM, IgD), ciclina D1+.

Manifestaciones clínicas: presenta adenopatías generalizadas. Afecta la médula ósea, hígado y bazo en el 50% de los casos. Cursa con linfocitosis.

Histopatología: aparece una *proliferación aislada de células plasmáticas* que secretan una sola inmunoglobulina o sus fragmentos (**fig. 7.12**).

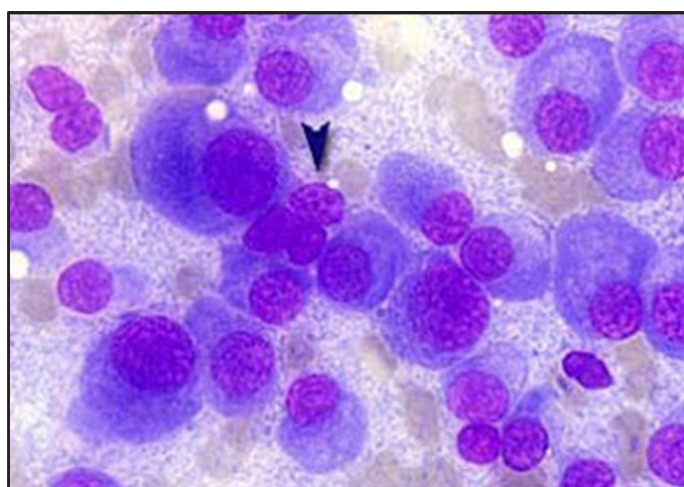


Fig. 7.12 Plasmocitoma (fcarreras.org).

7.12 Linfoma de células del manto (5-10%).

El *linfoma de células del manto* es el resultado de una *transformación maligna de un LB en el borde exterior del folículo de un ganglio linfático: la zona del manto*. El LB transformado se multiplica en forma descontrolada, lo que da como resultado linfadenopatías. Otras localizaciones pueden incluir bazo, médula ósea, sangre, amígdalas, adenoides, hígado, tubo gastrointestinal, aparato respiratorio, sistema nervioso. Predomina en sexo masculino de 40-60 años.

Inmunofenotipos: CD5+, CD43+, CD20+, CD3+, ciclina D1+, CD5+, IgD+, IgM+, BCL2+, CD23-, CD10-.

Manifestaciones clínicas: presentan inapetencia, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, náuseas o vómitos, dolor abdominal, fatiga (anemia), hemorragias (trombocitopenia) o pueden estar libres de síntomas. Hay linfadenopatías indoloras.

Histopatología: presenta una *proliferación neoplásica de células linfoides similares a las células del manto* (monomorfas de tamaño intermedio, con núcleo irregular o hendido) que rodean un *centro germinal atrófico*. Puede presentar un patrón de crecimiento difuso (lo más frecuente), nodular, mixto o bien un crecimiento limitado a la zona del manto folicular (en este último caso indica mejor pronóstico, con un curso clínico indolente) (**fig. 7.13**).

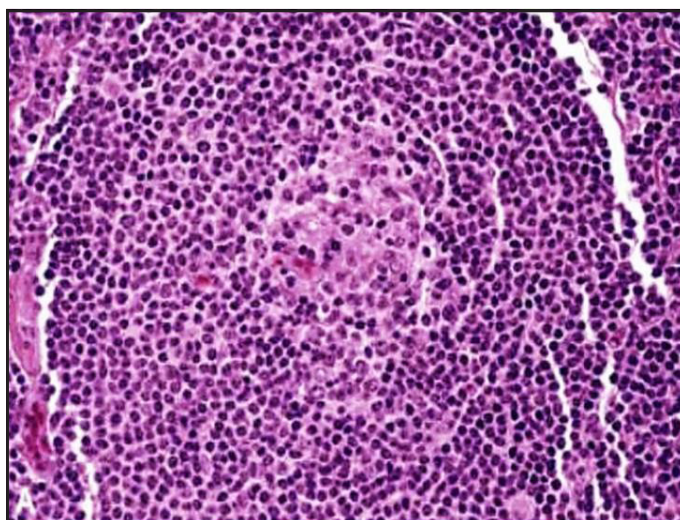


Fig. 7.13 Linfoma de células del manto (slideshare).

7.13 Linfoma folicular (20-30%).

Proliferación neoplásica de centroblastos/centrocitos foliculares. La OMS recomienda la subdivisión del linfoma folicular en 3 grados en función del número promedio de centroblastos por campo de alta potencia en los folículos neoplásicos, pero no reconoce una forma de caracterizada por un predominio de grandes células hendidas (centrocitos) sin suficientes centroblastos para cumplir con los criterios de la OMS. Es la forma más frecuente de LNH (45% de los linfomas de adultos). Aparece en la mediana edad. Masculino-femenino 1:1. Sobrevida media: 7-9 años. Un 30-50% de los casos sufren transformación maligna en linfoma difuso de células B. La transformación a leucemia/linfoma linfoblástico es rara.

Inmunofenotipos: CD19+, CD20++, CD10+ (CALLA), ciclinaD1-, CD5-, BCL2+, BCL6+, IgS+.

Manifestaciones clínicas: linfadenopatías generalizadas indoloras. Tiene un curso indolente con altibajos. Las remisiones prolongadas a menudo se logran tanto en primera línea como en situaciones recurrentes. Sin embargo, un subconjunto de pacientes tiene un curso más agresivo.

Deben considerarse:

- Los factores previos al tratamiento, desde las características clínicas basales y las pruebas de imagen hasta el grado histológico, el microambiente y las anomalías genómicas.
- Los factores posteriores al tratamiento: respuesta medida mediante pruebas de imagen como con una mínima enfermedad residual.
- Factores en la recaída y duración de la respuesta.
- Factores pronósticos en la transformación histológica.

Histopatología: *presenta proliferación de LB de los centros germinales:* **a. Centrocitos:** pequeños, núcleos hendidos, citoplasma claro. **b. Centroblastos:** grandes con cromatina laxa y varios nucléolos. Toma ganglios linfáticos con patrón nodular o difuso (**fig. 7.14**).

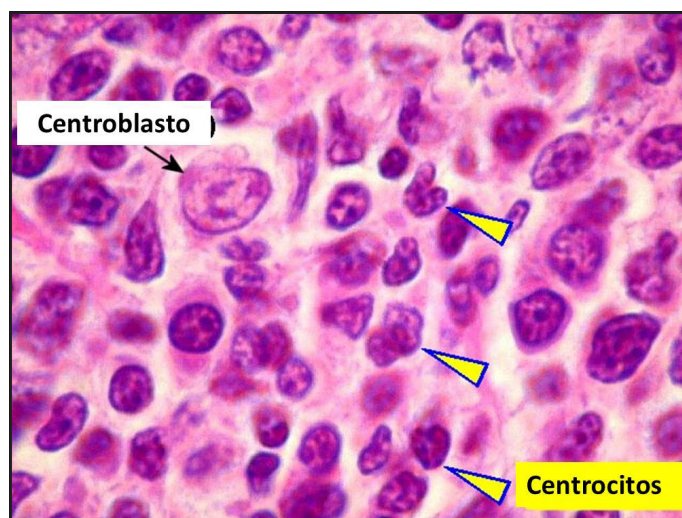


Fig. 7.14 Linfoma folicular (anatpatUNICAMT).

7.14 Linfoma centrocítico:

Sus características incluyen un patrón de crecimiento folicular con folículos pálidos a bajo aumento y fibrosis folicular y/o interfolicular frecuente. Las células son grandes, hendidas y con cromatina moderadamente gruesa a fina, nucléolos ausentes y cantidades pequeñas a moderadas de citoplasma pálido. El diámetro nuclear medio de las células escindidas grandes es de 10,1 μ , aprox. el doble de los linfocitos pequeños y similar a los centroblastos.

Las características clínicas de estos pacientes fueron similares a las de otros tipos de FL, y la supervivencia fue excelente con quimioterapia basada en antraciclina más rituximab.

Inmunofenotipos: BCL2+ (84%), BCL6+ (100%), CD10+ (88%), Ki67+ (81%).

7.15 Linfoma difuso de células B grandes (30%).

Es una *proliferación neoplásica de LB grandes atípicos*. Es un tumor agresivo que aparece en la sexta década de vida, pero el rango de edad es amplio y pueden aparecer en niños. Constituye un 60-70% de neoplasias linfoides agresivas. Tiene leve predominio masculino. Se divide según la célula de origen en *subtipos de células B del centro germinal (CGB) y de células B activadas (ABC)* y un 10-15% de casos inclasificables. Los pacientes con el subtipo CGB generalmente tienen un mejor pronóstico que los pacientes con el subtipo ABC. Se ha detectado diversas anomalías genéticas y se ha demostrado que los tumores GCB y ABC tienen diferentes perfiles de mutación. La tasa de supervivencia actual a 5 años es de 60-70%, utilizando la terapia de primera línea estándar.

Inmunofenotipo: CD19+, CD23+, CD22+, CD20+, IgS+, CD10+, BCL6+ (marcadores de los centros germinativos), CD3-, CD5-.

Manifestaciones clínicas: se presentan masas ganglionares o extraganglionares de crecimiento rápido. Afecta anillo de Waldeyer, orofaringe, piel, hueso y cerebro. Puede tomar bazo, hígado y tardíamente médula ósea. La localización extraganglionar más frecuente es el estómago.

Histopatología: están generalmente compuestos por una *mezcla de células* de tipo *centroblasto e inmunoblasto*. Se pueden observar *células anaplásicas grandes* (4 a 5 veces el diámetro del linfocito pequeño) con núcleos redondos u ovales, vesiculosos, cromatina en membrana nuclear, 2-3 nucléolos centrales, citoplasma pálido o basófilo y un patrón de crecimiento difuso. En los más anaplásicos hay células multinucleadas (**fig. 7.16**).

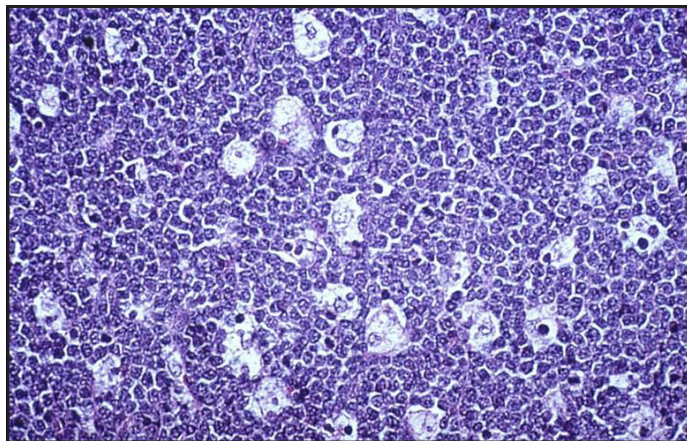


Fig. 7.16 Linfoma difuso de células B grandes (conganat).

7.16 Variantes especiales:

- **Linfoma de células B asociado a inmunodeficiencia:** hay inmunodeficiencia grave de LT. Las células B neoplásicas suelen ser VEB positivas latentes.
- **Linfoma de células B grandes de las cavidades corporales:** cursan con derrames pleurales o ascíticos malignos. Las células están infectadas por el virus herpes humano 8.

Producen muerte rápida si no se tratan. Con quimioterapia combinada intensiva se logra remisión en 60-80% de los casos. Un 50% permanece asintomático durante varios años. Las mutaciones P53 tienen mal pronóstico.

- **Linfoma de células B anaplásicas (2%):** CD30+, ALK+, CD3+, EMA+, ALK+, CD20-, CD15-. El *linfoma* anaplásico de células *grandes* se describió por primera vez en 1985 como una neoplasia de células grandes con morfología anaplásica inmunomarcada por el anticuerpo Ki-1, que reconoce CD30. En 1994, el receptor de fusión de la tirosina quinasa: la nucleofosmina-anaplásica linfomaquinasa se identificó en un subconjunto de pacientes, lo que lleva a la subdivisión de esta enfermedad en *ALK-positivos* y *negativos*.

Además, los mecanismos mediados por transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3) son relevantes en ambos tipos. El ALK positivo tiene un mejor pronóstico que el negativo. Los pacientes con ALK positivo se tratan con regímenes basados en antraciclina, como ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP) o CHOEP (CHOP más etopósido).

7.17 Linfoma/leucemia de Burkitt (5%).

Es un *linfoma linfoblástico B* observado principalmente en niños africanos y se asocia a infección por VEB.

Clasificación:

- a. *Linfoma de Burkitt africano (endémico)*. Con infección latente de VEB.
- b. *Linfoma de Burkitt esporádico*. Una minoría con infección VEB.
- c. *Linfomas agresivos en pacientes con VIH*. Un 25% agrega infección VEB.

Presenta una respuesta aceptable a los ciclos cortos de quimioterapia a altas dosis. Hay una remisión espectacular con una dosis de citotóxico (ciclofosfamida: 30mg/kg IV).

Inmunofenotipo: IgS (IgM), CD19+, CD20+, CD10+, CD5+, BCL6+.

Manifestaciones clínicas: el africano afecta la mandíbula y las vísceras abdominales. El esporádico toma peritoneo y región ileocecal.

Histopatología: muestra *aspecto de “cielo estrellado”* con un *fondo de células linfoides* y áreas claras con *macrófagos pálidos* (fig. 7.16).

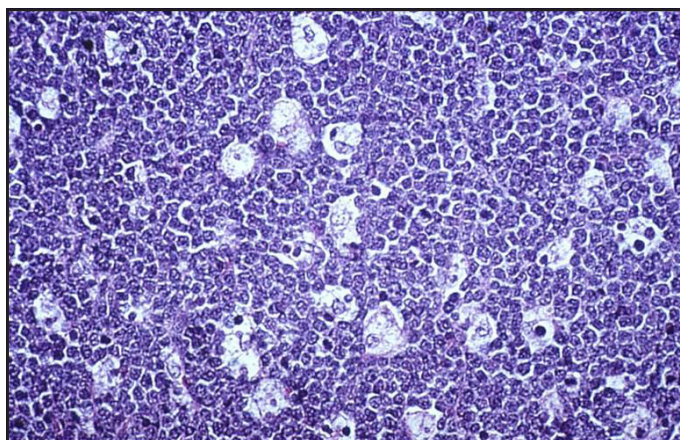


Fig. 7.16 Linfoma de Burkitt (Atlas de Gech).

7.18 Linfoma de LB de zona marginal (5%).

El linfoma *B* de la zona marginal es una neoplasia derivada de linfocitos de dicha zona. Se trata de un compartimiento de los folículos linfoides, muy desarrollado en los órganos linfoides sometidos a un alto influjo de antígenos. Toma ganglios linfáticos, bazo y tejidos extraganglionares. Aparece en la mediana edad. Se originan en tejidos afectados por procesos inflamatorios crónicos. Se han relacionado con un estímulo antigénico crónico por autoantígenos o microorganismos como *Borrelia burgdorferi* (cutáneo), *Helicobacter pylori* (linfoma MALT gástrico) o *virus hepatitis C* (esplénico), entre otros.

Inmunofenotipos:

a. Nodal: CD11c+, PanB: CD19+, CD20+, CD22+.

b. Extranodal: MALT: CD19+, CD20+, CD21+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, IgM+, CD43+.

c. Esplénico: CD20+, CD79a+, CD5-, IgM+, IgD+.

Manifestaciones clínicas: afecta tracto gastrointestinal (localización gástrica), pulmón, bazo, cabeza y cuello, glándulas salivares, globo ocular, piel. Presentan esplenomegalia, linfocitosis, infiltración médula ósea y citopenias (por esplenismo).

La mayoría se presentan como lesiones localizadas en estadio clínico I-II. Supervivencia > 70% a 5 años.

Histopatología: es un linfoma morfológicamente heterogéneo. Crece en la zona marginal con extensión a la zona interfolicular, con colonización folicular. Muestra *LB* pequeños, células de la zona marginal tipo centrocito, células monocitoides, plasmocitos y aislados blastos (fig. 7.17).

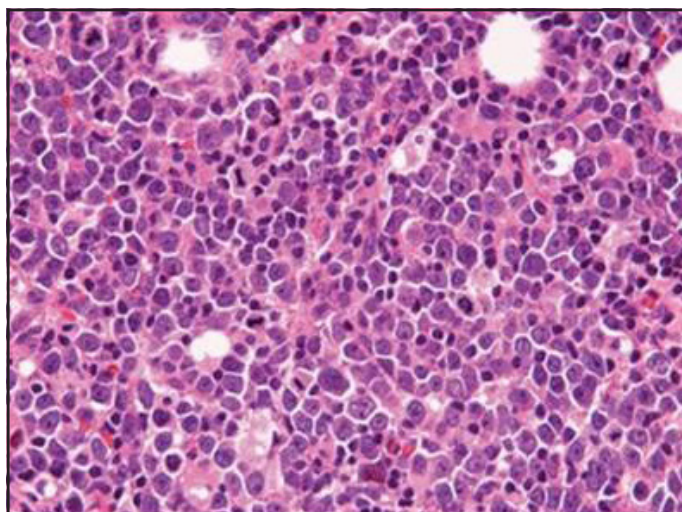


Fig. 7.17 Linfoma LB zona marginal (Hematología).

7.19 Tricoleucemia (2%).

Leucemia de células B características que afecta a hombres de edad media (4:1).

Inmunofenotipos: anexina A1.

Frotis de médula ósea: las células leucémicas presentan *finas proyecciones similares a pelos* (**fig. 7.18**).

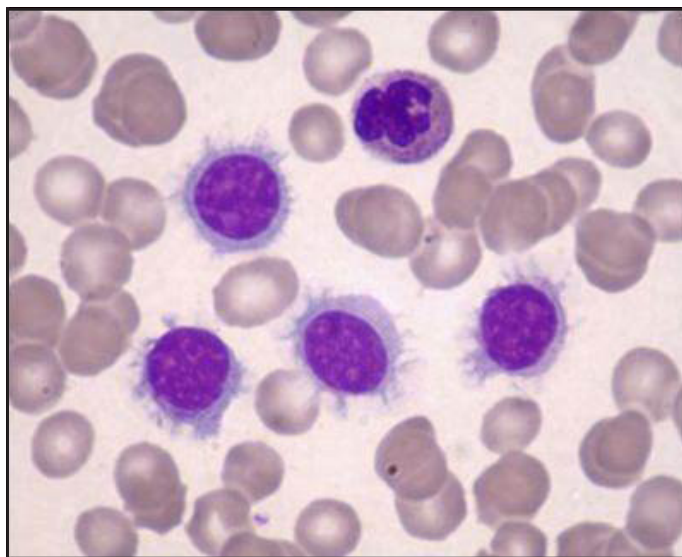


Fig. 7.18 Tricoleucemia (Atlas de Gech).

- Neoplasias de células T y NK maduras.

7.20 Linfoma de células T maduras.

Son *neoplasias de linfocitos T y NK maduras*. Tienen un proceso progresivo y mortal en 6 meses a 1 año. El linfoma extranodal de células T/NK está estrechamente asociado con la infección por el VEB. Los pacientes con positividad del pretratamiento VEB-ADN pueden predecir un mal pronóstico.

Inmunofenotipos: CD3+, CD4+, CD8-, RCT+, CD25+, CD28+.

Manifestaciones clínicas: forma aguda con enfermedad diseminada, hepatoesplenomegalia, hipercalemia. Altamente agresivo. Hay formas linfomatosas, crónicas y quiescentes.

Histopatología: en las formas agudas y linfomatosas, las células neoplásicas son de tamaño medio a grande, con marcado pleomorfismo, cromatina en grumos y nucléolos definidos. Con frecuencia hay células RS gigantes con núcleos cerebriformes. La presencia de células hiperlobuladas es característica de la sangre periférica. En las formas quiescentes de la enfermedad suele haber predominio de linfocitos pequeños (**fig. 7.19**).

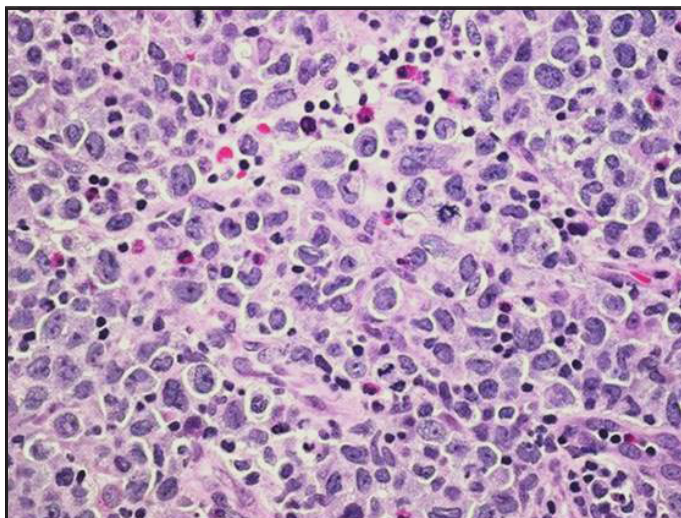


Fig. 7.19 Linfoma de células T maduras (aequum).

7.21 Leucemia de células T del adulto.

Forma leucémica de células T que presentan núcleos irregulares con forma de flores.

Manifestaciones clínicas: hepatoesplenomegalia. La mayoría de los casos tiene un curso agresivo. La forma occidental es EBV- y suele tener un curso más indolente.

Inmunofenotipos: CD2+ CD56+ CD3+.

Frotis de médula ósea: *células leucémicas grandes con núcleos irregulares y nucléolo variable.* Gránulos azurofílicos citoplasmáticos. Invasión medular y tisular difusa (**fig. 7.20**).

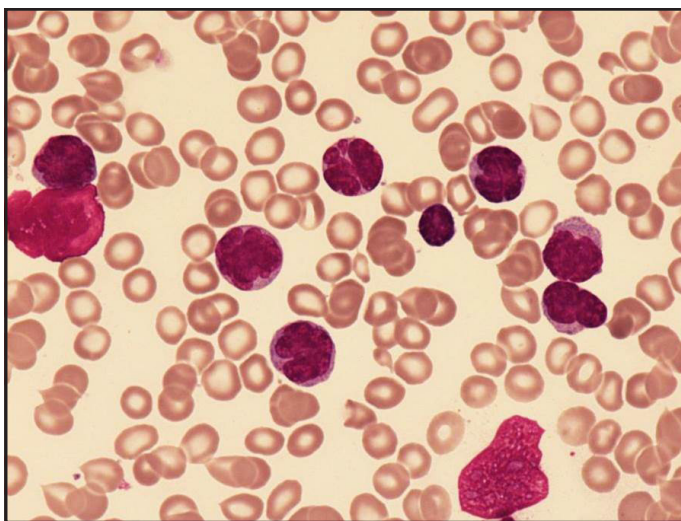


Fig. 7.20 Leucemia de células T del adulto (Atlas de Gech).

7.22 Micosis fungoides.

Es un *linfoma cutáneo primario epidermotropo* caracterizado por una proliferación de *LT neoplásicos CD4+*. Supervivencia de 8-9 años. Fue descrita inicialmente por Alibert (1806), denominándola de esta manera porque las lesiones adoptaban un aspecto semejante a hongos. Posteriormente, Bazin (1870) dió individualidad propia a la enfermedad e hizo su descripción clínica con los tres estadios evolutivos clásicos.

Manifestaciones clínicas: lesión cutánea con manchas, placas o nódulos. Ocasional eritrodermia. Tumor indolente, puede transformarse en linfoma de alto grado. Abarcan un amplio espectro que va desde la forma clásica (tipo Alibert Bazin) a otras variantes clinicopatológicas. El pronóstico depende principalmente de la extensión y tipo de lesión cutánea y de si existe o no afectación ganglionar, visceral o de sangre periférica. Un porcentaje variable de casos se transforman en linfoma de células grandes.

Inmunofenotipos: CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45+, CD45RO+, Tdt-, CD4-, CD8-, CD7-, CD20-, CD30-.

Histopatología: *infiltrado epidermotrópico de LT pequeños o intermedios*. La presencia de *exocitosis epidérmica* por células aisladas es más frecuente que la formación de auténticos *abscesos de Pautrier*. En la mayoría de los casos la célula proliferante es el LT colaborador memoria. Puede faltar atipia citológica. Progresa a formas con infiltrado en banda y luego tumoral. Las *células T* muestran *núcleo cerebriforme* y *pliegues en la membrana nuclear* (fig. 7.21).

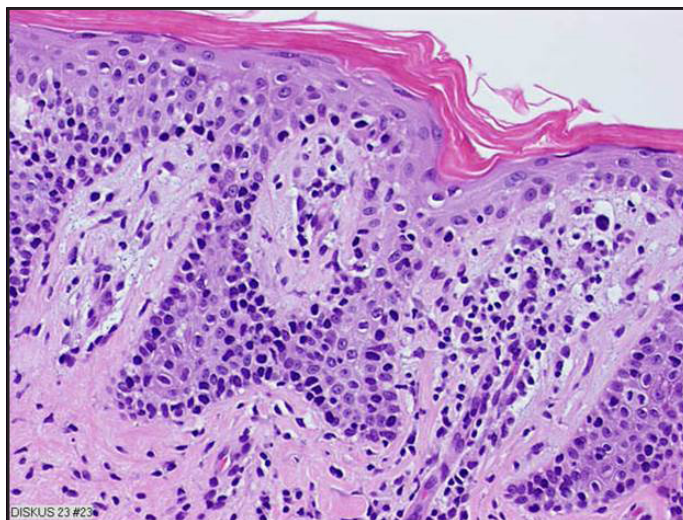


Fig. 7.21 Micosis fungoides (Pathologyoutlines).

7.23 Síndrome Sésary.

Comparte los rasgos de la *micosis fungoides*, con *eritrodermia*, *alteración de la sangre periférica* y *ganglionar generalizada*. La afectación de médula ósea es rara.

Inmunofenotipos: CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45+, CD45RO+, Tdt-, CD4-, CD8-, CD7-, CD20-, CD30-.

Histopatología: se observa *gran poliformismo celular T* (fig 7.22).

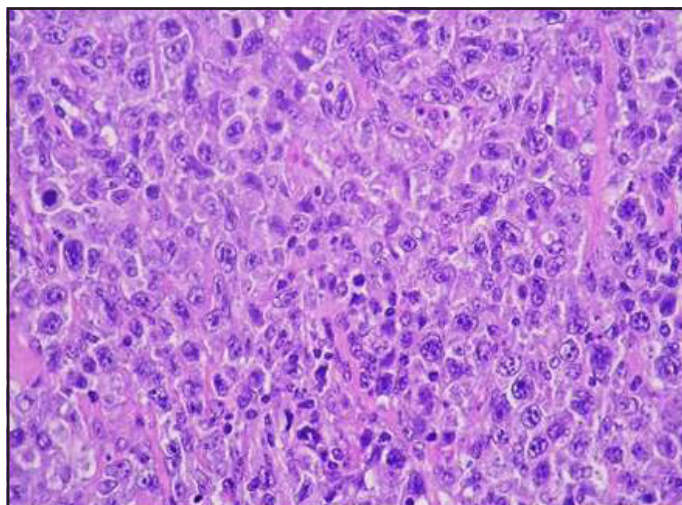


Fig. 7.22 Síndrome Sézary (Femexer).

7.24 Leucemia/linfoma linfoblástico de células asesinas naturales (NK).

Es una neoplasia *hemocitopoyética linfoblástica de NK* rara. Es definido en la clasificación de la OMS en la categoría de leucemias agudas de linaje ambiguo.

Inmunofenotipo: CD3+, CD7+, CD56+, CD2+, ausencia de marcadores de células B y mieloides; CD20-, Tdt+.

Histopatología: proliferación de NK. Es difícil un diagnóstico patológico preciso (**fig. 7.23**).

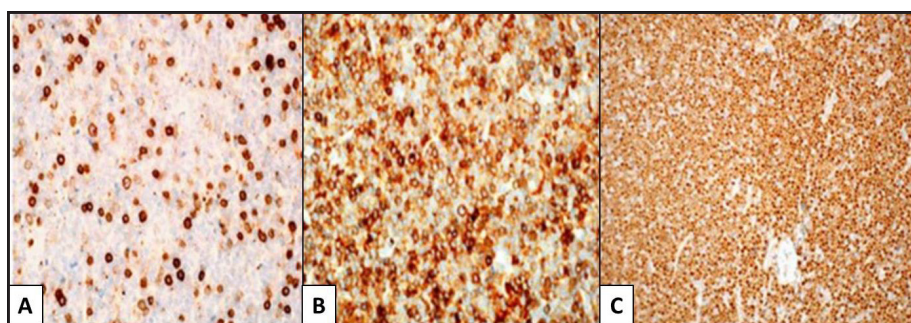


Fig. 7.23 IHQ de linfoma linfoblástico de células NK.

A. Hay positividad para CD3 (parcial). **B.** CD7+ **C.** Tdt+. Es CD20- (Sedick Q, 2017).

7.25 Linfoma angioinmunoblástico de células T.

Es una *neoplasia linfoide paracortical T polimorfa*. El cuadro afecta a pacientes adultos con síntomas sistémicos.

Manifestaciones clínicas: fiebre, hipergammaglobulinemia, rash cutáneo, adenopatías, hepato-esplenomegalia. Hay ocasionales remisiones espontáneas. Puede progresar a linfoma de células grandes, T ó B.

Inmunofenotipos: CD4+, CXCL13, aumento de células dendríticas CD21+ y RCTr. Puede contener inmunoblastos B: CD30+, VEB+.

Histopatología: *infiltración paracortical por celularidad linfoide polimorfa incluyendo células T pequeñas e intermedias, con blastos de fenotipo T ó B, plasmocitosis y eosinofilia, vénulas epitelioides arborizantes.* Además, se suele observar hiperplasia de células dendríticas foliculares englobando vénulas (ver frotis en **fig. 7.24**).

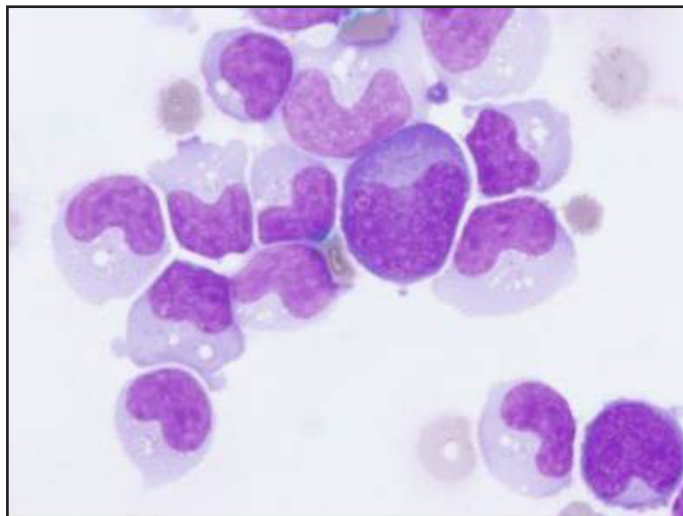


Fig. 7.24 Linfoma angioinmunoblástico (frotis) (Atlas de Gech).

- Neoplasias de histiocitos.

1. Histiocitosis tipo I: histiocitosis de células de Langerhans.

2. Histiocitosis tipo II: fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans.

- Histiocitosis céfálica benigna, xantogranuloma juvenil, xantoma disseminatum, xantoma papular, xantogranuloma juvenil, histiocitoma eruptivo generalizado, reticulohistiocitoma

- Linfohistiocitosis hemofagocítica.

- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

3. Histiocitosis tipo III: histiocitosis malignas.

7.26 Histiocitosis maligna.

En la actualidad, el término involucra las proliferaciones malignas de las células terminales de la *diferenciación monocítica: histiocitos y células dendríticas*. Se presenta a cualquier edad y sin predominio sexual.

Manifestaciones clínicas: fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia y mal estado general.

Inmunofenotipos: CD1a+, CD207+.

Histopatología: hay *dilatación de sinusoides ocupados por histiocitos malignos*, algunos de los cuales fagocitan hematíes y hemosiderina (**fig. 7.25**)

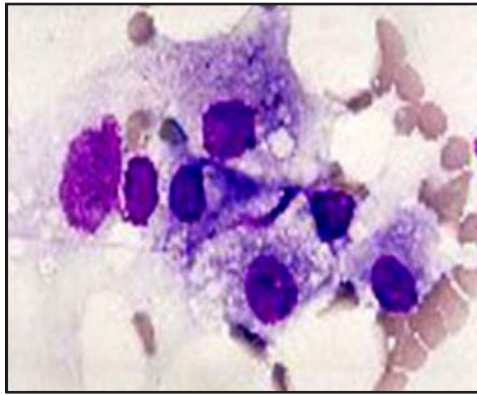


Fig. 7.25 Histiocitosis maligna en ganglio linfático (frotis) (Scielo).

7.27 Sarcoma histiocítico (localizado).

El *sarcoma histiocítico* se origina de células mieloides de la médula ósea, con *infiltrados de histiocitos (macrófagos) maduros*.

Manifestaciones clínicas: afecta ganglios linfáticos, piel, tejidos blandos y aparato gastrointestinal. Curso clínico agresivo.

Inmunofenotipos: CD45+, CD68+, lisozima+, CD1a-, CD21-, S100-, CD35-.

Histopatología: se observa *proliferación de histiocitos anaplásicos (fig. 7.26)*.

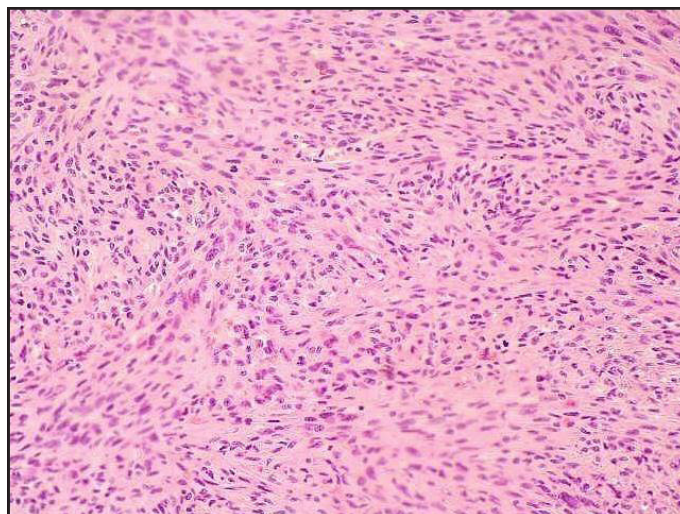


Fig. 7.26 Sarcoma histiocítico (histovegblog).

7.28 Histiocitosis de células de Langerhans.

Es una *proliferación de las células mononucleares dendríticas (células de Langerhans)* con infiltración local o difusa. En la mayoría de los casos afecta a niños.

Manifestaciones clínicas: infiltrados pulmonares, lesiones óseas, erupciones y disfunción hepática, hematopoyética y endocrina. Predicen un mal pronóstico: edad (< 2 años), diseminación con compromiso del sistema hematopoyético, el hígado o los pulmones.

Inmunofenotipos: CD1a+, CD207+, S100+, vimentina+, CD74+, lisozima-, CD45-.

Histopatología: se observa *proliferación intrasinusoidal de células dendríticas de Langerhans* con citoplasma eosinófilo y núcleos indentados, en un fondo con eosinófilos, histiocitos mononucleados/multinucleados, neutrófilos y pequeños linfocitos (**fig. 7.27**).

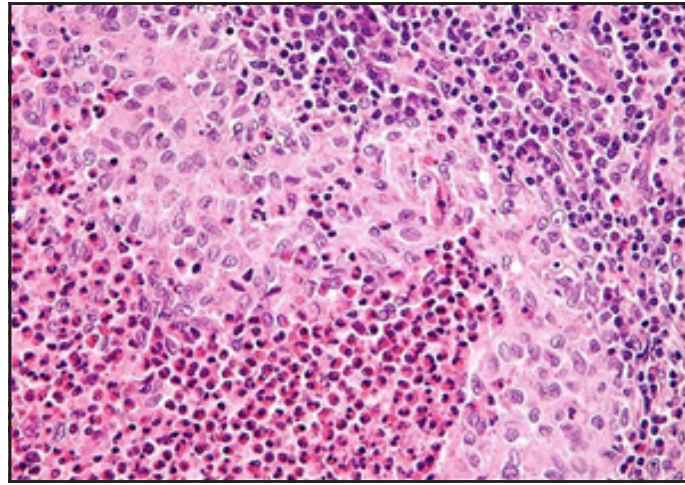


Fig. 7.27 Histiocitosis de células de Langerhans (leucocitos).

7.29 Sarcoma de células de Langerhans.

Es una *proliferación neoplásica de células de Langerhans* con características citológicas marcadamente malignas. Se puede considerar una variante de alto grado de la histiocitosis de células de Langerhans. Es un tumor muy raro.

Manifestaciones clínicas: afecta principalmente a la piel y rápidamente infiltra ganglios linfáticos, hueso, pulmón bazo e hígado. Tiene un comportamiento agresivo por lo que su pronóstico es muy malo.

Inmunofenotipos: CD45+, CD68+, CD1a+, S100+, vimentina+, CD1a+, lisozima+/-, CD21-, D35-, actina-, desmina-.

Histopatología: *proliferación neoplásica de células de Langerhans fusiformes* que se disponen en haces. Las células muestran un citoplasma eosinófilo, con límites imprecisos y áreas de necrosis. Se observa atipia y pleomorfismo y las células adquieren en ocasiones un patrón ligeramente epitelioides (**fig. 7.28**).

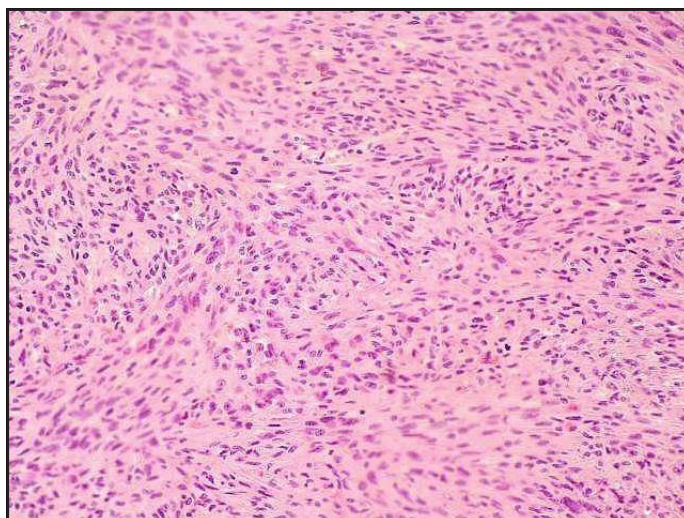


Fig. 7.28 Sarcoma de células de Langerhans (comunidad virtual de anat. patológica).

7.30 Sarcoma/Tumor de células dendríticas foliculares.

Neoplasia linfoide muy rara que presenta proliferación de células dendríticas foliculares. Tiene potencial maligno intermedio. Los primeros casos fueron publicados por Monda (1986). Las células dendríticas foliculares al parecer son células derivadas de elementos estromales pluripotenciales de la médula ósea, por su semejanza con los miofibroblastos.

Aunque no hay estudios prospectivos sobre tratamiento, algunos autores recomiendan terapias más agresivas al inicio para evitar la alta tasa de recidivas.

Manifestaciones clínicas: linfadenopatías: toma ganglios cervicales, supraclaviculares y axilares.

Inmunofenotipos: CXCL13+, CD21+, CD20+, CD35+, CD10+, CD68+/-, CD45-, lisozima-, CD1a-, S100-.

Histopatología: *proliferación de células dendríticas foliculares* redondas o fusocelulares (**fig. 7.29**).

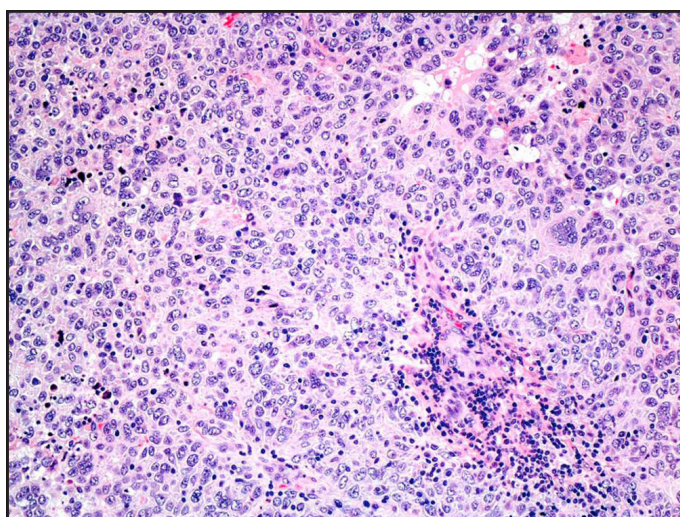


Fig. 7.29 Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares (Elsevier).

7.31 Sarcoma de células dendríticas interdigitadas.

Proliferación maligna de células dendríticas interdigitadas presentes en la zona T de ganglios linfáticos, amígdalas y tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), y allí cumplen la función de presentación de antígenos a las células T. Esta neoplasia es muy rara.

Manifestaciones clínicas: puede haber compromiso ganglionar, hepático y óseo.

Inmunofenotipos: CD45+, S100+, CD 68+/-, lisozima-, CD1a-, CD21-, CD35-.

Histopatología: *proliferación de células dendríticas interdigitadas fusiformes (fig. 7.30).*

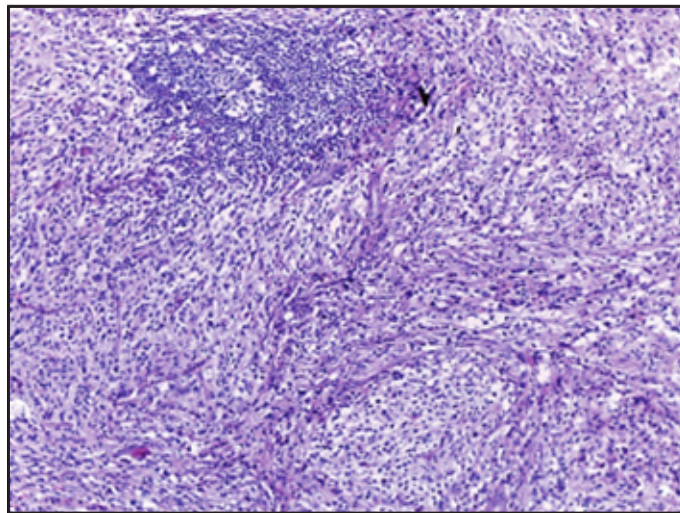


Fig. 7.30 Sarcoma de células dendríticas interdigitadas (scielo).

7.32 Tratamiento de los LNH.

1. Manejo multimodal: quimioterapia de combinación + radioterapia.

CHOPP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

2. Quimioresistentes: trasplante alogénico, BST.

Terapias inmunológicas: rituximab (anticuerpo monoclonal humanizado contra CD20).

Recaída del linfoma difuso de células B grandes: quimioterapia de salvamento, no quimio-sensible: *alotransplante de células madres hematopoyéticas*; quimiosensible: *transplante de células madres hematopoyéticas autólogas (fig. 7.31).*

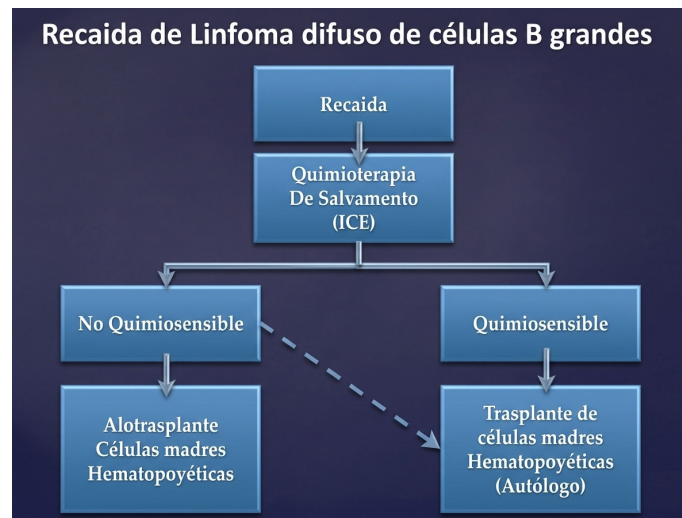


Fig. 7.31 Terapias inmunológicas (es.slideshare.net).

El *trasplante de células madre haploidénticas* es actualmente una alternativa adecuada para pacientes con enfermedades hematológicas, que carecen de hermanos compatibles con el antígeno leucocitario humano (HLA) o donantes. Los aloinjertos haploidénticos, incluido el protocolo basado en el factor estimulante de colonias de granulocitos y un protocolo basado en la ciclofosfamida postrasplante, han sido la estrategia principal para esta terapia.

El *bloqueo del punto de control inmunológico* ha impulsado una revolución en la oncología moderna. Las tasas altas de respuesta al bloqueo de la muerte celular programada 1 (PD-1) con nivolumab o pembrolizumab en el LH y variantes de LNH reveló una sensibilidad biológica intrínseca a este enfoque. También hay datos preliminares que sugieren la eficacia antitumoral de los inhibidores de PD-1 utilizados en combinación con fármacos inmunomoduladores en el mieloma múltiple, y los efectos de nuevas terapias con anticuerpos monoclonales en el microambiente tumoral pueden conducir a la sinergia con el bloqueo del punto de control. El autotrasplante de células madre es una herramienta útil para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y tiene potencial como plataforma para el uso de inhibidores del punto de control inmunológico. Una importante señal de seguridad ha surgido en torno al riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada con el uso de inhibidores de PD-1 antes y después del trasplante de células madre alogénicas.

El *virus de Epstein-Barr (EBV)* está estrechamente asociado con varios linfomas (Burkitt endémico, linfoma y nasal de células T/NK) y cánceres epiteliales (carcinoma nasofaríngeo y carcinoma gástrico). Para mantener su persistencia en las células huésped, el virus manipula el *sistema ubiquitina-proteasoma* para regular la reactivación lítica viral, modificar los puntos de control del ciclo celular, prevenir la apoptosis y evadir la vigilancia inmune.

El *tratamiento del linfoma difuso de células B grandes* ha ido evolucionando desde el descubrimiento de sus 2 formas principales, el centro germinal de tipo B (CGB) y los tipos de células B activadas (ABC). Aunque el estándar de referencia para la identificación de estos tipos de células se considera el perfil de expresión génica, actualmente el único método disponible es la inmunohistoquímica. Debido a las implicancias pronósticas adversas del tipo no GCB y sus efectos potenciales en la selección del tratamiento, la clasificación de la OMS recientemente re-

visada ha incluido estos tipos de células biológicas. La lenalidomida y el ibrutinib se usan en el tratamiento del tipo no GCB. En la actualidad se aplican regímenes de rescate con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células madre.

El *linfoma difuso de células grandes* expresa las proteínas TP53, Bcl-2, Bcl-6, Myc mediante el método inmunohistoquímico. La sobreexpresión de TP53 y la expresión doble de Myc/Bcl-2 se asociaron con resultados deficientes. La supervivencia global a 3 y 5 años fue del 59% y 57% para los pacientes con TP53 positivos, 77% y 71% para los pacientes con expresión negativa TP53. La expresión doble de Myc/Bcl-2 y la sobreexpresión de TP53 son un mal pronóstico para los pacientes con linfoma difuso de células grandes. Los pacientes con expresión doble de Myc/Bcl-2 tienen un sistema operativo más corto. Los pacientes con subtipo no GCB que recibieron quimioterapia combinada con rituximab tienen un mejor sistema operativo que aquellos sin rituximab. Pero el rituximab no mejora el pronóstico de los pacientes con TP53 positivo.

Se han probado nuevas tácticas de *tratamiento con células CART* (células T receptoras de antígenos quiméricos) y nuevas drogas prometedoras, que incluyen blinatumomab y venetoclax. Hoy se abordan estrategias para modular el microambiente de este linfoma y se usan inhibidores del punto de control inmune y las terapias antiangiogénicas. En los últimos años, la inmunoterapia celular en las neoplasias de células B ha sido impulsada por la transferencia adoptiva de células T genéticamente modificadas que expresan receptores de antígenos quiméricos (CAR). Los CAR constan de un fragmento variable de cadena simple (scFv) de un anticuerpo monoclonal, un dominio espaciador, un dominio transmembrana, un dominio de señalización intracelular y dominios coestimulantes adicionales. La mayor parte de los datos clínicos disponibles se refiere a las células T CAR con objetivo de CD19 para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda de células B, la leucemia linfocítica crónica y el LNH de células B. Los resultados hasta ahora han sido prometedores con tasas impresionantes y profundidad de remisión. Sin embargo, la terapia con células T CAR es un proceso complejo de varios pasos, y los ensayos clínicos hasta ahora difieren profundamente en la construcción CAR utilizada, el método de transferencia génica, la composición del producto celular, la linfodepleción y la dosis de células T CAR. Se necesitarán ensayos aleatorizados para evaluar de manera concluyente las implicaciones de estas diferencias. Las mejoras en el diseño de la CAR pueden ayudar a superar la toxicidad, los efectos de un microambiente inmunosupresor y el escape tumoral mediante el desarrollo de clones con antígeno negativo.

En linfomas refractarios el trasplante alogénico de células hematopoyéticas es una opción potencialmente curativa. Recientemente, nuevos agentes tales como inhibidores de anti-PD1 y BTK han comenzado a desafiar el uso de trasplante de células hematopoyéticas alogénicas para recaída o linfoma refractario.

En la **fig. 7.32** se observan los avances en el uso de los anticuerpos terapéuticos:

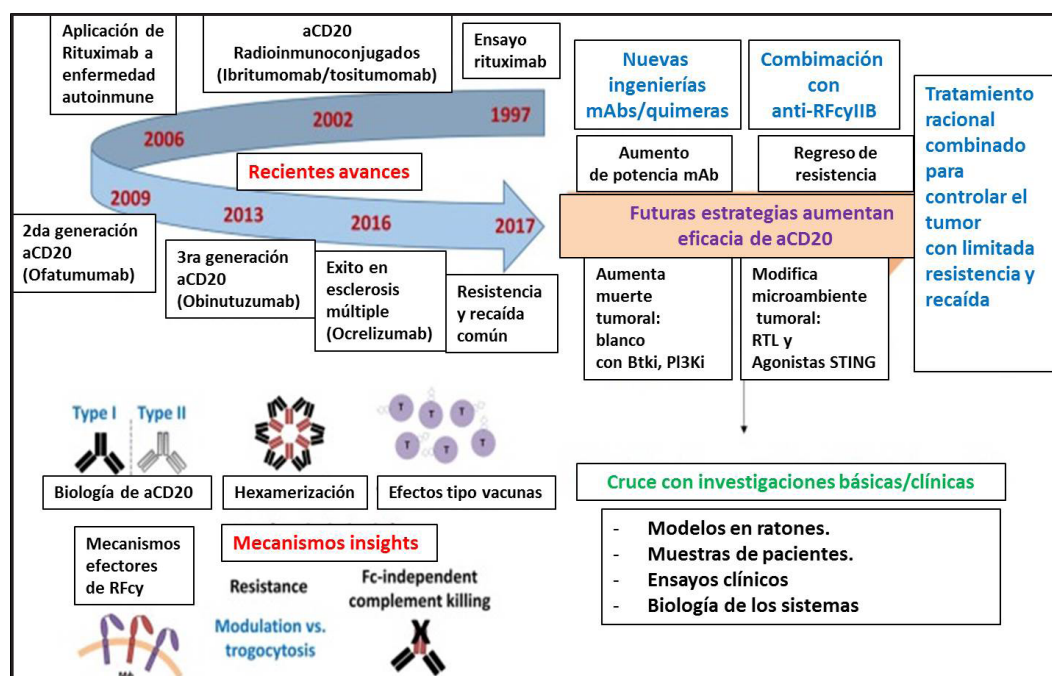


Fig. 7.32 Avances en el uso de anticuerpos terapéuticos (Marshall MJE y col, 2017).

Existe un *biomarcador común* usado en el tratamiento tumoral. Es el Keytruda que induce una mayor carga de neoantígeno, lo que provoca una respuesta inmune intensa del huésped en el microambiente tumoral. Se espera que los patólogos actúen como “traductores genéticos” y creen un vínculo entre los subtipos moleculares con características histológicas tumorales para que los oncólogos puedan hacer una terapia dirigida basada en la clasificación molecular.

Los avances recientes en la comprensión de la patogenia molecular del linfoma nos han permitido definir claramente la entidad mediante una mutación genética específica de la enfermedad y seleccionar candidatos para una nueva terapia dirigida. En la revisión de 2016 de la clasificación de malignidades linfoides de la OMS, en primer lugar, las mutaciones específicas de la enfermedad como MYD88 L265P en macroglobulinemia de Waldenström y BRAF V600E en leucemia de células pilosas se incorporaron a las pruebas diagnósticas y, en segundo lugar, la determinación de células de origen en el linfoma difuso de células B grandes fue muy recomendable en el diagnóstico. Se demostró que Ibrutinib o lenalidomida son más efectivos en el tipo de células B activadas (ABC) que en el centro germinal de células B tipo (CGB). Por lo tanto, los ensayos aleatorios para evaluar la eficacia de agregar estos agentes a la quimioinmunoterapia estándar se centraron en el tipo ABC-CGB.

Referencias.

- Ansell SM. Linfoma de Hodgkin: actualización de 2018 sobre diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento. *Am J Hematol* 93(5):704-715, 2018.
 - Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 87(5):511-519, 2012.
 - Bair SM et al. Inmunoterapia para el tratamiento del linfoma de Hodgkin: un paradigma evolutivo. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*: S2152-2650 (18) 30087-9, 2018.
 - Ball de Picón E y col. Leucemia/linfoma de células T del adulto asociado al virus linfotrópico humano tipo 1. Presentación de cuatro casos con enfermedad de inicio cutáneo y revisión de la literatura. *Dermatología Venezolana* 42(2), 2004.
 - Butler MJ, Aguiar RCT. La biología informa las opciones de tratamiento en el linfoma difuso de células B grandes. *Trends Cancer* 3(12):871-882, 2018.
 - Cabanillas F, Shah B. Avances en el diagnóstico y manejo del linfoma difuso de células B grandes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(12):783-796, 2017.
 - Castañeda A y col. Paciente con linfoma linfoplasmocítico con características de Mieloma Múltiple. *Hematología* 18(3):282-286, 2014.
- Histiocytic and dendritic cell neoplasms: A case series of 24 patients
- Díaz del Arco C, Fernández J. Histiocytic and dendritic cell neoplasms: A case series of 24 patients. *Medicina Clínica* 149(10):456, 2017.
 - Dogan A, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. En: Swerdlow SJ, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds.). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press. Lyon:309-311, 2008.
 - El Behery R et al. Linfoma folicular de células escindidas grandes (centrocítico) : una variante no reconocida de linfoma folicular. *Human Pathol* 72:180-190, 2017.
 - El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT para estadificación; pasado, presente y futuro. *Sem Nucl Med* 48(1):4-16, 2018.
 - Esau D. Causas virales del linfoma: la historia del virus Epstein-Barr y el virus T-linfotrópico humano 1. *Virology* 8: 1178122X17731772, 2017.
 - Fan JL et al. Características clínicas y de laboratorio de cuatro casos con mieloma múltiple IgM. *Zhongguo Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 34(4):341-344, 2013.
 - Fei Q., Tian XK , Wu J, Zhu HM, Wang Y, Peng FY, Zhang WJ, Yin L, He X. Importancia pronóstica del ADN del virus de Epstein-Barr en el linfoma de células NK/T: un metanálisis. *Onco Targets Ther* 11:997-1004, 2018.
 - Gauthier J et al. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas para el linfoma difuso de células B grandes: directrices de la Sociedad Francófona de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (SFGM-TC). *Bull Cancer* 104(12S):S131-S135, 2017.
 - Hau PM, Tsao SW. El virus de Epstein-Barr secuestra los transductores de respuesta de daños del ADN para organizar su ciclo de vida. *Virus* 9(11), 2017.
 - Hui KF, Tam KP, Chiang AKS. Estrategias terapéuticas contra el cáncer asociado a Epstein-Barr con el uso de inhibidores de proteasoma. *Viruses* 9 (11). pii: E352, 2017.

- Izutsu K. Linfoma maligno: fisiopatología y terapia actual. *Rinsho Ketsueki* 58(5):480-486, 2017.
- Joseph NS, Gentili S, Kaufman JL, Lonial S, Nooka AK. Mieloma múltiple de alto riesgo: definición y manejo. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17S:S80-S87, 2017.
- Kelemen K et al. Variaciones inmunofenotípicas del linfoma de Burkitt. *Am J Clin Pathol* 134(1):127-138, 2010.
- Kleinstern G, Averbuch M, Abu Seir R, Perlman R, Ben Yehuda D, Paltiel O. Presencia de enfermedad autoinmune afecta no sólo el riesgo, sino también la supervivencia en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B. *Hematol Oncol* 2018 Doi: 10.1002 /hon.2498.
- Kost CB et al. Linfoma de células B de zona marginal: un análisis inmunofenotípico retrospectivo. *Cytometry B Clin Cytom* 74(5):282-286, 2008.
- Kyriakou C et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 27(24):3951-8, 2009.
- Khosravi Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada VM, Encinas García S. Linfoma T angioinmunooblástico: caso clínico y revisión de la literatura. *Med Interna (Madrid)* vol. 23(1), 2006.
- Lassaletta Atienza A. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral* vol XX(6), 2016.
- Li S, Young KH, Medeiros LJ. Linfoma difuso de células B grandes. *Pathology* 50(1):74-87, 2017.
- Marginean CO, Meliț LE, Horvath E, Gozar H, Chincesan MI. Linfoma no Hodgkin , diagnóstico y particularidades pronósticas en niños: una serie de informes de casos y una revisión de la literatura. *Medicine (Baltimore)* 97(8):e9802, 2018.
- Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Anticuerpos terapéuticos: ¿qué hemos aprendido al apuntar al CD20 y hacia dónde vamos? *Front Immunol* 8:1245, 2017.
- Modkharkar S et al. Aplicabilidad del sistema de clasificación de neoplasias hematolinfoides de la OMS 2008: Experiencias de aprendizaje. *Indian J Pathol Microbiol* 61 (1):58-65, 2018.
- Naranjo TA, Martínez JJ. Linfoma difuso de célula B grande. VIII Curso de Hematopatología. Segundo curso de formación continua a distancia, 2001.
- Oishi N et al. Neoplasia in situ en la patología de los ganglios linfáticos. *Sem Diag Pathol* 35(1):76-83, 2018.
- Onaindia A, Medeiros LJ, Patel KP. Utilidad clínica de biomarcadores moleculares de diagnóstico y pronóstico identificados recientemente en neoplasmas de células B maduras. *Mod Pathol* 30(10):1338-1366, 2017.
- Pérez Suárez JC y col. Sarcoma de células dendríticas foliculares. *Patología Quirúrgica*, 2009.
- Pianko MJ, Moskowitz AJ, Lesokhin AM. Inmunoterapia de linfoma y mieloma: hechos y esperanzas. *Clin Cancer Res* 24(5), 2017.
- Pishko A, Nasta SD. El papel de las nuevas inmunoterapias en el linfoma no Hodgkin. *Transl Cancer Res* 6(1):93-103, 2017.
- Rodríguez S, Roussel M, Tarte K, Amé-Thomas P. Impacto de la infección viral crónica en la respuesta inmune humoral dependiente de células T. *Front Immunol* 8:1434, 2017.

- Rüdiger T et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 13:140-149, 2002.
- Ruiz O y col. Histiocitosis maligna. ISSN 1025 - 5583, pag. 255 - 259.
- Sander B et al. Linfoma de células del manto: un espectro de enfermedad indolente a agresiva. *Arch Virchows* 468(3):245-257, 2016.
- Sans J. Hematología Clínica. 4ª ed. Madrid: Elsevier. Science pag. 547-564, 2001.
- Santarelli IM. Sarcoma diseminado de células dendríticas interdigitantes. *Medicina* 77(3), 2017.
- Schwarzbich MA, Witzens-Harig M. Inmunoterapia celular en células B malignas. *Oncol Res Treat* 40(11):674-681, 2017.
- Sedick Q, Alotaibi S, Alshieban S, Naheet KB, Elyamany G. Leucemia/linfoma linfoblástico de células asesinas naturales: Reporte de un caso y revisión de la literatura reciente. *Case Rep Oncol* 10(2):588-595, 2017.
- Seegmiller AC et al. Diferenciación inmunofenotípica entre células plasmáticas neoplásicas en el linfoma de células B maduras frente al mieloma de células plasmáticas.
- Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Linfomas asociados al virus de Epstein-Barr. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 372(1732) 2017.
- Socarras Ferrer BB y col. Linfomas B y T. Diagnóstico inmunofenotípico de los linfomas no hodgkinianos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 19(1), 2003.
- Sorigue M, Sancho JM. Factores predictivos y pronósticos actuales en el linfoma folicular. *Ann Hematol* 97(2):209-227, 2017.
- Starostka D et al. La evaluación cuantitativa de los marcadores inmunofenotípicos informativos aumenta el valor diagnóstico del inmunofenotipo en las neoplasias maduras de células B CD5 positivas. *Cytometry B Clin Cytom* doi: 10.1002/cyto.b.21607, 2017.
- Sun YQ, Chang YJ, Huang XJ. Actualización de la investigación actual sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidenticas. *Expert Rev Hematol* 1:12, 2018.
- Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, Dobashi A, Takeuchi K. Linfoma anaplásico de células grandes: patología, genética y aspectos clínicos. *J Clin Exp Hematol* 57(3):120-142, 2017.
- Varga C et al. Uso actual de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del mieloma múltiple. *Br J Haematol*. Doi: 10.1111, 2018.
- Wang HY, Zu Y. Algoritmo de diagnóstico de los linfomas maduros de células B mediante inmunohistoquímica. *Arch Pathol Lab Med* 141(9):1236-1246, 2017.
- Yu WJ et al. Significación pronóstica de la expresión de proteínas mediante el método inmunohistoquímico en el linfoma difuso de células B grandes. *Zhonghua Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 38(9):784-788, 2017.
- Yu Y. Clasificación molecular y terapia de precisión del cáncer: inhibidores del punto de control inmune. *Front Med* Doi: 10.1007/s11684-017-0581-0.
- Zhang X, Rastogi P, Shah B, Zhang L. Leucemia/linfoma linfoblástico B: nuevos conocimientos sobre genética, aberraciones moleculares, subclasificación y terapia dirigida. *Oncotarget* 8(39):66728-66741, 2017.
- Zheng YH et al. Análisis de inmunofenotipos en 329 pacientes con leucemia linfoblástica B en diferentes edades. *Zhonghua Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 23(5): 1225-1230, 2015.

CAPÍTULO 8

Genética de los linfomas

8.1 Análisis genómico de los linfomas.

El avance de la Genética ha influido en gran medida en el diagnóstico y el tratamiento clínico de los pacientes afectados por diversas formas de neoplasias malignas hematológicas. Se deben considerar las alteraciones en los **genes** (**fig. 8.1**) que definen subclases de pacientes con *linfomas Hodgkin (LH)* y *linfomas no Hodgkin (LNH)*, *leucemias agudas*, *síndromes mielodisplásicos* y *neoplasias mieloproliferativas*.

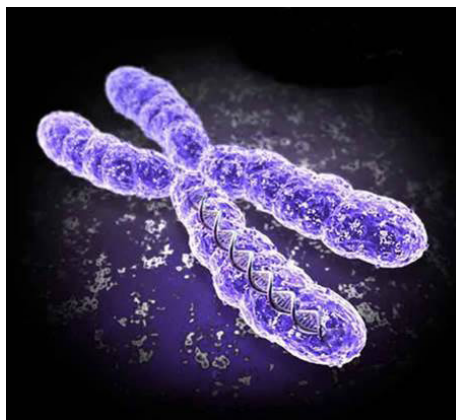


Fig. 8.1 Genes (googlesites).

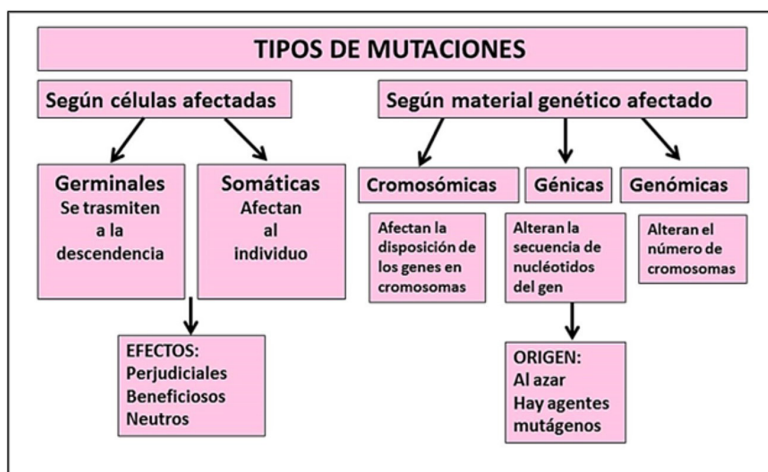
La *leucemia linfoblástica aguda* presenta alteraciones del **ADN** estructural somático y los subtipos de *leucemia mieloide aguda* se acompañan de translocaciones *RUNX1* ó *BCR-ABL1*. La *leucemia linfocítica crónica* muestra alteraciones genéticas que afectan el *TP53* y el estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de Ig.

La detección de mutaciones *BRAF* V600E es útil en el diagnóstico de la *leucemia de células pilosas* y en una serie de *neoplasias histiocíticas*.

Entre los pacientes con *síndromes mielodisplásicos*, el registro de mutaciones en *SF3B1* permite definir un subgrupo de pacientes con sideroblastos en anillo y un pronóstico favorable. Para los pacientes con *neoplasias mieloproliferativas*, la detección de la fusión *BCR-ABL1* delinea la *leucemia mieloide crónica* de *BCR-ABL1*-MPN clásica, que se define en gran parte por mutaciones en *JAK2*, *CALR* o *MPL*. En los *linfomas de células B*, la detección de reordenamientos característicos que involucran *MYC* en el *linfoma de Burkitt*, *BCL2* en el *linfoma folicular* y *MYC/BCL2/BCL6* en los *linfomas de células B de alto grado*, son esenciales para el diagnóstico. El *linfoma anaplásico de células grandes* se define por reordenamientos de *ALK*, *DUSP22/IRF4* y *TP63*.

Los estudios de perfiles genómicos han proporcionado nuevos conocimientos sobre la patogénia de las *neoplasias de células B maduras*, hallándose mutaciones en los genes supresores tumorales (*TP53*, *BIRC3*, *ATM*) y en las vías de señalización comunes (receptor de células B: *CD79A*, *CD79B*, *CARD11*, *TCF3*, *ID3*, receptor Toll-like: *MYD88*, *NOTCH 1/2*, factor nuclear- κ B) y señalización de quinasa activada por mitógeno. En la actualización 2016 de la clasificación de la OMS de neoplasmas linfoides, se enumeran hasta 41 neoplasmas de células B maduras. En consecuencia, los estudios genéticos moleculares se están aplicando cada vez más para el estudio clínico de estas neoplasias.

En el **cuadro 8.1** se señalan los tipos de mutaciones que originan linfopatías.



Cuadro 8.1. Tipos de mutaciones.

8.2 Linfoma Hodgkin (LH) (1-10%).

El **linfoma Hodgkin (LH)** es una proliferación maligna primaria de los ganglios linfáticos de etiología desconocida y caracterizado por adenopatías y esplenomegalia que presenta células cancerosas de Reed-Sternberg, en un contexto inflamatorio (**fig. 8.2**).

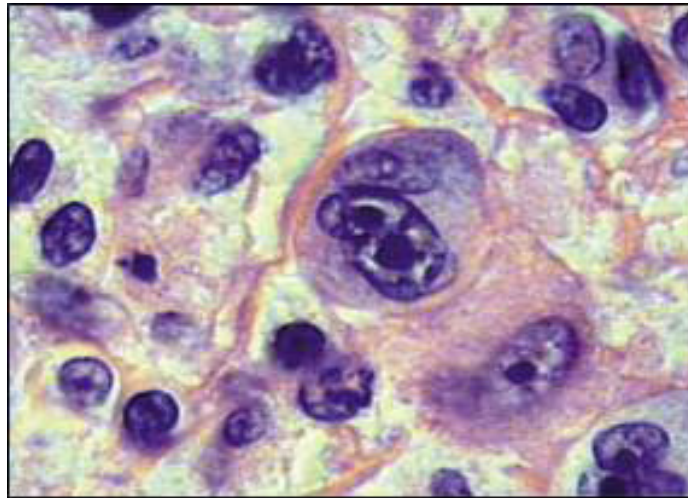


Fig. 8.2 Linfoma Hodgkin: célula de Reed-Sternberg (pediatría integral).

Los hijos de los pacientes con LH tienen, en promedio, una posibilidad mayor de manifestar esta enfermedad. El riesgo de exhibir la enfermedad no es mayor en los gemelos idénticos hijos de los pacientes con LH respecto a los otros hijos. Esto sugiere que los *factores ambientales* son mucho más importantes que los genéticos. Cualquier forma de inmunodeficiencia genética o familiar se puede asociar con un incremento de incidencia de LH. Quizá sea posible relacionar la causa infecciosa del LH y la predisposición genética. Dado que la exposición al virus de Epstein Barr (VEB) es casi ubicua, los individuos con *predisposición genética* podrían presentar una reacción inmunológica diferente frente al agente infeccioso, que aumentaría la posibilidad de inducir el LH.

- **Genética:** En la actualidad se han detectado genes **NKL homeobox** que son reguladores básicos de la diferenciación celular y tisular. El LH es una malignidad de células B que muestra actividad aberrante de varios genes del desarrollo que da como resultado la diferenciación alterada de las células B. Se analizó la expresión de los genes asociados con el código **NKL** hematopoyético en LH y se halló una actividad **HLX** aberrante en el 8% de los pacientes con LH clásico. El **HLX** es capaz de inhibir factores de diferenciación de células B: **MSX1**, **BCL11A**, **SPIB** y **factor pro-apoptótico BCL2L11/BIM**, suprimiendo así la muerte celular inducida por etopósido. Se ha propuesto que **HKX**, genéticamente expresado **NKL homeobox**, es parte de una red de genes patológicos en LH, impulsando la diferenciación y supervivencia de las células B desreguladas.

Se analizó el genoma de codificación del LH clásico y se registraron varios genes recurrentes mutados: **STAT6** (32%), **GNA13** (24%), **XPO1** (18%), **ITPKB** (16%).

Mutaciones de **STAT6** cooperaron con la interrupción de **SOCS1**, un inhibidor de la vía **JAK-STAT**, para promover el crecimiento de LH clásico. El 87% de los casos mostraron una desregulación de la vía **JAK-STAT** por alteraciones genéticas en múltiples genes, que demuestra el papel fundamental de esta vía en la patogénesis del LH clásico.

8.3 Linfoma/leucemia linfoblástica aguda.

A. Linfoma linfoblástico agudo (5%).

Es una *neoplasia maligna ganglionar de células precursoras inmaduras (linfoblastos) B o T* que aparece en niños o adultos jóvenes. El 80% se presenta en forma leucémica aguda y el resto aparece con afectación de los ganglios linfáticos, los huesos y la piel (**fig. 8.3**).

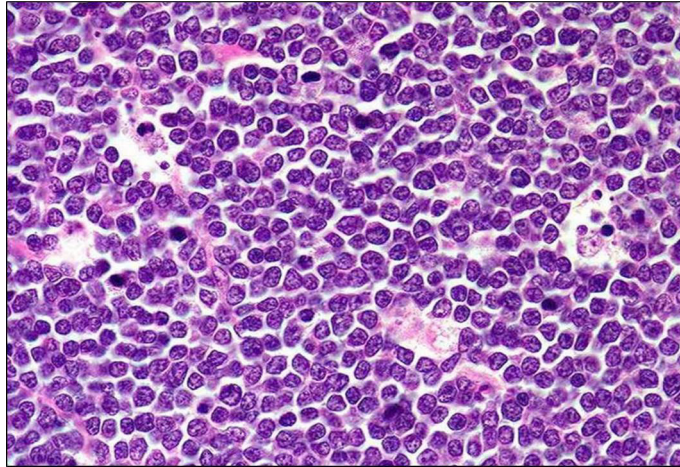


Fig. 8.3 Linfoma linfoblástico agudo (es.slideshare.net).

B. Leucemia linfoblástica aguda (LLA):

La **leucemia linfoblástica aguda (LLA)** es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. Es una *neoplasia de células madre hematopoyéticas clonales derivada de progenitores de células B* (**fig. 8.4**).

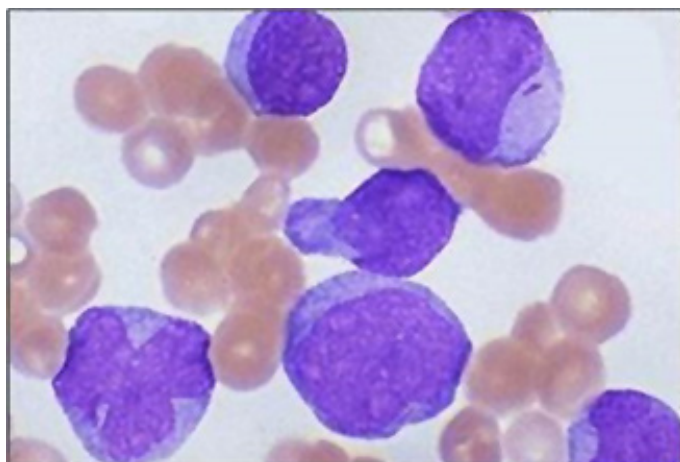


Fig. 8.4 Leucemia linfoblástica aguda (mrcophth).

- Genética.

La LLA presenta *hiperdiploidía*, *polidiploidía* y *translocaciones* (**cuadro 8.2**).

Translocaciones (LLA)	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1;19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B, hiperleucocitosis
t(9;22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Filadelfia, hiperleucocitosis.
t(4;11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B, hiperleucocitosis.
t(12;21)(p13;q22)	25%	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico.

Se ha comprobado que la *hiperdiploidía* (> 51 cromosomas) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. Ello sería debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y resultan más sensibles a este fármaco. En el **cuadro 8.3** se presentan las anomalías citogenéticas recurrentes comunes en LLA pediátrica y adulta según riesgo.

Grupos de riesgo	Anomalías citogenéticas	Clínica: Pronóstico	Frecuencia
Bueno	Hiperdiploidía (> 50 cromosomas)	Favorable	25-30% en niños 7-8% en adultos
	t (12; 21)/ETV-RUNX1	Favorable en niños, indeterminado: adultos	25% en niños 0-4% en adultos
Intermedio	t (1; 19)/E2A-PBX1	Intermedio a favorable	1-6% en niños 1-3% en adultos
	t (5; 14)/IL3-IGH	Intermedio	Raro
Alto	t (9; 22)/BCR-ABL1	Malo	1-3% en niños 25-30% en adultos
	t (v; 11q23) / KMT2A (MLL) reordenamientos	Malo	2-3% en bebés 1-2% en niños 4-9% en adultos
	Hipodiploidía (< 44 cromosomas)	Mal pronóstico	6% en niños 7-8% en adultos

Los estudios del perfil genético muestran mutaciones genéticas implicadas en varias vías clave e incluyen las alteraciones *CRLF2* y *PAX5* y las mutaciones *TP53*, *REBBP*, *ERG*, con aberraciones genéticas características.

La **fig. 8.5** muestra la frecuencia de anormalidades genéticas y moleculares en la LLA pediátrica considerando los *porcentajes de translocaciones e hiperdiploidía*.

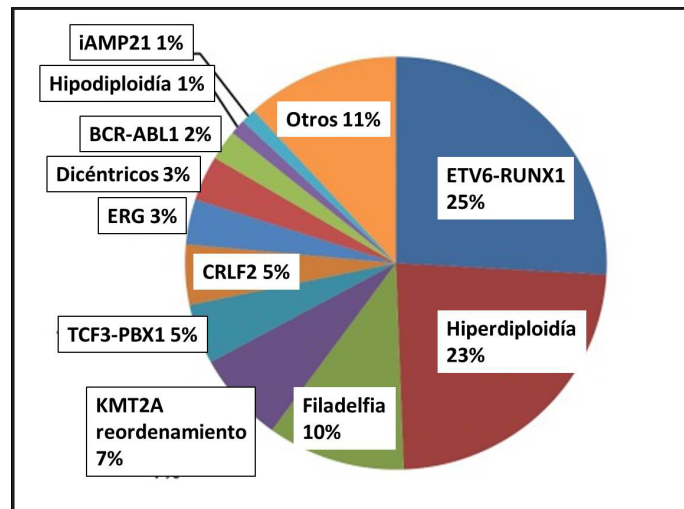


Fig. 8.5 Frecuencia de anomalías genéticas en la LLA pediátrica

(Dos Santos P, Slavutsky I. et al., 2017).

8.4 Linfoma linfocítico de células pequeñas (4%).

Neoplasia linfocítica de células pequeñas que se localiza en los ganglios linfáticos. Se presenta en personas mayores de 50 años (**fig. 8.6**).

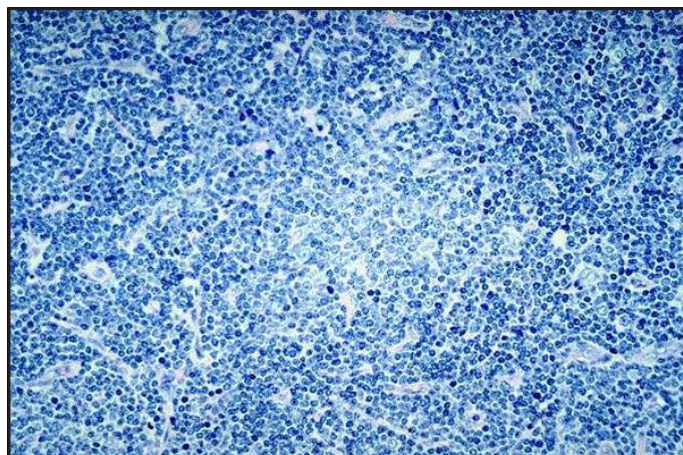


Fig. 8.6 Linfoma linfocítico de células pequeñas (congnat).

Genética:

- Reordenamientos de IgL.
- Trisomía 12 (30%).
- Anomalías del 13q (25%).
- t/14;19: BCL1/2/3: inhibición de apoptosis.

8.5 Leucemia linfocítica crónica (LLC) (20%).

La *leucemia linfocítica (LLC)* es la forma más frecuente de leucemia en los países occidentales. Es una enfermedad común que afecta a una de cada 20.000 personas de 50 años, y alcanza a una de cada 3.300 en personas de más de 80 años. (fig. 8.7).

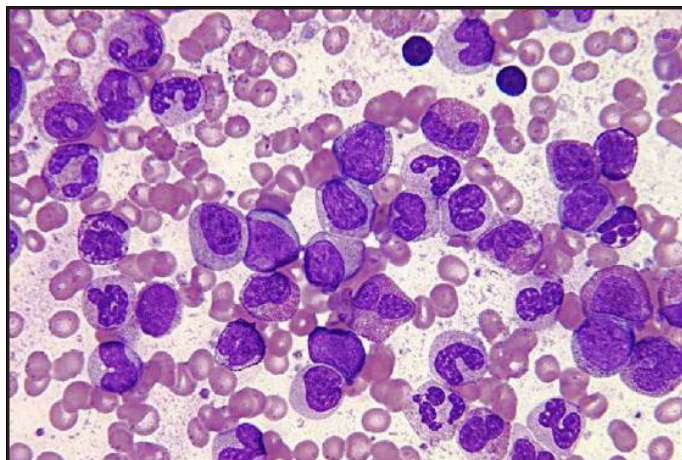


Fig. 8.7 Leucemia linfocítica crónica (elespectador).

Genética:

- Deleciones:

- del13q (50%)
- del12;14
- del11q3 (5-20%)
- del17;6q (3-10%)
- del11q
- del17p (pronóstico desfavorable)

- Alteraciones del cromosoma 14.

- Reordenamiento de IgH/IgL.

Estudios recientes permitieron revelar en la LLC la presencia de ~0,9 mutaciones por megabase (Mb) y una carga de ~10-30 eventos no-silentes por paciente. Dichos estudios hicieron posible la detección de **mutaciones somáticas** previamente desconocidas, entre las cuales cabe mencionar las observadas en los **genes NOTCH1, SF3B1, BIRC3 y MYD88**, que podrían constituir nuevos marcadores moleculares en LLC.

En el **cuadro 8.4** se presentan dichas mutaciones en los diferentes momentos evolutivos de la enfermedad.

Cuadro 8.4 LLC	NOTCH1	SF3B1	BIRC3	MYD88
Diagnóstico	5-10%	5-10%	5%	3-5%
Progresión	13-20%	15%	25%	-
Refractaria	13-20%	20%	25%	-

En el **cuadro 8.5** se integran los rearrreglos genómicos y las nuevas mutaciones marcando riesgo y sobrevida a los 10 años (Dos Santos P, Slavutsky I, 2017).

Cuadro 8.5 Grupo	Riesgo	Sobrevida a 10 años
Disrupción TP53	Muy alto	37,7%
Disrupción BIRC3		
Mut NOTCH1	Intermedio	48,5%
Mut SF3B1		
Del11q22		
Cariotipo normal	Bajo	70,7%
Trisomía 12		
Del13q14	Muy bajo	84,2%

8.6 Linfoma linfoplasmocítico (1%).

Neoplasia que muestra una única célula proliferante, con características intermedias entre los linfocitos y las células plasmáticas (linfocitos plasmocitoides) (fig. 8.8).

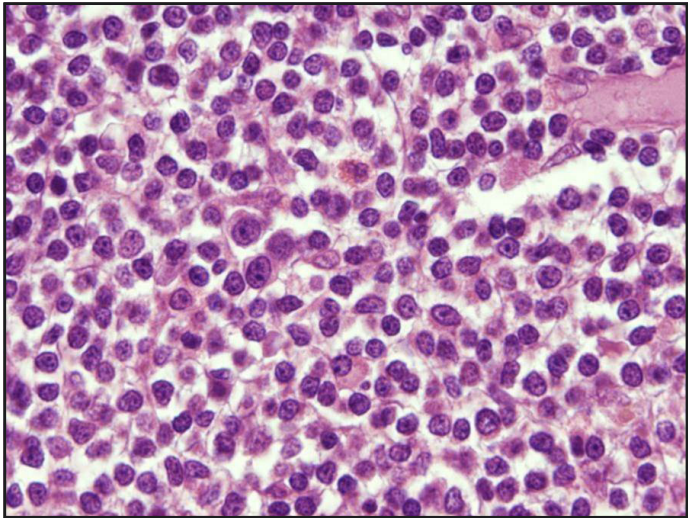


Fig. 8.8 Linfoma linfoplasmocítico (Atlas de Gech).

Genética:

- Translocaciones:
- t(9;14) (p13;q32). Gen: PAX5: *función*: gen homeobox.
- Reordenamiento de genes en IgH/IgL.
- MYD88L265P.

8.7 Mieloma múltiple (1%).

El mieloma múltiple es una enfermedad heterogénea con subtipos definidos por diversas alteraciones genéticas y epigenéticas en las células plasmáticas clonales.

Es una gammapatía monoclonal con múltiples masas tumorales formadas por neoplasias de células plasmáticas con afectación politópica del esqueleto, ganglios y piel. Causa 1% de muertes en países occidentales. Presenta lesiones osteolíticas múltiples en cualquier hueso.

Las células de la médula ósea están reemplazadas por *plasmoblastos* y *plasmocitos*, *células multinucleadas*, *células en llama*, *células de Mott* con gotas citoplasmáticas de color azul y *células con inclusiones*: fibrillas, bastoncillos cristalinos, cuerpos de Russell, equivalentes intranucleares y cuerpos de Dutcher (**fig. 8.9**).

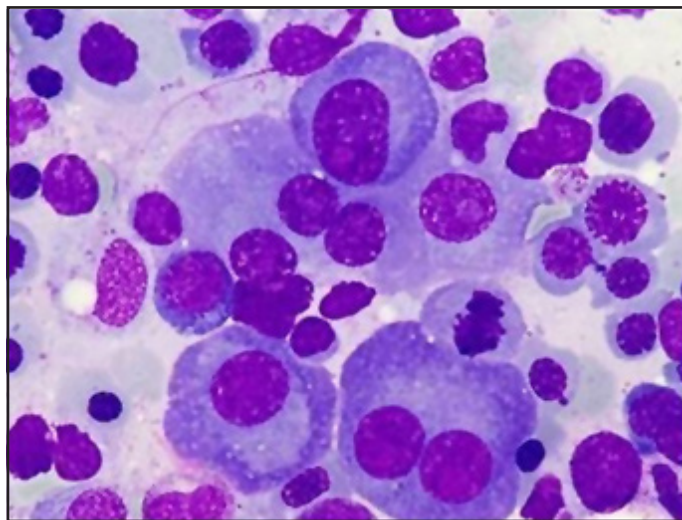


Fig. 8.9 Mieloma múltiple (efesalud).

Genética:

Las aberraciones genéticas se han utilizado como base para clasificar la enfermedad, establecer categorías de pronóstico, y como marcadores predictivos de una respuesta terapéutica.

Mieloma de riesgo alto (25%):***FISH:***

- Del17p13 (p53): cromosoma 13. Mal pronóstico.
- t(4;14) (p16; q32). Gen de fusión IgH-MMSET: sobreexpresa FGFR3 (menor sobrevida).
- t(14;16) (q32,q23) Gen: factor de transcripción c-maf que estimula la progresión en el ciclo celular mediante la sobreexpresión de ciclina D2 (menor sobrevida).

Citogenética:

- Del13q14: regula el ciclo celular (corta sobrevida).
- Hipodiplodía.

Mieloma de riesgo estándar (75%):

- t(11;14) (q13;q32). Gen: de ciclina D1.
- t(6;14)
- Hiperdiploidía: es considerada favorable en la remisión (mayor sobrevida).
- Anormalidades del cromosoma 1 (muy frecuente).

En recientes estudios se ha correlacionado la amplificación de la región cromosómica lq21 con la sobreexpresión del **gen CKS1B**. El producto de este gen forma parte de un complejo sistema que regula la entrada a la fase S del ciclo celular (menor sobrevida).

- Mutaciones Ras (menor sobrevida)

8.8 Plasmocitoma (3%).

El plasmocitoma es una neoplasia con proliferación de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas que puede tener una supervivencia prolongada (fig. 8.10).

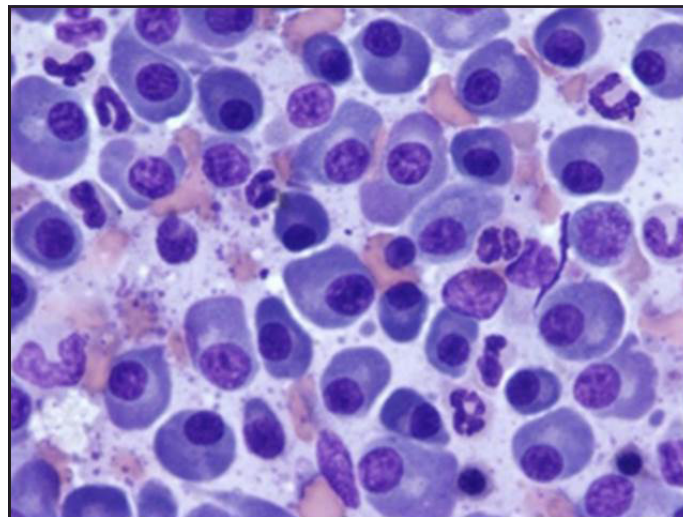


Fig. 8.10 Plasmocitoma (slideshare).

Genética:

- Deleciones: del13q y reordenamiento de 14q
- Translocación: (4;14) (p16,3; q32). *Función:* afecta la *proliferación celular*.

8.9 Linfoma de células del manto (5-10%).

Neoplasia con proliferación de los linfocitos B vírgenes pre-germinales de la zona interna del manto (fig. 8.11).

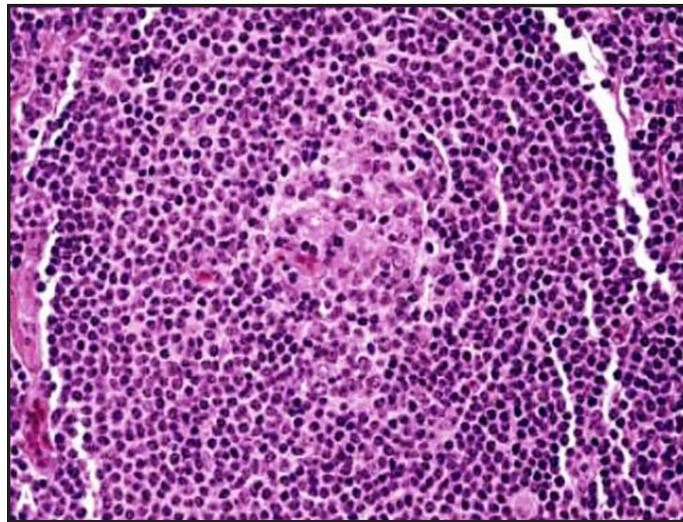


Fig. 8.11 Linfoma de células del manto (slideshare).

Genética:

La patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la *regulación del ciclo celular* (sobreexpresión de ciclina D1, disminución de p14 y p16) y de las *vías que intervienen en la respuesta al daño del ADN*, la *apoptosis* (mutación del gen ATM, p53) y la *sobrevida* (sobreexpresión de BCL2, AKT, mTOR, entre otros).

Translocación:

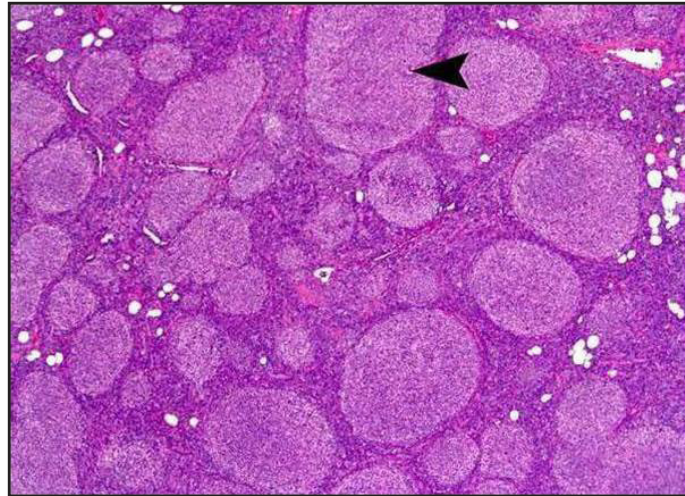
- t(11;14) (q13;q32): gen BCL1: *función:* *regulador de las fases G₁/S*.
- Sobreexpresión de PRAD1/ciclina D1 (cromosoma 11).
- Reordenamiento: genes de IgH y IgL.
- SOX11 (factor de transcripción) (más del 90% de los casos).

Las alteraciones cromosómicas secundarias son muy frecuentes y pueden afectar a los cromosomas 3q, 8p, 1p, 6p, 9p, 11q, 12q, 13q y 17p, entre otros.

- Tetraploidía.

8.10 Linfoma folicular (20-30%).

El linfoma folicular es el segundo LNH más frecuente en occidente (20-30 % del total de los LNH). Es una neoplasia indolente de las células B del centro germinal (**fig. 8.12**).



8.12 Linfoma folicular (nextews).

Genética:

Aunque la supervivencia global de los pacientes con LF ha mejorado con la introducción de nuevas terapias, existe una heterogeneidad significativa en los resultados y una necesidad de estrategias terapéuticas diseñadas racionalmente que consideren la biología de la enfermedad. Los estudios de secuenciación de próxima generación han identificado las mutaciones del *gen modificador de la cromatina* (GMC) como un sello distintivo de LF, destacando las modificaciones epigenéticas como un objetivo terapéutico atractivo en esta enfermedad. Comprender los roles complejos de estas mutaciones será fundamental para identificar y adaptar de manera precisa las vulnerabilidades asociadas. Estudios recientes han proporcionado información sobre las consecuencias funcionales del GMC mutado con mayor frecuencia (*KMT2D*, *CREBBP* y *EZH2*) y apuntan a un papel para estos eventos al modificar los programas de diferenciación de células B normales y al impedir la salida del centro germinal. Sin embargo, la mayoría de los LF adquieren en serie múltiples mutaciones de GMC, lo que sugiere que existe un nivel de cooperación entre estos eventos que aún no se ha definido.

- Translocación: (14;18) (q32;q21).
- Gen: BCL-2 (cromosoma 18): *función: inhibidor de apoptosis*.
- Yuxtaposición del locus IgH (cromosoma 14).

8.11 Linfoma difuso de células B grandes (30%).

Proliferación difusa de células B grandes, con genotipo y fenotipo heterogéneos. El perfil de expresión génica ha identificado subgrupos: similar a **células B activadas [ABC]**, **células tipo B de centro germinal [CBG]** y **no clasificadas**.

Se identificaron cuatro subtipos genéticos prominentes: denominados **MCD** (basados en la concurrencia de mutaciones MYD88 y CD79B), **BN2** (basado en fusiones BCL6 y mutaciones NOTCH2), **N1** (basado en mutaciones NOTCH1) y **EZB** (basado en mutaciones EZH2 y translocaciones BCL2). Estas características genotípicas permiten establecer diferentes estrategias terapéuticas. Los pacientes con el subtipo CGB generalmente tienen un mejor pronóstico que los pacientes con el subtipo ABC. Presenta células grandes anaplásicas (**Fig. 8.13**).

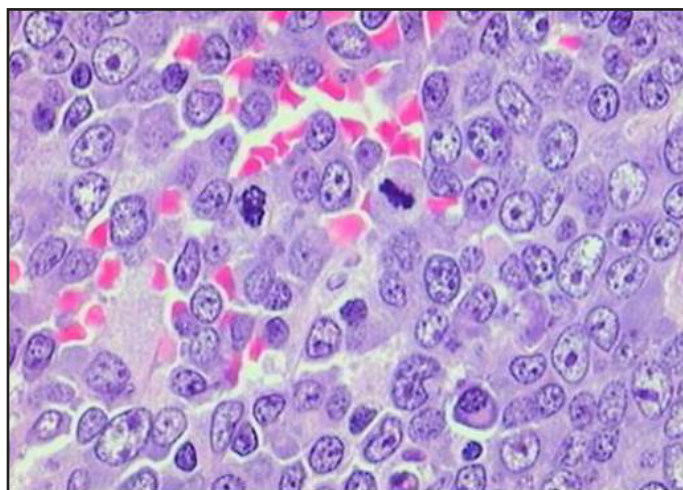


Fig. 8.13 Linfoma difuso de células B grandes (conganat).

Genética: translocaciones(t):

- t(3;14) (q27;q32)
- t(3;22) (q27;q11)
- t(8;14)
- t(1;14) (p22; q14)
- t(14;18) (q32;q21)
- t(1;2) (p22;p12)
- t(2;3) (p12;q27). Gen: BCL-6: *función: factor de transcripción.*
- del17p
- del11q
- del13q
- Mutación: BCL10.
- MYD88.
- A20.
- Trisomías 3, 12, 18.
- Reordenamiento de genes de IgH/IgL y receptor de células T (RCT).

Los **microARN (miR)** son ARN reguladores cortos no codificantes que controlan la expresión génica a nivel postranscripcional y desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión del cáncer, actuando como oncogenes o como supresores tumorales. La identificación de miR expresados en pacientes con neoplasias malignas hematológicas en comparación con individuos sanos ha sugerido que estas moléculas pueden servir en el diagnóstico clínico y como biomarcadores pronósticos.

Se observó un patrón de expresión de miR único para cada enfermedad. En comparación con individuos sanos, 61 miR se expresaron aberrantes en linfoma difuso de células B (LDCB) y 85 en linfoma folicular (LF); 20-30% de los miR expresados de manera aberrante se superponen entre los dos linfomas. Se detectaron 970 pares de miR-mRNA para LDCB y 90 para LF. En el LDCB se identificaron 7 miR que se expresan aberrantemente (miR-15a, miR-16, miR-17, miR-106, miR-21, miR-155 y miR-34a-5p). Este patrón de expresión específico puede ser una herramienta de diagnóstico potencial.

8.12 Linfoma de Burkitt (5%).

Es un linfoma linfoblástico observado principalmente en niños africanos y se asocia a infección por VEB (fig. 8.14).

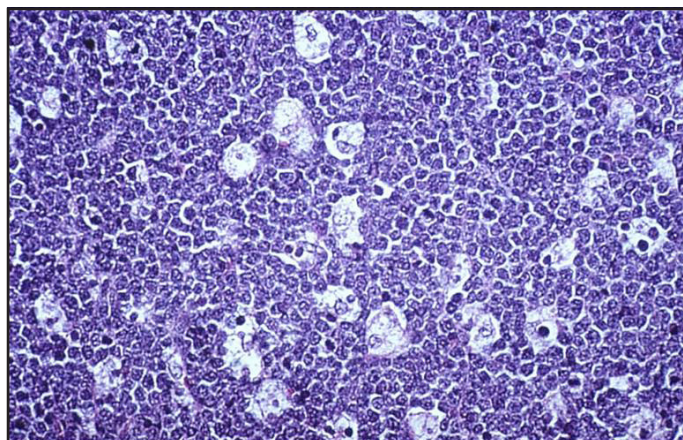


Fig. 8.14 Linfoma de Burkitt (atlas de Gech).

Genética: translocaciones (t):

- t(14;18) (q24;q32)
- t(8;2) (p11;q24)
- t(8;22) (q24;q11)
- Gen: C-MYC en el cromosoma 8. *Función: factor de transcripción.*

8.13 Linfomas de zona marginal (ganglionar, esplénico y extraganglionar) (5%).

Se trata de linfomas de células B ubicados en los ganglios linfáticos, bazo y tejidos extraganglionares. Aparecen en la mediana edad. Fueron descritos inicialmente en mucosas como “*malto-mas*”. Se originan en tejidos afectados por procesos inflamatorios crónicos, permanecen localizados por largos períodos y pueden recidivar (fig. 8.15).

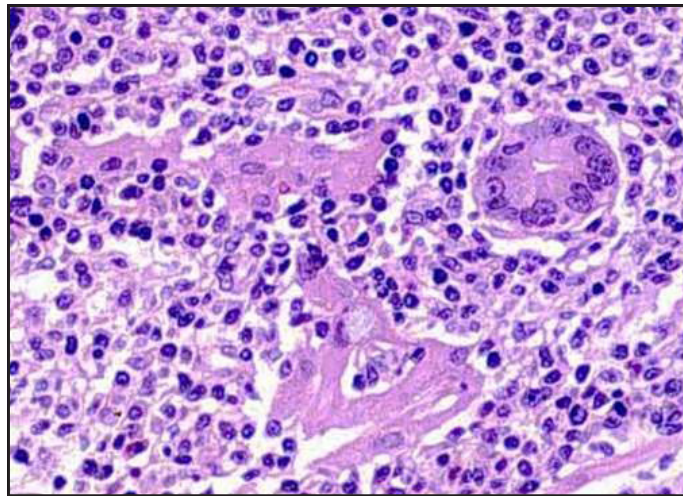


Fig. 8.15 Linfoma MALT (rutgers.edu).

Genética:

Translocaciones MALT:

- t(11;18) (q21;q21): gen: AP12, MALT1
- t(1;14); (q22;q22): gen: BCL10
- t(14;18) (q32;q21): gen: MALT1
- t(3;14): gen. FOXP1
- *Función: regulador de apoptosis.*
- Trisomía 3.
- Reordenamiento de IgH.

Esplénico:

- Pérdidas de 7q21-32.
- Reordenamiento de genes IgH/IgL
- t(11;14)

Nodal:

- Reordenamiento de genes IgH/IgL
- Trisomía 3
- t(11;18)

8.14 Tricoleucemia (2%).

Neoplasia de células B características (2% de las leucemias). Afecta hombres de edad media (4:1). Las células leucémicas presentan *finas proyecciones similares a pelos* (**fig. 8.16**).

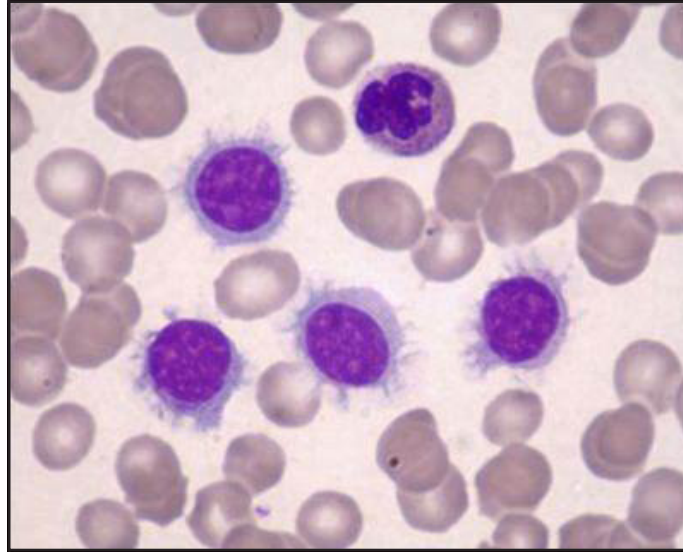


Fig. 8.16 Tricoleucemia (Atlas de Gech)

8.15 Linfoma de células T maduras.

Neoplasia de linfocitos T y NK maduras. Progresar en 6 meses a 1 año. El linfoma extranodal de células T/NK está asociado con la infección por el VEB (**fig. 8.17**).

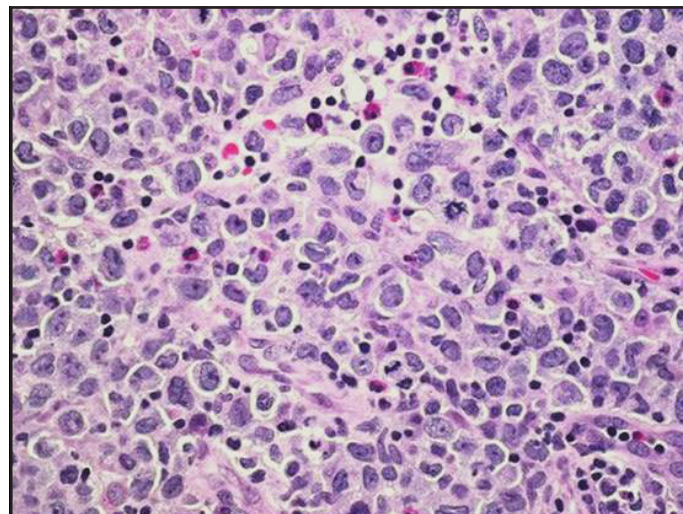


Fig. 8.17 Linfoma de células T maduras (aequum).

Genética:

Reordenamiento clonal de genes del receptor de células T (RCT).

8.16 Leucemia de células T maduras.

Las formas leucémicas de células T presentan núcleos grandes irregulares (**fig. 8.18**).

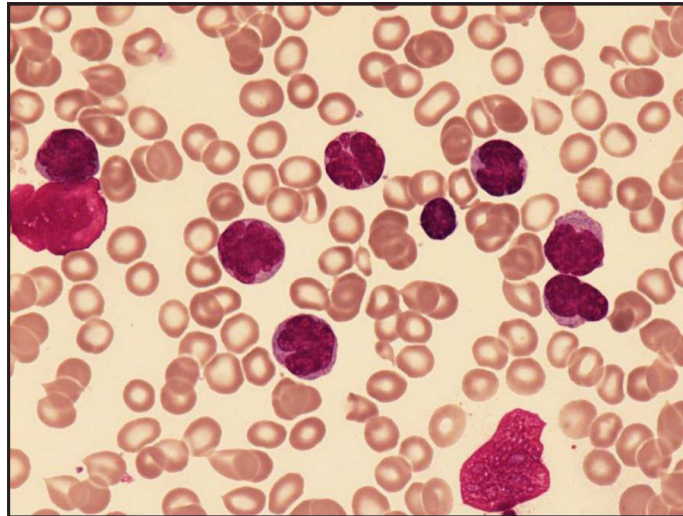


Fig. 8.18 Leucemia de células T maduras (Atlas de Gech).

Genética:

- Reordenamiento de genes del receptor de células T (RCT).
- Genoma del HTLV-1 integrado en todos los casos.

8.17 Micosis fungoides.

Proliferación de células CD4+ de la piel (fig. 8.19).

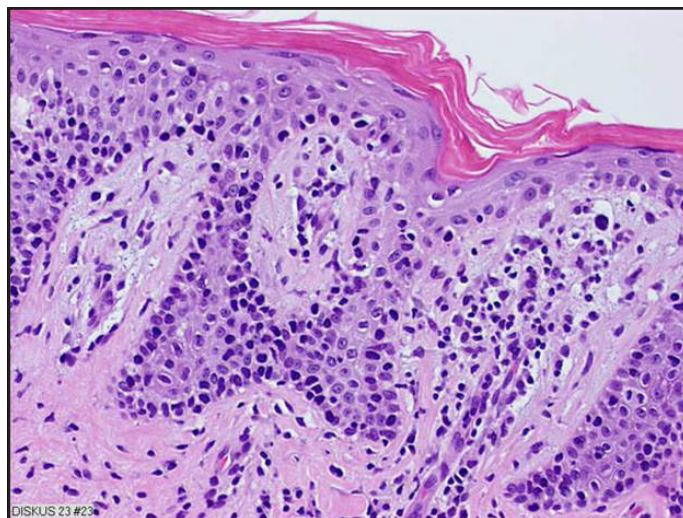


Fig. 8.19 Micosis fungoides (Pathologyoutlines).

Genética:

- Reordenamiento de genes del receptor de células T (RCT).

8.18 Síndrome de Sézary.

Es una variante de micosis fungoides que se manifiesta como una eritrodermia exfoliativa generalizada (fig. 8.20).

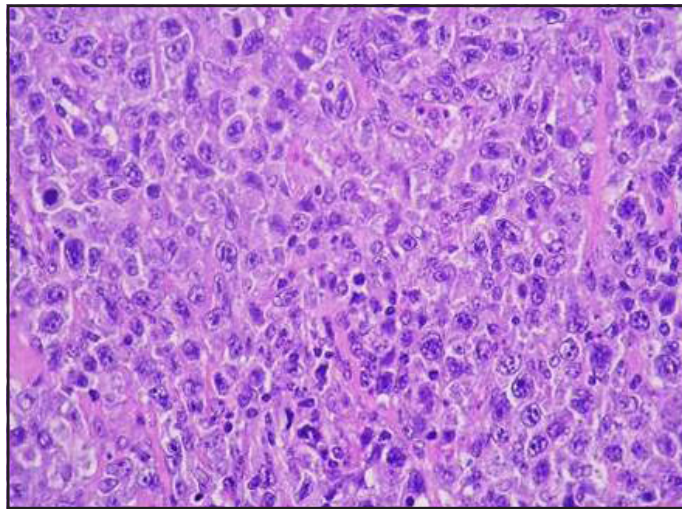


Fig. 8.20 Síndrome de Sézary (femexer).

Genética:

- Reordenamiento de genes del receptor de células T (RCT).

8.19 Leucemia/linfoma linfoblástico de NK.

Es un tumor hemocitopoyético raro de linfoblastos NK definido en la clasificación de la OMS 2008 en la categoría de leucemias agudas de linaje ambiguo (fig. 8.21).

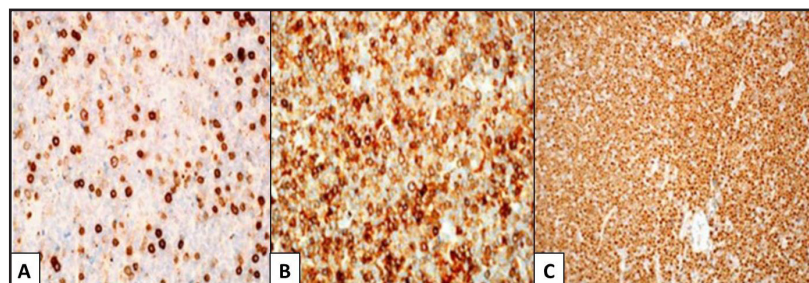


Fig. 8.21 Leucemia linfoblástica de NK A. Hay positividad para CD3 (parcial). B. CD7+ C. TdT+. Es CD20- (Sedick Q, 2017).

Genética:

- No reordenamiento genes TCR. Asociación con VEB.

8.20 Linfoma angioinmunoblástico.

Inicialmente fue considerado un proceso reactivo hiperinmune atípico y se lo denominó *linfadenopatía angioinmunoblástica*, reconociéndose el alto riesgo de evolución a linfoma. Estudios moleculares han demostrado la **clonalidad T**, por lo que se la considera un *verdadero linfoma* (**fig. 8.22**).

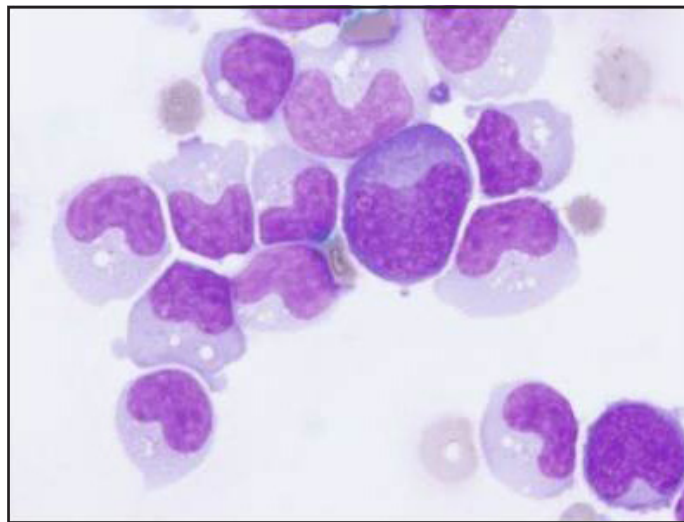


Fig. 8.22 Linfoma angioinmunoblástico (Atlas de Gech).

Genética:

- Trisomía en el cromosoma 3 y/o 5 variable.
- Alteraciones en el cromosoma X.
- Reordenamiento clonal de genes para TCR (75%).
- IgH (10%).
- Genoma de VEB en muchos casos.

8.21 Histiocitosis maligna.

Enfermedad sistémica maligna caracterizada por la proliferación de histiocitos malignos y sus precursores. Involucra las proliferaciones malignas de las células terminales de la diferenciación monocítica, es decir, histiocitos y células dendríticas (**fig. 8.23**).

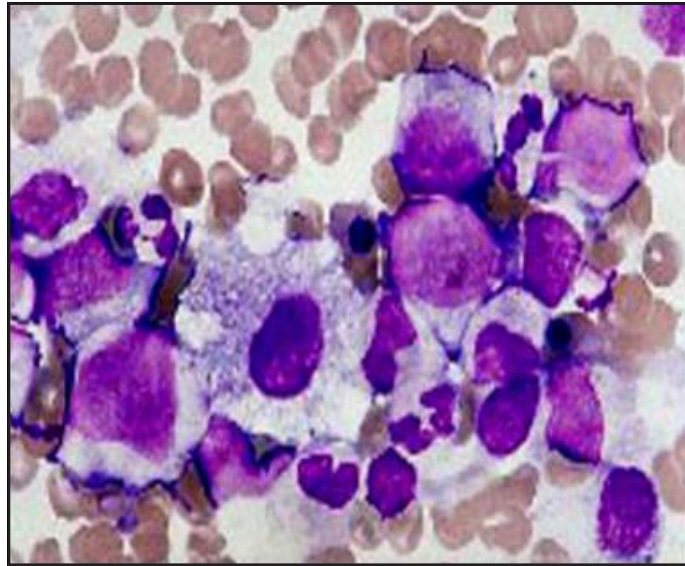


Fig. 8.23 Histiocitosis maligna (scielo.org).

Genética: sin esclarecer.

8.22 Sarcoma histiocítico (localizado).

El *sarcoma histiocítico* es una neoplasia maligna rara, con características morfológicas e inmo-histoquímicas de histiocitos (macrófagos) maduros. Se presenta en ganglios linfáticos y en sitios extraganglionares como la piel, tejidos blandos y particularmente el aparato gastrointestinal, por lo general asociado con enfermedad avanzada y curso clínico agresivo (**fig. 8.24**).

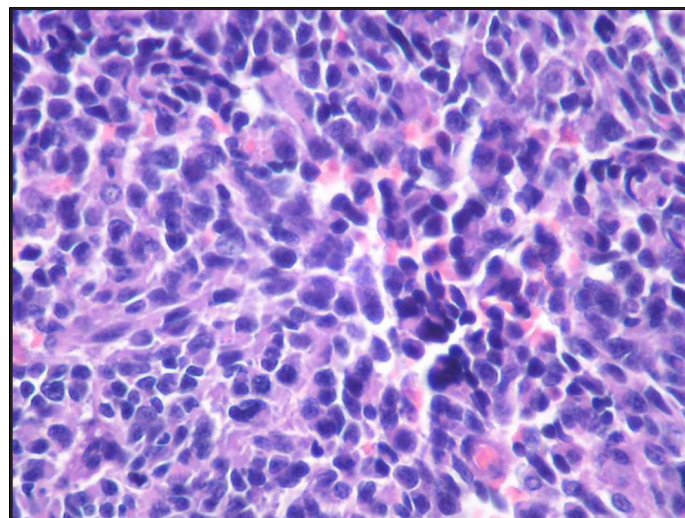


Fig. 8.24 Sarcoma histiocítico (histovegblog).

Genética:

Existe evidencia genética de una interacción de genes supresores tumorales **PTEN y p16 (INK4A)/p14 (ARF)**. Estos genes han mostrado inactivación epigenética o genética.

8.23 Histiocitosis de células de Langerhans.

Es una *proliferación de las células mononucleares dendríticas con infiltración local o difusa (fig. 8.25)*.

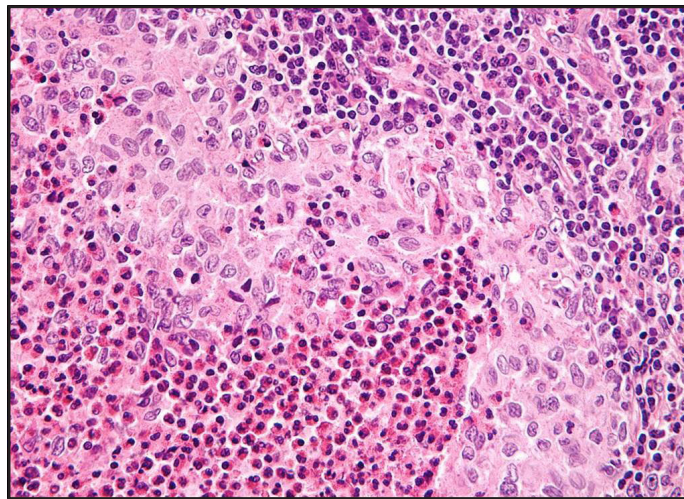


Fig. 8.25 Histiocitosis de células de Langerhans (leucocitos).

Genética:

- Mutaciones: genes BRAF , MAP2K1, RAS y ARAF.

8.24. Sarcoma de células de Langerhans.

Proliferación neoplásica de células de Langerhans fusocelulares (fig. 8.26).

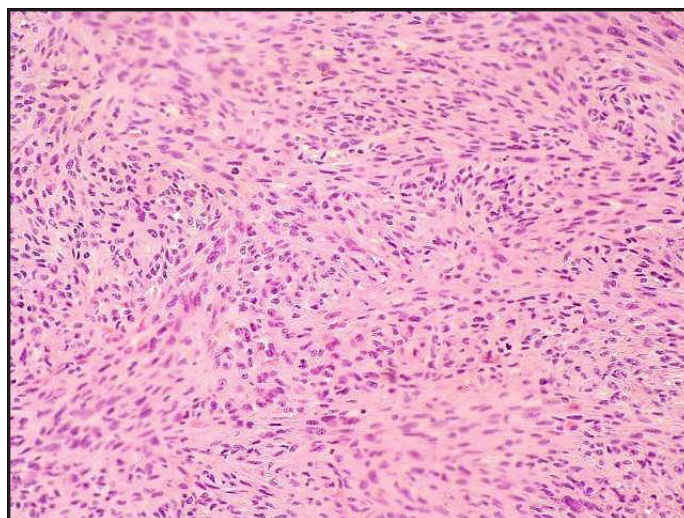


Fig. 8.26 Sarcoma de células de Langerhans (comunidad virtual de anat. patológica).

Genética: sin esclarecer.

8.25 Sarcoma/Tumor de células dendríticas foliculares.

Neoplasia linfoide muy rara que presenta células dendríticas foliculares proliferantes (fig. 8.27).

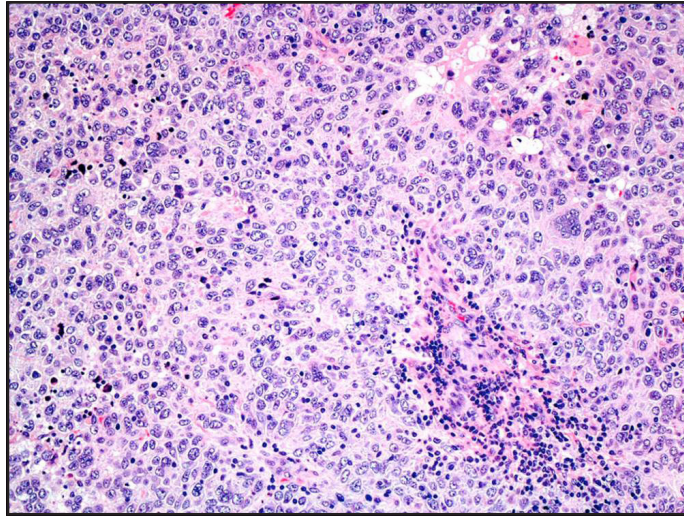


Fig. 8.27 Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares (Elsevier).

Genética: sin esclarecer.

8.26 Sarcoma de células dendríticas interdigitantes.

Neoplasia de células dendríticas interdigitantes (fig. 8.28).

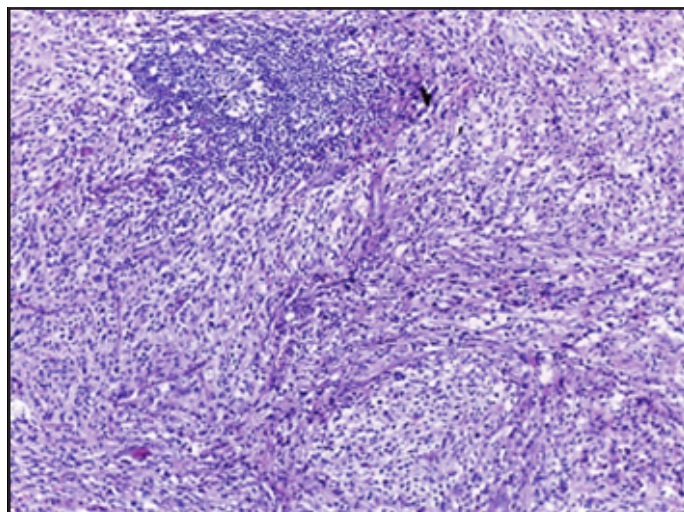


Fig. 8.28 Sarcoma de células dendríticas interdigitantes (scielo).

Genética: sin esclarecer.

Referencias.

- Braggio E, Albarracín Garramuño F. El uso de alteraciones genéticas en la estratificación por riesgo del mieloma múltiple. Medicina (Bs. As.) 73(4), 2013.
- Cuceu C et al. Inestabilidad cromosómica en el linfoma de Hodgkin: una revisión en profundidad y perspectivas. Cancer (Basilea) 10(4), 2018.
- Dos Santos P, Slavutsky I. Novel mutations in chronic lymphocytic leukemias. Hematología, Volumen 21 N° Extraordinario: 397-404, XXIII Congreso Argentino de Hematología, noviembre 2017.
- Green MR. Mutaciones genéticas modificadoras de la cromatina en el linfoma folicular. Blood 131 (6): 595-604, 2017.
- Hershkovitz-Rokah O , Geva P, Salmon-Divon M, Shpilberg O, Liberman-Aronov S. Análisis de red de microRNAs, genes y su regulación en linfomas difusos y foliculares de células B. Oncotarget 9 (8): 7928-7941, 2018.
- Taylor J et al. Diagnóstico y clasificación de neoplasias malignas hematológicas sobre la base de la genética. Blood 130(4):410-423, 2017.
- Onaindia A, Medeiros LJ, Patel KP. Utilidad clínica de biomarcadores moleculares de diagnóstico y pronóstico identificados recientemente en neoplasmas de células B maduras. Mod Pathol 30 (10): 1338-1366, 2017.
- Schmitz R et al. Genética y patogénesis del linfoma difuso de células B grandes. N Engl J Med 378 (15): 1396-1407, 2018.
- Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnóstico y clasificación de neoplasias hematológicas sobre la base de la genética. Blood 130 (4): 410-423, 2017.
- Tiacchi E et al. Mutaciones generalizadas de los genes de la vía JAK-STAT en el linfoma de Hodgkin clásico. Blood, 2018. Doi: 10.1182/blood-2017-11-814913.
- Zhang X et al. Leucemia/linfoma linfoblástico B: nuevos conocimientos sobre genética, aberraciones moleculares, subclasificación y terapia dirigida. Oncotarget 8(39):66728-66741, 2017.

CAPÍTULO 9

Epigenética de los linfomas

9.1 Epigenética: conceptos básicos.

La **epigenética** (del griego *epi*: sobre; *genética*) comprende los **factores epigenéticos**, determinados por el ambiente celular y no por la herencia, que regulan procesos que modifican la actividad del ADN, sin alterar la secuencia de nucleótidos. El término fue acuñado por Conrad Hal Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente.

En la **figura 9.1** se señala: *célula* → *núcleo* → *cromosomas* → *solenioide*: ADN → *nucleosoma*: *fibra de ADN* que envuelve las 8 *histonas* → *gen* → *nucleótido* formado por una base nitrogenada y un fosfato. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el ADN: *adenina* (A), *guanina* (G), *timina* (T) y *citosa* (C).

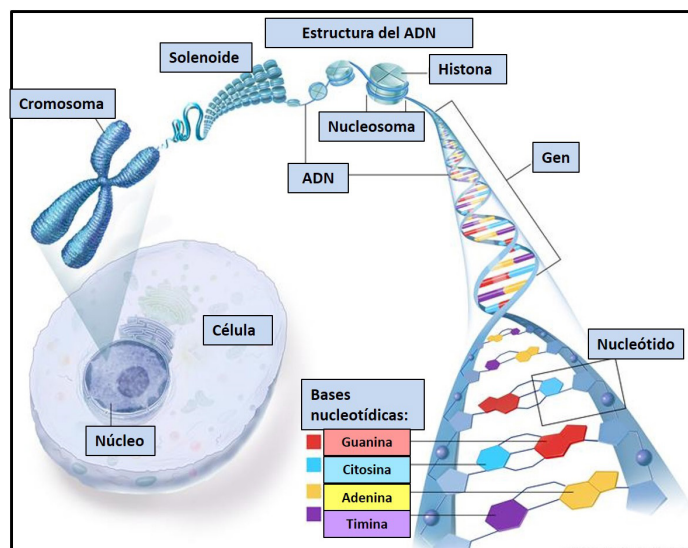


Fig. 9.1 Estructura del ADN (National Cancer Institute).

El **genoma** presenta **regiones codificantes** que determinan la naturaleza química de las proteínas a sintetizar y **regiones reguladoras** que establecen el orden de las bases nitrogenadas. Para ser funcionales las moléculas de **ADN** deben someterse al **proceso de transcripción** por el que son copiadas fielmente a otra molécula con una naturaleza química similar: el **ARN**.

9.2 Epigenoma:

Está constituido por *señales químicas que regulan la actividad de los genes*. Se creía que los genes eran inamovibles pero la figura del **epigenoma**, cambia esta falsa creencia. Los genes pueden estar desregulados cambiando su *activación o inactivación*. El gen está *encendido o apagado* y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen para activarlo o apagarlo. La epigenética es capaz de explicar que personas con el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. ¿Por qué? *Porque tienen epigenomas distintos*.

En la estructura molecular interna de los cromosomas se distinguen:

a. Genes codificadores de proteínas: únicos depósitos de la herencia.

b. Genes no codificadores: cumplen una función destacada ya que las señales químicas unidas al **ADN** constituyen la cromatina. Se forman cadenas activas de **ARN**, que alteran el comportamiento de los genes codificadores.

9.3 Mecanismos epigenéticos:

Pueden integrar señales genómicas y ambientales. La epigenética influye sobre el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y las neoplasias. *No se altera la secuencia del ADN, pero cambia su expresión*.

Metilación del ADN: es un proceso epigenético que participa en la regulación de la expresión génica de dos maneras, directamente al impedir la unión de factores de transcripción, e indirectamente propiciando la estructura cerrada de la cromatina. La metilación se da en mayor grado en las islas con alta concentración de Citosina-Guanina (CpG) que forman parte de la región promotora de los genes. Para que la metilación se produzca de forma adecuada necesita de la enzima metiltransferasa, encargada de establecer y mantener los patrones de metilación.

La **hipermetilación** se asocia con el **silenciamiento de genes**. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de efectos ambientales. En los mamíferos se ha visto que la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la dieta, tienen como función el agregado de grupos metilos. Si hay **hipermetilación** en los genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN, se produce una mayor frecuencia de tumores. Si hay **hipometilación** también se presentan enfermedades. Además, estudios recientes han demostrado que la metilación es un mecanismo de defensa contra virus y parásitos que pueden dañar el ADN.

La *metilación del ADN es un marcador epigenético del silenciamiento de genes* que puede ser usada como un marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. Se considera que la metilación es un proceso unidireccional. Cuando una secuencia **CpG** adquiere metilación, *esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal*. Por otra parte, la pérdida de metilación genómica o hipometilación, se asocia frecuentemente con el proceso neoplásico y es proporcional a la severidad de la enfermedad. Los genomas de las células preneoplásicas, cancerosas y envejecidas comparten cambios importantes en los niveles de metilación.

- a. La **hipometilación** de la heterocromatina conduce a una inestabilidad genómica que incrementa los eventos de recombinación mitótica. La **hipometilación** se relaciona con la sobreexpresión de ciertas proteínas en los procesos de invasión y metástasis.
- b. La **hipermetilación** se produce en genes individuales y en las islas **CpG** de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales. La **hipermetilación** está involucrada con el *silenciamiento de genes*.

El éxito de la mayoría de los métodos depende de la *transformación química de las citosinas no metiladas a uracilos*, por el tratamiento con bisulfito de sodio, que no afecta las 5-metilcitosinas, y marca el estado metilado o no metilado de los dinucleótidos **CpG**. La tecnología basada en el *análisis del ADN metilado* es considerada una poderosa herramienta para el diagnóstico, terapia y pronóstico de enfermedad (Mesa-Cornejo V. y col., 2006).

Impronta genética: se manifiesta sólo en organismos superiores. Cuando hablamos de “*imprinting*”, nos referimos a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. Este cambio es la forma de manifestarse que tienen los genes “*imprimados*”, por lo general ligada a su origen parental. Un gen imprintado se manifiesta de una manera cuando su origen es *paterno* y de otra cuando proviene del gameto *materno*.

La **cromatina** está conformada por una unidad básica: el **nucleosoma** (fig. 9.2), conformado por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) unidas a proteínas no histónicas. El ADN se enrolla en el nucleosoma.

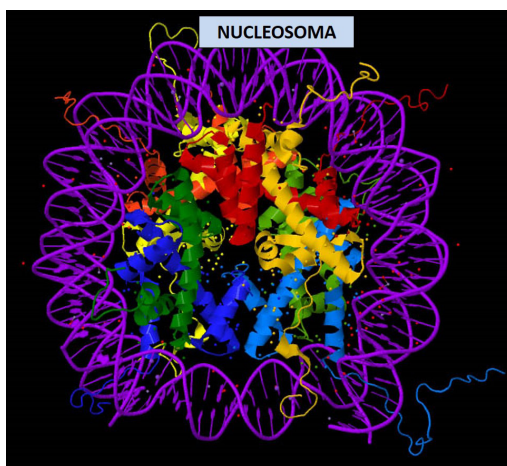


Fig. 9.2 Nucleosoma (es.wikipedia.org).

Modificación de las histonas: al analizar el origen de cada proceso se encuentra que están involucrados los genes y los cambios genéticos, por ej.: mutaciones. Se han podido discernir **mecanismos epigenéticos** en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen patologías cardiovasculares, neurológicas, neoplásicas, reproductivas e inmunes.

Las histonas sufren procesos de *metilación, acetilación, fosforilación, deaminación, isomerización y ubiquitinización*. El **código epigenético** está constituido por un *sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas*. En las **figs. 9.3 a 9.5** se muestran las **histonas octaméricas**.

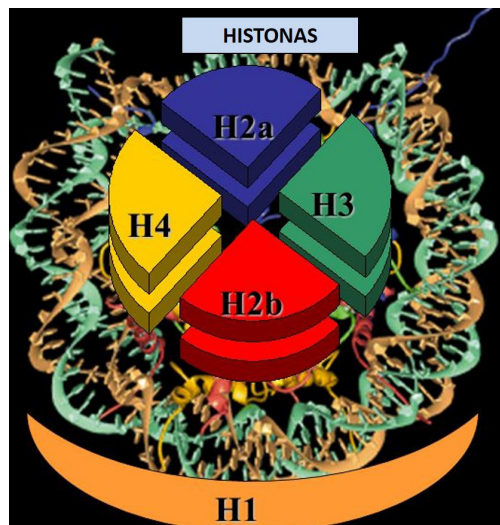


Fig. 9.3 Histonas (slideplayer.es).

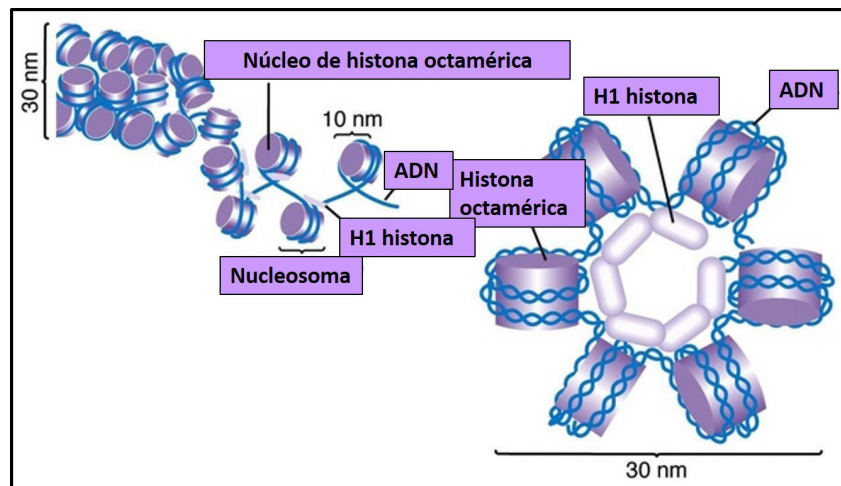


Fig. 9.4 Histonas octaméricas (es.quora.com).

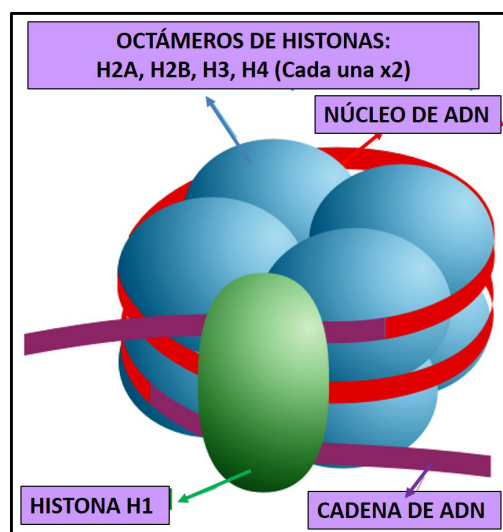


Fig. 9.5 Histonas octaméricas (Empyria).

Las **histonas** son proteínas que rodean al ADN y *gobiernan la expresión de los genes*, pues sus colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los grupos metilos que determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado (fig. 9.6).

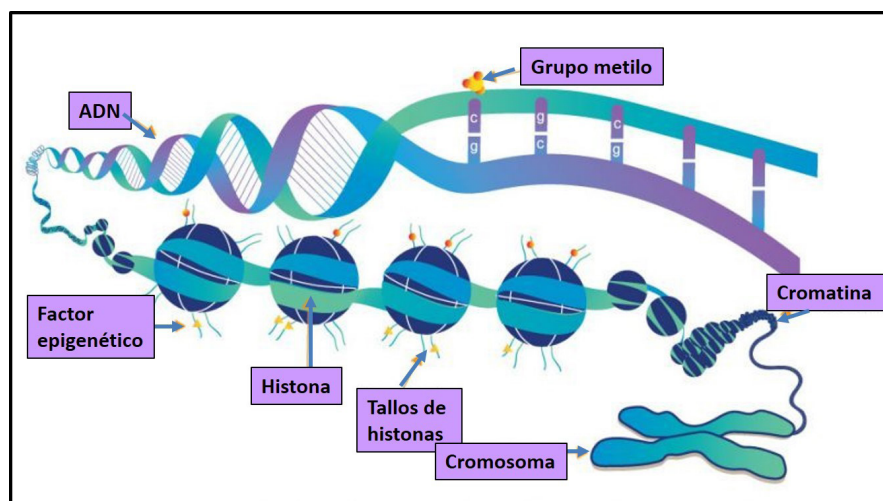


Fig. 9.6 Histonas (epigenetica).

En la **fig. 9.7** se observan los **mecanismos epigenéticos** afectados por anomalías del desarrollo, químicos ambientales, drogas, envejecimiento y dieta. El proceso se detecta en: cáncer, enfermedades autoinmunes, desórdenes mentales y diabetes. La **metilación del ADN activa o reprime genes**. Las colas de las histonas se unen a los factores epigenéticos y alteran la activación de los genes.

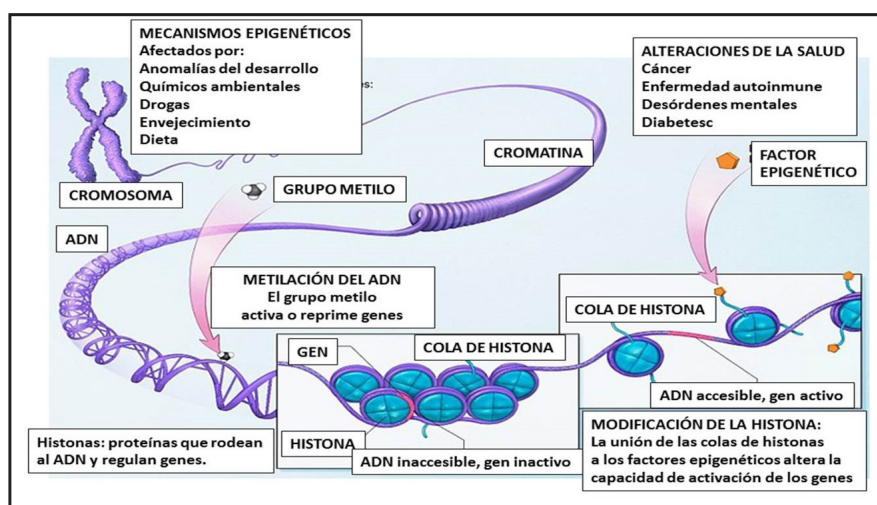


Fig. 9.7 Código de las histonas y metilación del ADN (Empyria).

9.4 Epigenética y cáncer.

El cáncer es una enfermedad compleja con alteraciones de tipo genético y epigenético. La primera alteración epigenética fue descrita en cáncer a mediados de los 80; momento en el que se descubre el primer **oncogén**. Hubo un retraso respecto al mundo de la genética porque no existían las herramientas metodológicas para estudiar el epigenoma. En 1996 encontramos comunicaciones acerca de los primeros genes inactivados de forma epigenética en cáncer. Los **cánceres hereditarios** sólo son un **10%** y un **90% son tumores esporádicos**. Está claro que en la formación de tumores esporádicos hay una contribución epigenética muy importante. Sabemos que hay genes protectores del cáncer que no actúan porque *están alterados de forma epigenética*.

Metilación del ADN en el cáncer.

La *metilación aberrante del ADN* está asociada con el *silenciamiento génico no programado*. Los genes que tienen niveles muy altos de *5-metilcitosina* en su región promotora son silenciados. Este proceso es esencial en el desarrollo embrionario, y en las células somáticas. Los patrones de metilación del ADN son transmitidos a las células hijas. Los patrones aberrantes de metilación del ADN explican un gran número de enfermedades. La **hipermetilación** es una de las mayores modificaciones epigenéticas responsable de reprimir la transcripción de los genes supresores de tumores con inactivación del gen. La **hipometilación** también ha sido implicada en el desarrollo y progresión del cáncer a través de diferentes mecanismos. Otra forma de la *regulación génica* se hace por medio de los *ARN de interferencia (iARN)*, que no codifican para una proteína específica, pero sus secuencias son complementarias al ADN o ARN codificante e impiden su traducción. Es una forma de regulación negativa de la expresión a nivel postranscripcional. Los **iARN** se unen a secuencias complementarias y evitan que se haga la traducción a proteínas. Regulación génica: tumores, envejecimiento, estrés por metilación en genes neurales y anomalías del desarrollo fetal. En la **fig. 9.8** se observa la **acetilación/metilación del ADN en células normales y neoplásicas**.

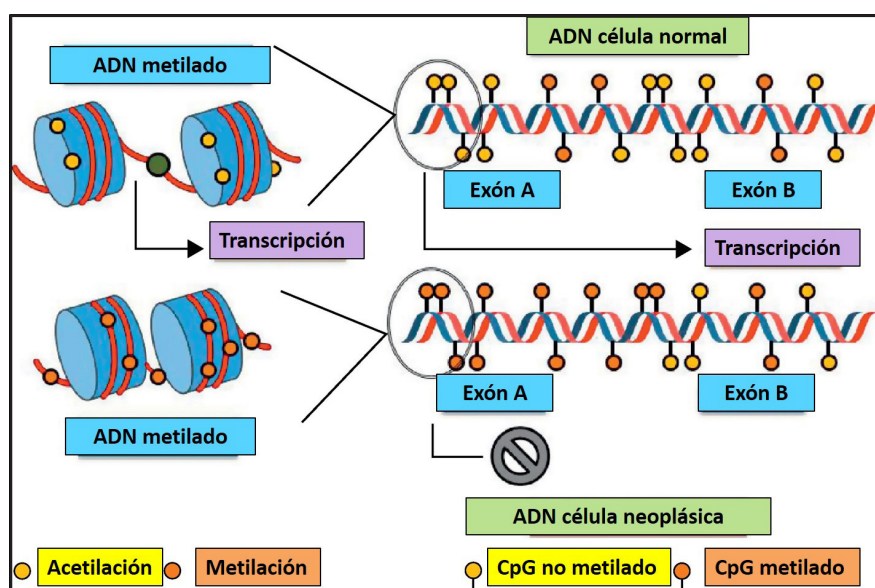


Fig. 9.8 Acetilación y metilación del ADN en células normales y neoplásicas (elselvier.es).

Biomarcadores epigenéticos.

Hacen referencia a cualquier tipo de variación que ocurra en el material genético y es posible su detección en el organismo portador de dicho cambio. Se han desarrollado marcadores encargados *de ubicar moléculas que se relacionen con un estado particular de activación o inactivación de un gen*. Por ejemplo, la detección de una *alta cantidad de moléculas de metilo*, indica un estado de *inactivación del gen*. Para la detección del cáncer, uno de los marcadores que se usa con mayor frecuencia es el promotor de los *genes involucrados en la inhibición de quinasas*, dependientes de las ciclinas **p15, p16 y RASSF1A**. Se toman muestras de sangre del paciente en el que se pueden detectar secuencias metiladas de los genes mencionados. Un factor clave en este campo es la *heredabilidad de la marcación epigenética de una generación a otra*, lo que permite aumentar el éxito de las terapias génicas. Si los cambios estructurales de la cromatina pueden ser determinados en gran medida por los factores ambientales y esto puede ser heredable, serían importantes en la expresión adaptativa según el ambiente. Esto ha llevado a considerar no sólo la expresión de los genes, sino también *la manera en que dicha expresión puede ser modificada por factores ambientales*. La *regulación epigenética* se hace por medio de cambios estructurales, como es la *adición de metilos*, que pueden alterar los lugares de acción de enzimas, dando variaciones cromosómicas o transformaciones celulares por pérdidas en el *mecanismo de control del crecimiento o por activación de la apoptosis*. Todo esto puede resultar en cambios en el fenotipo y aumentar la posibilidad de enfermedades.

Epigenética, cáncer y vía de señalización NOTCH.

La epigenética del cáncer está proporcionando nuevas perspectivas. Hay ejemplos de modificaciones epigenéticas en células cancerígenas: *la metilación del ADN es responsable del silenciamiento génico asociado con la impronta paterna, represión génica heterocromática e inactivación del cromosoma X*. Las células neoplásicas contienen patrones de metilación de ADN modificados, es decir, están mucho menos metiladas que las células normales. Los *promotores de genes en células neoplásicas están hipermetilados*. Se cree que estas modificaciones hacen disminuir la represión de la transcripción sobre la mayoría de genes que estarían silenciados en las células normales. Estos perfiles de metilación se usan hoy en día para el diagnóstico de tumores. Además, *las células cancerosas presentan modificaciones en las histonas*. **La ruta de señalización NOTCH** está involucrada tanto en el desarrollo como en la renovación de tejidos, por lo que jugaría un papel ideal en la proliferación del cáncer. **NOTCH** es importante en la determinación de *destinos celulares, proliferación, apoptosis, diferenciación, migración y desarrollo celular*. Se determinó que los receptores **NOTCH** en los mamíferos y los **ligandos delta** están involucrados en la formación de tumores. Una activación aberrante del receptor **NOTCH1** está relacionada con el 50% de los tipos de *leucemia linfoblástica aguda* de células T. *Si se inactiva la vía de transducción NOTCH se incrementa la formación de tumores*. Los silenciamientos epigenéticos aumentan la formación de tumores, y esto podría plantear *terapias epigenéticas para combatirlos*. *Se ha documentado que las enzimas ADN-metiltransferasa e histonadeacetilasa son muy efectivas en el diagnóstico del cáncer, y podrían ayudar a la supresión de tumores cancerígenos*.

9.5 Epigenética y reloj circadiano (fig. 9.9).

Los **ritmos circadianos** son ritmos biológicos con una duración cercana a las **24 horas** que regulan nuestra actividad metabólica, hormonal y conductual diaria, respondiendo a la luz/oscuridad del ambiente. Se establecen por la actividad transcripcional intrínseca de un grupo de genes denominado **genes reloj**, que se expresan rítmicamente en los tejidos. Estudios recientes sugieren que las alteraciones del ritmo circadiano representan un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en humanos. De manera interesante se encontró que ratones mutantes del gen reloj *Per2* desarrollan tumores. Se han analizado biopsias de diversos tipos de cáncer en humanos, demostrando que la expresión de los genes *Per1*, *Per2* o *Per3* está reducida respecto al tejido normal.



Fig. 9.9 Reloj circadiano (24 hs) (elheraldo.co).

Ritmo circadiano de la proteína PER.

Se han realizado estudios de la regulación transcripcional del gen **BMAL1**, un componente crítico del reloj circadiano de los mamíferos, incluida la metilación del ADN. Se detectó que las islas **CpG** en la **BMAL1** y los promotores **PER2** estaban hiper e hipometilados, respectivamente, y que el **5-aza-2 desoxicitidina (aza-dC)** no sólo aumentó la expresión génica de **PER2**, sino que el **PER2** osciló dentro de las 24 hs. Es decir, dicha hipermetilación de islas **CpG** en el promotor **BMAL1** restringió la expresión de **PER2** que fue recuperada por **aza-dC** en 1 día. El **RPIB9**, promotor de células RPMI8402 que es un punto de acceso de metilación en la leucemia linfoblástica, también estuvo hipermetilado y **aza-dC** recuperó la expresión de **RPIB9** en 3 días. *Se sugiere que la recuperación de la expresión génica inducida por aza-dC a partir de la metilación del ADN depende de un gen y que el sistema circadiano presenta una respuesta rápida a la desmetilación* (Tomita T. et al, 2016) (fig. 9.10).

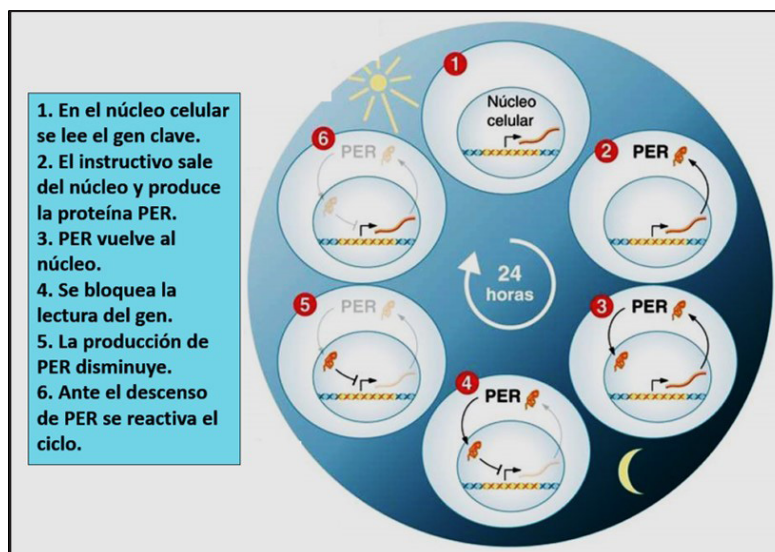


Fig. 9.10 Reloj circadiano (24 hs) de PER (tekcrispy.com).

Ritmo circadiano de las proteínas PER-CRY.

En los mamíferos los genes **Per** actúan en conjunto con los genes **Cry**, que codifican para los criptocromos, un grupo de proteínas sensibles a la luz azul. En la actualidad conocemos varios genes **Per** y varios genes **Cry**. El dímero formado por **CLOCK** y **BMAL1**, actúa como factor de transcripción de 2 de los genes **Per** y 3 de los genes **Cry**. Una vez sintetizado su **mARN** se transloca al citoplasma donde se producen las proteínas **PER** y **CRY**. Con el paso de las horas, la cantidad de **PER** y **CRY** citoplasmática aumenta y cuando es suficientemente alta, dichas proteínas se translocan al núcleo, donde se unen a **CLOCK** y **BMAL1**, dando lugar a la disociación de la región promotora de **Per** y **Cry**, “apagando” la expresión de **PER** y **CRY**. Una vez que **CLOCK** y **BMAL1** son disociados del ADN, se degradan en el proteosoma. La producción de dichas proteínas inhibe su propia síntesis, lo que se conoce como **retroalimentación negativa**. Los niveles de **PER/CRY** y **BMAL1/CLOCK** oscilan en fases opuestas y están sincronizadas con la luz. **JARID1** actúa aumentando la transcripción de **CLOCK-BMAL1**. El tiempo estimado para las diferentes fases de alta y baja expresión de **PER** y **CRY** y las oscilaciones de activación de **CLOCK** y **BMAL1** en fases opuestas se hace en 24 horas. Las células de nuestro organismo usan los niveles de estas proteínas como indicadores del momento del día en que se encuentran y así deciden si es momento de dormir o de estar despierto. Los niveles de **PER** van aumentando durante el día, llegando a su pico máximo por la tarde, lo que provoca, de alguna manera aún desconocida, su efecto sobre **CLOCK** y **BMAL1** en el núcleo, reduciendo la expresión de **PER** durante la noche. Los genes **Per** están siendo transcritos activamente porque los factores **CLOCK** y **BMAL1** están ejerciendo su función correctamente, ya que han sido “despertados” por **JARID1** (fig. 9.11).

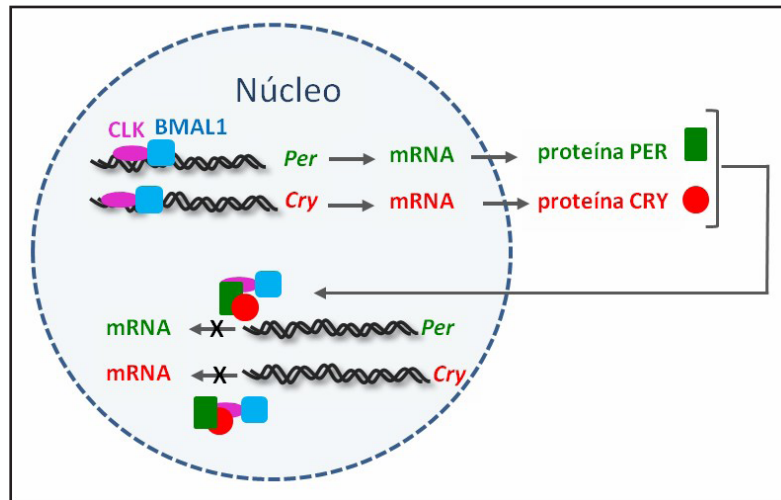


Fig. 9.11 Ritmo circadiano de las proteínas PER y CRY (webs.ucm.es).

Silenciamiento miR-125b y el desarrollo normal de células B.

La desregulación de varios **microARN (miR)** puede influir en los puntos críticos de desarrollo durante la hematopoyesis, que finalmente conducen al desarrollo de enfermedades autoinmunes o neoplásicas. Se ha documentado que el **miR-125b** se expresa en progenitores multipotentes de médula ósea y células mieloides, pero se cierra en el linaje de células B. La expresión mal regulada de **miR-125b** dificulta la salida de células B inmaduras de la médula ósea a la sangre periférica. Dicha alteración parece estar mediada principalmente por la expresión inhibida del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (**S1PR1**). *El silenciamiento fisiológico de **miR-125b** es necesario para el desarrollo normal de las células B y también actúa como un mecanismo de supresión del cáncer* (Li G. et al., 2018).

9.6 Epigenética, una esperanza en el tratamiento de linfomas.

Las alteraciones epigenéticas se encuentran entre los biomarcadores que pueden llegar a tener un mayor impacto clínico en el campo de la oncohematología. Se han documentado ensayos clínicos en fase I con inhibidores de **BET** y **EZH2**. Ya hay estudios que avanzan hacia el futuro, mostrando actividad en el linfoma difuso de células B, con este tipo de inhibidores, como los ensayos con *birabresib* (López CM., Madrid, Gaceta Médica, 2018).

Linfomas infantiles y de adolescentes (LH y LNH).

Se documentó la *expresión y estado de metilación* de 7 genes con propiedades supresoras en linfomas de niños y adolescentes. Se halló que los genes **SPI1**, **PRDX2**, **DLEC1**, **KLF4** y **DAPK1** se expresan significativamente menos en los pacientes respecto al grupo control ($p = 0,0001$). Sin embargo, la expresión de los genes **CDKN2A** y **FOXO1** en los grupos de pacientes y control no fue estadísticamente diferente. Las *relaciones de metilación* de todos los genes con exclusión de **CDKN2A** y **FOXO1** fueron significativamente mayores en los grupos de LH y LNH respecto a controles ($p=0,0001$). Se demostró que los genes **SPI1**, **PRDX2**, **DLEC1**, **KLF4** y **DAPK1** fueron silenciados mediante **hipermetilación** en los tejidos tumorales. Los genes silen-

ciados epigenéticamente pueden ser candidatos como biomarcadores u objetivos terapéuticos en la infancia y la adolescencia (Özdemir I. et al., 2018).

Leucemia/linfoma y la vía de señalización JAK/STAT.

La vía de Janus quinasa (JAK)/transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) es fundamental para la señalización de receptores de diversas citoquinas y factores de crecimiento. Estos receptores transmiten *señales de antiapoptosis, proliferación y diferenciación que son críticas para la hematopoyesis y la respuesta inmune* (Drennan AC., 2017) (**fig. 9.13**).

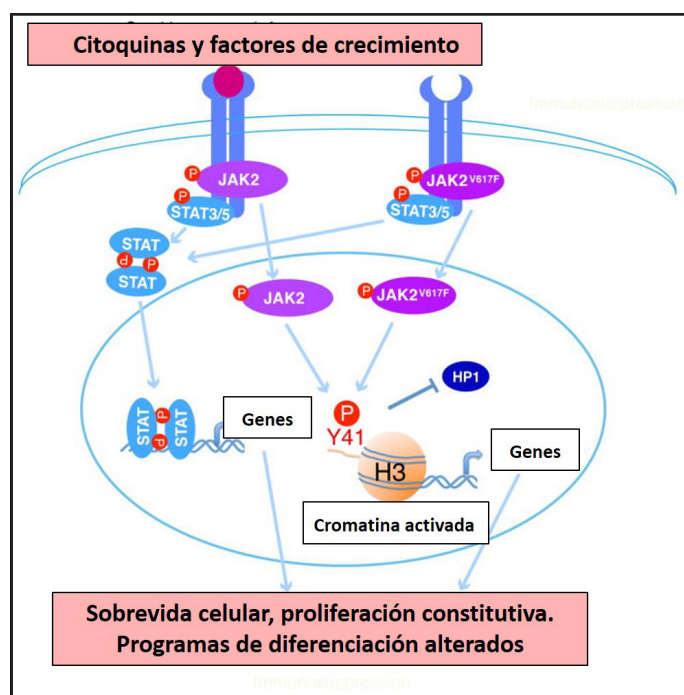


Fig. 9.13 Vía de señalización JAK-STAT (Drennan AC et al.).

En el *linfoma de células B del mediastino primario (PMBL)* y el *linfoma de Hodgkin (LH)*, la señalización autocrina de **IL-13** y la amplificación del cromosoma **9p24** dan como resultado la activación constitutiva de **JAK2**. Además de la fosforilación de **STAT6**, **JAK2** también puede fosforilar la **tirosina 41** de la histona H3 (**H3Y41**) y posteriormente conduce a la transcripción de genes eucromáticos. Los genes diana de **JAK2** que se inducen para la expresión a través de este mecanismo no canónico incluyen los otros genes de amplicón **9p24** **JMJD2C**, **PD-L1** y **PD-L2**, y muchos genes oncogénicos tales como **MYC**. Por lo tanto, la expresión persistente de estos genes *promueve la supervivencia y proliferación de células cancerígenas o elude la inmunidad tumoral*. El linfoma difuso de células B grandes de tipo B activado (**ABC DLBCL**), **JAK1** se activa por la producción autocrina de **IL-6** y/o **IL-10**, que resulta de las mutaciones de **MYD88** y otros mecanismos de activación de **NF-κB**. Activado **JAK1** regula la expresión génica a través de la vía canónica **STAT3** y el mecanismo no canónico modifica la cromatina para promover la supervivencia y proliferación celular (**figs. 9.14 A-B- 9.15**).

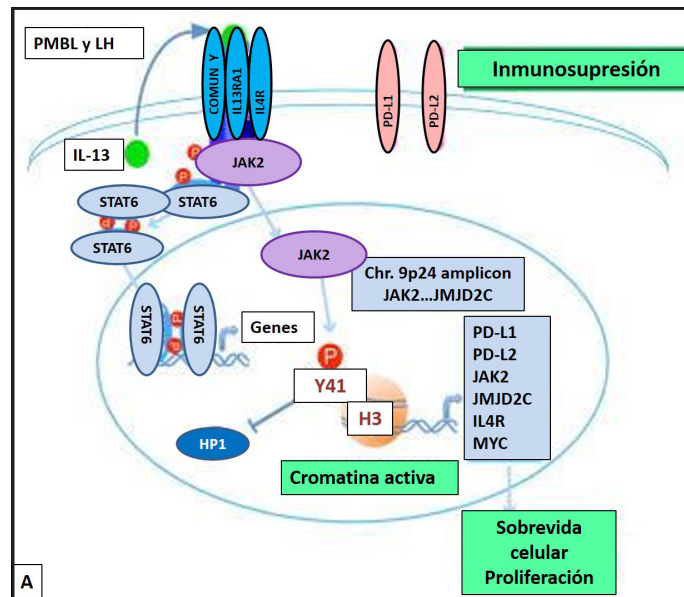


Fig. 9.14 Vía de señalización JAK-STAT en linfoma primario de mediastino (PMBL) y el linfoma de Hodgkin (LH) (Drennan AC et al.).

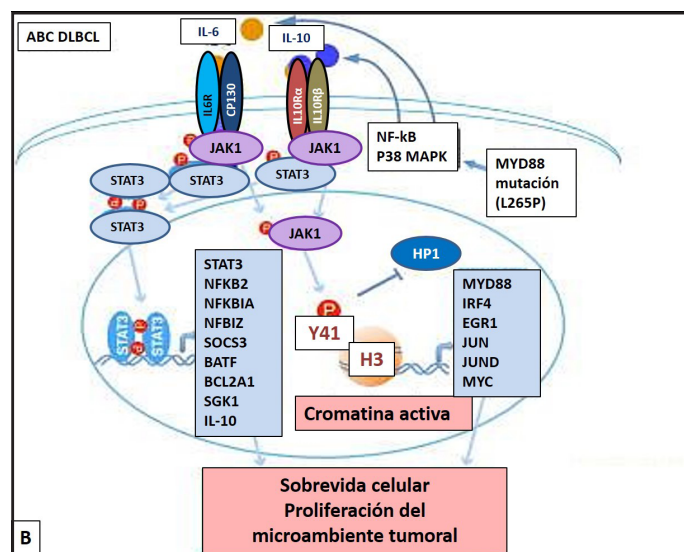


Fig. 9.15 Vía de señalización JAK-STAT en ABC DLBCL (Drennan AC et al.).

Se ha comunicado que los **JAKs nucleares** modifican epigenéticamente la cromatina para aumentar la expresión génica independiente del STAT y juegan un papel importante en la **patogénesis de neoplasias hematológicas** (Drennan AC. et al, 2017)

Distinto estado de metilación del ADN en linfomas de células B.

Los recientes avances en análisis genómicos han revelado mutaciones prevalentes en los reguladores de los fenómenos epigenéticos, incluido el *estado de metilación del ADN global*. Los ejemplos incluyen *mutaciones en isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) y 2 (IDH2)*. Estas mutacio-

nes inhiben la conversión de 5-metilcitosina (5mc) a 5-hidroximetilcitosina (5hmC). Las células linfoides no tumorales de los centros germinales (hiperplasia linfoide reactiva) son 5 mC+, pero 5hmC-. De manera similar, en los linfomas foliculares sus centrocitos normales son 5 mC+, pero 5hmC-. *Los linfomas de células B con subtipos histológicos diferentes se asocian con estados de metilación del ADN global distintos que se asemejan a los de sus homólogos normales* (Matsuda I y col., 2014).

Los cambios de metilación de SIRT1, KLF4, DAPK1 y SPG20 en los linfocitos B derivados de linfoma folicular (LF) y difuso de células B grandes (DLBCL).

La metilación en el LF y en el DLBCL es uno de los principales *mecanismos epigenéticos de la regulación génica*. El regulador de información silenciosa 1 (SIRT1) es una lisina-desacetilasa de clase III que desempeña varias funciones y se considera que es un promotor tumoral. El LF y el DLBCL presentan *cambios de metilación de SIRT1, KLF4, DAPK1 y SPG20*. Se demostró una correlación positiva entre SIRT1 y el aumento de la expresión de BCL6 en FL. La metilación de SIRT1 *disminuye en FL y DLBCL, con aumento de la metilación de KLF4, DAPK1 y SPG20* (Frazzi R. et al., 2017).

La citidina desaminasa inducida por activación (AICDA) conduce a la heterogeneidad epigenética y acelera la linfomagénesis del centro germinal.

AICDA es una enzima que media la *maduración de la afinidad y facilita la desmetilación del ADN en las células B del centro germinal*. La mayor heterogeneidad epigenética de AICDA acelera la linfomagénesis y la sobreexpresión de AICDA causa una enfermedad más agresiva en linfomas murinos impulsados por BCL2. *Este fenotipo se asocia con una mayor heterogeneidad de la metilación de citosina, pero no con una mayor carga de mutación somática mediada por AICDA*. En contraposición, *la heterogeneidad de metilación de la citosina de células B normales se pierde con la depleción de AICDA* (Teater M. et al., 2018).

El inhibidor de histonas deacetilasa romidepsina induce la diferenciación en linfomas de origen centrogerminal a través de la regulación BCL6.

El BCL6 es un *represor transcripcional* que resulta indispensable para la inmunidad adaptativa, dado que es esencial para la formación del centro germinal, donde se produce la generación de anticuerpos de alta afinidad. Es un master regulador de diferentes vías de señalización del centro germinal, inhibiendo la diferenciación a células plasmáticas, la respuesta al daño de ADN, la apoptosis y las rutas que intervienen en los estadios finales de la diferenciación de los LB. *La desregulación de BCL6 es suficiente para la generación de linfomas*. La expresión de BCL6 está regulada por mecanismos transcripcionales y postranscripcionales. La desregulación de BCL6 se detecta en diferentes tipos de linfomas agresivos de origen centrogerminal, siendo especialmente frecuente en el *linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)*. A pesar de los avances, los linfomas todavía tienen una alta tasa de recidivas. El desarrollo de *terapia dirigida contra BCL6* se plantea como una atractiva alternativa para estos pacientes. Varios estudios han desarrollado moléculas que inhiben el dominio BTB y moléculas que actúan a nivel del dominio RD2 de BCL6. *La combinación de los inhibidores de BCL6 con fármacos que actúan sobre las vías reprimidas por BCL6 aumentan la muerte de las células linfomatosas*. Los pacientes portadores de DLBCL con alta expresión de AICDA *manifiestan heterogeneidad epigenética que*

acelera la linfomagénesis. El inhibidor de histonas deacetilasa romidepsina induce diferenciación en linfomas de origen centrogerminal a través de la regulación **BCL6**. Se documentó que la *romidepsina* induce *apoptosis* mediante regulación epigenética de **BCL6** y su expresión desregulada está implicada en el desarrollo de linfomas. El tratamiento con *romidepsina* induce *apoptosis* en la mayoría de las líneas de linfoma de origen centrogerminal, aunque con un grado variable de respuesta y dosis/tiempo dependiente. Todas las líneas analizadas muestran una *detención del ciclo celular* en fase GO/G1 seguido de *apoptosis y/o diferenciación*. En las líneas de *linfoma de Burkitt* se demostró una disminución en la expresión de **BCL6**, acompañada por el aumento de alguno de sus genes diana (**CCND2**, **P21** y **P27**), junto con el descenso de los niveles de otros genes de centro germinal como **PAX5** y **BACH2**. Al mismo tiempo, se observó un incremento en los genes propios del programa de diferenciación a célula plasmática como **PRMD1/BLIMP1**. En el **DLBCL** se produjo *disminución de BCL6*, sin cambios importantes en los genes del programa de diferenciación plasmocítica y aumento del marcador de superficie **CD138**, indicador de diferenciación de plasmocitos. En presencia de *romidepsina* se observó un *aumento en la acetilación de BCL6* y una *disminución su actividad represora*. La *romidepsina* induce *apoptosis* en los **LNH** de origen centrogerminal y desencadena el programa de diferenciación de células plasmáticas (Batlle López A. y col., 2016).

Metilación del promotor PCDH10 en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

La metilación del promotor de **PCDH10** se encontró en el **DLBCL**, pero no en los ganglios linfáticos normales, lo que sugiere que su aberrancia epigenética es esencial para la linfomagénesis. Hay pocos estudios sobre la relevancia clinicopatológica y la importancia pronóstica del estado de metilación de **PCDH10** en **DLBCL**. Se comunicó hipermetilación de **PCDH10** en el 54,2% de los casos de **DLBCL**, pero solo el 12,5% en los ganglios linfáticos reactivos/hiperplasia folicular. La hipermetilación de **PCDH10** no se correlacionó con la translocación de **MYC**. El estado de metilación de **PCDH10** podría servir como un *biomarcador valioso* para la clasificación de riesgo, y un potencial objetivo terapéutico para desmetilar fármacos en **DLBCL** (Huang W., 2017).

Medicamentos epigenéticos contra LNH.

Los *linfomas no Hodgkin (LNH)* comprenden un grupo diverso de neoplasmas de origen linfocitario con características moleculares heterogéneas. Las terapias actuales se basan en *quimioterapia estándar, inmunoterapia, radiación o trasplante de células madre*. El descubrimiento de *mutaciones recurrentes en las enzimas epigenéticas*, como los *modificadores de la cromatina* y de las *metiltransferasas del ADN*, ha proporcionado a los investigadores un fundamento para desarrollar nuevos inhibidores dirigidos a estas enzimas (Hassler MR. y col., 2013).

Expresión del factor de transcripción SOX11 y su implicancia en el linfoma de células del manto (LCM).

SOX11 está involucrado en la *neurogénesis embrionaria*, en el *remodelado tisular* y en el *control de la proliferación celular*. Estudios recientes han mostrado sobreexpresión de los niveles de **SOX11** en pacientes con **LCM**. Si bien la mayoría de estos linfomas presentan un curso clínico agresivo, existe un subgrupo de pacientes con enfermedad indolente, sugiriendo heterogenei-

dad. Se relaciona la ausencia de expresión de **SOX11** con buen pronóstico, pero en otros casos se lo asocia con un curso clínico adverso. *La diferencia en la expresión de SOX11 se conecta con mecanismos epigenéticos, metilación del ADN y modificaciones de las histonas* (Roisman A., Slavutsky I., 2014).

Epigenoma en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

Después de décadas de investigación sobre alteraciones genéticas en el cáncer y la implementación exitosa de terapias genéticas, el *campo de la epigenética del cáncer* apenas comienza a reconocerse plenamente. El descubrimiento de mutaciones frecuentes en los genes que modifican el epigenoma en el **DLBCL** ha resaltado el rol de la *desregulación epigenética* en este linfoma. La identificación de subgrupos de **DLBCL** impulsados por epigenética y el desarrollo de nuevas drogas epigenéticas han avanzado rápidamente. Sin embargo, se necesitan más conocimientos sobre las alteraciones y la posibilidad de restaurar el epigenoma aberrante con terapias específicas (Kühnl A. et al, 2017).

Heterogeneidad epigenética en las neoplasias de células B.

Existe creciente evidencia de la heterogeneidad epigenética en muchos cánceres, incluidos los linfomas de células B, y esto tiene importantes implicancias clínicas. Los linfomas de células B muestran una mayor heterogeneidad de metilación del ADN en comparación con sus contrapartes normales. Esta plasticidad de la metilación de la citosina se manifiesta como una heterogeneidad intratumoral y se asocia con un peor pronóstico y un resultado clínico deficiente. El patrón heterogéneo de metilación de citosina es una característica común en todos los neoplasmas derivados de LB. El factor implicado en la generación de la heterogeneidad de la metilación de la citosina es la *citidina desaminasa* inducida por activación, al mediar cambios en la metilación del ADN. Debe comprenderse el alcance y el mecanismo de la epigenética ya que es de suma importancia para comprender las respuestas al tratamiento de linfomas de células B (Domínguez PM. et al., 2017).

FBXL10 contribuye al desarrollo del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) mediante la vía de señalización ERK1/2.

Las *mutaciones en los genes modifican el epigenoma* del **DLBCL** que presentan subgrupos. Se ha demostrado que el **FBXL10** se sobreexpresa en el **DLBCL**. Cuando se anula el **FBXL10** mediante ARNs cortos específicos en sus células *se inhibe la proliferación celular y se induce la apoptosis in vitro*. Se halló que uno de los genes clave está desreprimido por agotamiento del **FBXL10** y es el **DUSP6**, que *codifica una fosfatasa para ERK1/2*. El **FBXL10** mantiene el silenciamiento de la expresión de **DUSP6** mediante el reclutamiento de proteínas del grupo **Polycomb** con modificaciones en las histonas represivas. *Estos hallazgos indican que FBXL10 puede ser un objetivo terapéutico prometedor en el DLBCL, al establecer un enlace de reguladores epigenéticos a las vías de señalización de quinasas* (Zhao X et al., 2018) (**fig. 9.16**).

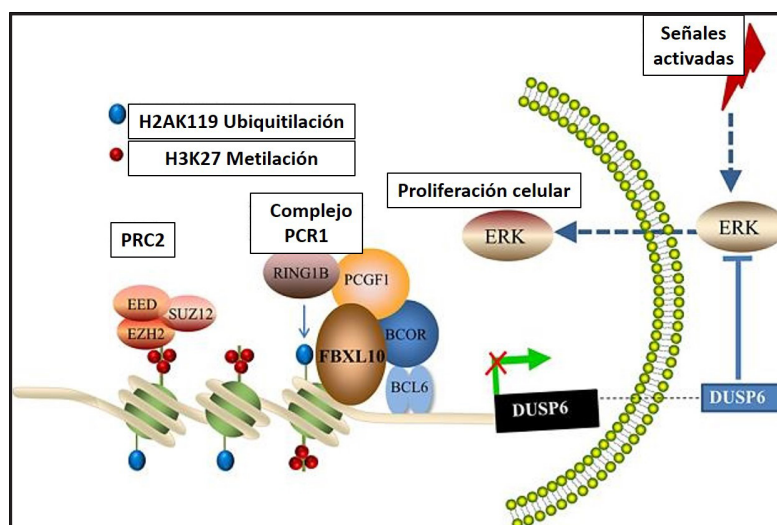


Fig. 9.16 Representación hipotética del mecanismo regulador subyacente a la proliferación de células DLBCL promovidas por FBXL10 (Zhao X et al.).

La fosfatasa **DUSP6** defosforila **ERK1/2**. **FBXL10** reprime el gen objetivo **BCL6 DUSP6** mediante el reclutamiento de proteínas **PcG** y las modificaciones en histonas represivas tales como **H2AK119ub1** y **H3K27me3**. La represión transcripcional de **DUSP6** da como resultado un aumento de los niveles de **fosfo-ERK1/2**, que son críticos para la proliferación celular en el **DLBCL**.

Un puntaje relacionado con el regulador epigenético (EpiScore) predice la supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

El **PCDH10** se identifica como un gen supresor tumoral. Su metilación se detectó en **DLBCL**, pero no en los ganglios linfáticos normales, sugiriendo que su *aberrancia epigenética* es esencial para la *linfomagénesis*. *El estado de metilación de PCDH10 podría servir como un biomarcador valioso para la clasificación de riesgo, y un potencial objetivo terapéutico para desmetilar fármacos en este linfoma.* Se ha demostrado que el perfil de expresión epigenética de los reguladores tiene un valor pronóstico en **DLBCL**. Se ha diseñado un nuevo puntaje de riesgo (**EpiScore**) basado en el nivel de expresión génica de los reguladores epigenéticos **DNMT3A**, **DOT1L**, **SETD8**. El puntaje fue predictivo de la supervivencia global y permitió dividir a los pacientes con **DLBCL** en tres grupos (riesgo alto, intermedio y bajo). **EpiScore** fue un predictor independiente de supervivencia cuando se comparó con factores pronósticos previamente descritos: Índice de Pronóstico Internacional (IPI), las células B del centro germinal y los subgrupos moleculares de células B activadas, el puntaje de riesgo de expresión génica (GERS) y el puntaje de reparación del ADN. *Se concluye que EpiScore identifica pacientes con DLBCL de alto riesgo que podrían beneficiarse con la terapia epigenética* (Szablewski V. et al., 2018).

Actividad TET con ácido ascórbico (AA) y modulación epigenética de las células de linfomas.

Se ha encontrado que las enzimas **Diez Once Translocaciones (TET)** están mutadas en el **DLBCL** y en el *linfoma de células T periféricas (PTCL)* dando como resultado la *hipermetilación del ADN*. Estudios recientes en células madres embrionarias mostraron que el **AA** es un *cofactor para TET* y mejora su actividad. La hipótesis es que AA podría potenciar la actividad de **TET**

en células de linfoma para provocar la *desmetilación del ADN* y reactivar la expresión de genes supresores tumorales. El tratamiento con **AA** de las células **DLBCL** y **PTCL** usando vía intravenosa aumenta la actividad de **TET** que conduce a la desmetilación del ADN. El tratamiento con **AA** aumentó la expresión de **SMAD1**, un gen supresor tumoral que se sabe que está suprimido por la metilación, y aumentó la quimiosensibilidad de las células de linfomas. *Los ensayos clínicos que prueban AA intravenoso con quimioterapia están garantizados* (Shenoy N. et al., 2017).

Alteraciones moleculares y genes mutados en linfomas de células T periféricas (LTP).

Se trata de enfermedades agresivas, donde los tratamientos actualmente disponibles solo consiguen supervivencia del 30% de pacientes a los 5 años de sobrevida, con terapia basada en citotóxicos. Se han documentado una serie de estudios de expresión génica y mutacionales que han llevado a la identificación de *diferentes perfiles moleculares y genes mutados* que permiten avanzar en la subclasificación de los **LTP** y en la identificación de *biomarcadores*. Se identificaron las vías de señalización sobreexpresadas en **LTP**, así la expresión inmunohistoquímica de **p-ERK**, **C-MYC** y **Ki-67** permite identificar subgrupos de pacientes con pobre supervivencia. Se observó que la expresión de **p-ERK** y **GATA3** permite reconocer pacientes diagnosticados de linfoma T angioinmunoblástico (**LTAI**) y linfoma de células T periféricas no especificado (**LTPNE**), respectivamente, con un peor pronóstico. Además, se identificaron diversas mutaciones en genes implicados en la patogénesis de los **LTP**. La mutación **RHOA-G17V** se relaciona con la expresión de **p-ERK**, **p52** y marcadores de fenotipo **TFH**. Por otro lado, la mutación **PLCG1-S345F** se relaciona con la expresión de **CD30**, **p50** y **GATA3**, que confiere peor pronóstico a pacientes con **LTPNE**. También se detectaron pacientes con mutaciones en genes de la vía de **JAK/STAT** que mostraron un curso clínico agresivo. *Los análisis de expresión y mutacionales permiten identificar genes mutados que ayudan a entender la biología de los LTP, revisar su clasificación y proponer dianas terapéuticas* (Manso Alonso R., 2017).

Silenciamiento genético y epigenético del miR-203 como favorecedor de la expresión de las proteínas ABL1 y BCR-ABL1 en los linfomas linfoblásticos de células T.

Para la identificación de nuevos genes supresores responsables del origen y desarrollo de este tipo de linfomas se han realizado una serie de análisis genómicos. Se demostró la existencia de una región en la zona telomérica del cromosoma 12 de ratón que se pierde en este tipo de linfomas. Entre ellos, **miR-203** está hipermetilado en los linfomas del ratón y humanos, así como en leucemias mielogénicas crónicas (**LMC**) y algunas leucemias linfoblásticas agudas (**LLA**). El **miR-203** controla los niveles de expresión del oncogén **ABL1** que está activado. La reexpresión de **miR-203** es capaz de reducir los niveles de las proteínas **ABL1** y de **BCR-ABL1** y de inhibir la proliferación celular. Se demostró que los **microARNs** pueden modular la expresión de genes de fusión específicos de tumores hematológicos. El **miR-203** funciona como un gen supresor tumoral y su reexpresión podría tener efectos terapéuticos beneficiosos en las leucemias o linfomas que expresen **ABL1** o **BCR-ABL1 (Ph+)** (Bueno Bermejo MJ., 2008).

Linfoma de Burkitt (LB): eventos epigenéticos conducidos por VEB alteran la expresión génica en líneas celulares.

El VEB fue identificado como el primer virus humano asociado con una neoplasia maligna humana: el **LB**, un cáncer pediátrico endémico en el África. Estudios recientes han resaltado una diferencia genética entre la forma **endémica (VEB+)** y la **esporádica (VEB-)**. La variante endémica mostró una menor carga de mutación somática, lo que sugiere la participación de un proceso alternativo de transformación impulsado por virus. Un cambio global en la *metilación del ADN* puede ser inducido por la infección con VEB, que explicaría la menor carga de mutación observada en la forma endémica. Las líneas celulares derivadas del **LB**, infectadas naturalmente o no con VEB, revelaron que la presencia del virus está asociada con un *patrón específico de metilación del ADN* que resulta en la expresión alterada de genes celulares con un rol potencial en la linfomagénesis. Esto incluye el **ID3**, un gen que a menudo se encuentra mutado en el **LB** esporádico. *Hay evidencias de que el VEB puede contribuir a la patogénesis de linfocitos B a través de un mecanismo epigenético* (Hernández-Vargas H., 2017).

Linfoma de Burkitt (LB): el silenciamiento del miR-29 modula la expresión de genes diana relacionados con la proliferación, apoptosis y metilación.

El **LB** se caracteriza por translocaciones de **MYC**, conductoras de la expresión constitutiva del oncogén **MYC** que contribuye a la represión de **miR-29**. La expresión ectópica de **miR-29** en células LB disminuyó los niveles de proteína **CDK6**, **DNMT3B**, **TCL1** y **MCL-1**, pero la expresión de **ARNm de CDK6 y MCL-1** no se vio afectada. La *decitabina* aumentó los niveles de expresión de **miR-29** y disminuyó la expresión de la proteína **CDK6**. Los genes del promotor **miR-29a/b1** y **miR-29b2** mostraron secuencias **CpG** metiladas que se desmetilaron después de los tratamientos con *decitabina*. Los tumores **MYC-negativos** tuvieron niveles más altos de expresión de **miR-29**, lo que sugiere que **MYC** regula el **miR-29** en el **LB**. *Se demostró un rol significativo del miR-29s en su patogénesis regulando el control del ciclo celular, la inhibición de la apoptosis y la metilación del ADN. El silenciamiento epigenético miR-29 mediado por metilación puede ocurrir durante el desarrollo del LB* (Mazzocchi L. et al., 2018).

Leucemia de células pilosas clásica (HCL-c) y variante (HCL-v): mutaciones en los genes de regulación epigenética.

La **HCL** con mutación **BRAF**, detectada en más del 80% de los casos, se describe como una mutación conductora, pero parece que se necesitan anomalías genéticas adicionales para la progresión de la enfermedad. Los casos de **HCL-c** (clásica) albergan un gen **BRAF** de tipo salvaje y en la **HCL-v**, *se han documentado nuevas mutaciones dirigidas a KDM6A* que codifican una proteína lisina *desmetilasa* (Maitre E et al., 2018).

Leucemias agudas (LA).

Su patogénesis implica cambios epigenéticos en los antagonistas de **Wnt**, la histona **H4K-20me1** y la expresión de **genes supresores tumorales**. Se demostró que los niveles de expresión de los antagonistas de **Wnt** eran generalmente bajos en *leucemia mieloide aguda (AML)*, pero mostraron una expresión diferencial en la *leucemia linfocítica aguda (ALL)*. En la mayoría de los casos de **AML**, se observó la metilación del **promotor Wnt5a** y la expresión de la **proteína**

Wnt5a fue baja. Además, se observó que la metilación de los antagonistas de **Wnt** a menudo se encontraba en pacientes con **LA**, particularmente aquellos con **LMA**, mientras que el grado de metilación era variable en pacientes con **LLA**. La expresión de **Wnt5a** se correlacionó con el enriquecimiento de **H4K20me1** y **SET8** en el promotor **Wnt5a** y en las regiones de codificación. El **H4K20me1** aumentó la expresión de **Wnt5a** promoviendo el inicio y la elongación de la transcripción. (Zhou HR et al., 2017).

Leucemia/linfoma de células T del adulto.

Se trata de lograr una *nueva reprogramación epigenética* frente a las *aberraciones epigenéticas*. Se ha observado *mutación EZH2 en ciertos tipos de linfoma*. La letalidad de un *nuevo inhibidor dual EZH1/EZH2* en dichos modelos, ha permitido la inducción de **H3K27me3** (metilada) regulando un proceso de control de genes. El estado hereditario **EZH1/EZH2** se imprimió epigenéticamente en la fase inmortalizada infectada por virus. *La doble inhibición de EZH1/EZH2 podría eliminar las poblaciones de células infectadas en leucemia/linfoma de células T del adulto* (Yamagishi M., 2018).

Leucemia/linfoma linfoblástico T.

La mutación **NOTCH1/FBXW7** se relaciona con un buen pronóstico en *leucemia/linfoma linfoblástico T*. La incidencia de la anomalía del gen **MLL**, las mutaciones **RUNX1** y **DNMT3A** en la leucemia linfoblástica T temprana, fue mayor que en los otros subtipos maduros. Las anomalías juegan un papel importante en la transformación maligna de las células madre. *El tratamiento epigenético con terapia de desmetilación, puede mejorar el pronóstico y tratamiento de los estos pacientes* (Guan W. et al., 2017).

Expresión de Schlafen 11 (SLFN11): una *helicasa* de ADN/ARN es un determinante genómico dominante que responde a los agentes que dañan el ADN y con frecuencia no se expresa en las células cancerosas. Los inhibidores de histona deacetilasa (**HDAC**) se pueden utilizar para liberar **SLFN11** y sensibilizar cánceres inactivados que no expresan **SLFN11**. La transfección de **SLFN11** sensibilizó las células a *camptotecina, topotecan, hidroxiurea y cisplatino*, pero no a *paclitaxel*. Los niveles de **mARN y proteína de SLFN11** fueron fuertemente inducidos por inhibidores de clase I: *romidepsina, entinostat*, pero no de clase II: *roclinosat*. De acuerdo con la regulación epigenética de **SLFN11**, la *camptotecina* y los *inhibidores de HDAC de clase I* fueron sinérgicos en muchas de las líneas celulares probadas. En síntesis, se informa la *regulación epigenética prevalente de SLFN11* y el *efecto estimulante dominante de los inhibidores de HDAC sobre la expresión de SLFN11* (Tang SW., 2018).

Referencias

- Batlle López A y col. El inhibidor de histonas deacetilasa romidepsina induce diferenciación en linfomas de origen centrogerminal a través de la regulación BCL6. <http://hdl.handle.net/10261/164794>; 2016.
- Berger SL, Kouzarides T, Shiekhata R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* 23:781-783, 2009.
- Bueno Bermejo MJ. El silenciamiento genético y epigenético del miR-203 favorece la expresión de las proteínas abl1 y bcr-abl-1 www.hematologiamadrid.org, 2008.
- Domínguez PM, Teater M, Shaknovich R. La nueva frontera de la heterogeneidad epigenética en las neoplasias de células B. *Curr Opin Hematol* 24(4):402-408, 2017.
- Drennan AC, Rui L. Hola al epigenoma en leucemia y linfoma. *Leuk Lymphoma* 58(11):2540-2547, 2017.
- Epigenética, mucho más que genes, ADC Murcia, 2014.
- Frazzi R et al. Los cambios de metilación de SIRT1, KLF4, DAPK1 y SPG20 en los linfocitos B derivados de linfoma folicular y difuso de células B grandes. *Leuk Res* 57:89-96, 2017.
- García-Giménez JL. Epigenética. La gramática del código genético: *Journal of Feelsynapsis*, ISSN 2254-3651, 2012.
- Geutjes E, Bajpe P, Bernards R. Targeting the epigenome for treatment of cancer. *Oncogene* 31(34):3827-3844, 2012.
- Godfrey K, Lillycrop K, Burdge G, Gluckman P, Hanson M. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res*. 61:5R-10R, 2007.
- Grabher C, Von Boehmer H. & Look, A. Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6:347-359, 2006.
- Guan W, Jing Y, Yu L. Valor pronóstico de la genética molecular recurrente y la anormalidad epigenética en el linfoma linfoblástico T/leucemia. *Zhongguo Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 25(2):587-591, 2017.
- Hassler MR, Schiefer A, Egger G. Lucha contra el epigenoma: medicamentos epigenéticos contra el linfoma no Hodgkin. *Epigenomics* 5 (4):397-415, 2013.
- Hernández-Vargas H et al. Los eventos epigenéticos conducidos por virus alteran la expresión de genes relacionados con el cáncer en líneas celulares de linfoma de Burkitt infectadas de forma natural con virus de Epstein-Barr. *Sci Rep* 7(1):5852, 2017.
- Huang W. Importancia clínica de la metilación del promotor PCDH10 en el linfoma difuso de células B grandes. *BMC Cancer* 17(1):815, 2017.
- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 33:245-254, 2003.
- Jirtle R & Skinner M. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 8(4):253-262, 2007.
- Kaminker P. Epigenetics: the science of heritable biological adaptation. *Arch Argent Pediatr* 105(6):529-531, 2007.

- Kühnl A, Cunningham D, Chau I. Más allá de la genómica: dirigirse al epigenoma en el linfoma difuso de células B grandes. *Cancer Treat Rev* 59:132-137, 2017.
- Li G et al. El silenciamiento epigenético de miR-125b es necesario para el desarrollo normal de las células B. *Blood* 131(17):1920-1930, 2018.
- Maitre E et al. La secuenciación de nueva generación de genes específicos en la forma clásica y la variante de la leucemia de células pilosas destaca las mutaciones en los genes de regulación epigenética. *Oncotarget* 9(48):28866-28887, 2018.
- Matsuda I, Imai Y, Hirota S. Distinto estado de metilación del ADN global en linfomas de células B: estudio inmunohistoquímico de 5-metilcitosina y 5-hidroximetilcitosina. *Clin Exp Hematop* 54 (1):67-73, 2014.
- Mazzocchi L et al. J El silenciamiento MiR-29 modula la expresión de genes diana relacionados con la proliferación, apoptosis y metilación en células de linfoma de Burkitt. *Cancer Res Clin Oncol* 144(3):483-497, 2018.
- Mesa-Cornejo VM , Barros-Núñez P, Medina-Lozano C. Metilación del ADN: un marcador para el diagnóstico y pronóstico del cáncer. *Gac Med Mex* 142(1):81-82, 2006.
- O'Driscoll L. The emerging world of microRNAs. *Anticancer Res.* 26(6):4271-8, 2006.
- Özdemir I et al. Silenciamiento epigenético de los genes supresores de tumores SPI1, PRDX2, KLF4, DLEC1 y DAPK1 en linfomas infantiles y adolescentes. *Pediatr Hematol Oncol* 1-14, 2018.
- Roisman A, Slavutsky I. Expresión del factor de transcripción SOX11. Su implicancia en el linfoma de células del manto. *Medicina* vol.74(2). CABA, 2014.
- Shenoy N et al. La regulación excesiva de la actividad de TET con ácido ascórbico induce la modulación epigenética de las células de linfoma. *Blood Cancer* 7(7): e587, 2017.
- Szablewski V et al. Un puntaje relacionado con el regulador epigenético (EpiScore) predice la supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células B grandes e identifica a los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia epigenética. *Oncotarget* 9(27): 19079-19099, 2018.
- Tang SW et al. Superación de la resistencia a los agentes dirigidos al ADN mediante la activación epigenética de la expresión de Schlafen 11 (SLFN11) con los inhibidores de histona deacetilasa de clase I. *Clin Cancer Res* 24(8), 2018.
- Teater M et al. AICDA conduce a la heterogeneidad epigenética y acelera la linfomagénesis derivada del centro germinal. AICSA: citidina desaminasa por activación. *Nat Commun* 15; 9(1):222, 2018.
- Ting A, McGarvey K. & Baylin S. The cancer epigenome components and functional correlates. *Genes Dev.* 20(23):3215-31, 2006.
- Tomita T, Kurita R, Onishi Y. Epigenética del reloj circadiano: papel de 5-aza-2'-desoxicitidina. *Biosc Rep* 37(3), 2017.
- Yamagishi M. Aberraciones epigenéticas en leucemia/linfoma de células T adultas y desarrollo de un nuevo inhibidor EZH1/2. *Rinsho Ketsueki* 59 (4): 432-438, 2018.
- Zhao X et al. FBXL10 contribuye al desarrollo del linfoma difuso de células B grandes mediante la mejora epigenética de la vía de señalización ERK1/2. *Cell Death Dis* 9(2):46, 2018.
- Zhou HR et al. Relación entre los cambios epigenéticos en los antagonistas de Wnt y la leucemia aguda. *Oncol Rep* 37(5):2663-2671, 2017.

La presente obra integra aspectos embriológicos, histopatológicos, inmunológicos, clínicos, genéticos y epigenéticos de las enfermedades linfáticas.

Para ello, se han reunido trabajos de embriólogos, inmunólogos, patólogos, genetistas y hematólogos, involucrados en el diagnóstico y tratamiento de dichas nosologías.

La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Histología e Inmunología. Ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular con dedicación exclusiva en la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

Ha desarrollado tareas de investigación en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas de Buenos Aires (CICBA). En la actualidad es Profesora Extraordinaria en la Categoría Consulta.

La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la Salud, que deseen actualizar aspectos diversos de las enfermedades linfáticas, a fin de que optimicen las estrategias terapéuticas.

Gloria M. Cónsole-Avegliano

Médica. Doctora en Medicina.

Especialidades: Anatomía Patológica y Docencia Universitaria.

Médica Patóloga del Hospital San Juan de Dios y del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunopatología. H.I.A.C. San Juan de Dios. La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunología e Histocompatibilidad. H.I.G.A. Gral. San Martín. La Plata.

Carrera del Investigador Científico en la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Bs. As. (CICBA). Línea de investigación: Neuroendocrinología del eje hipotálamo-hipofisario.

Programa de Incentivos a Docentes investigadores: Neuroendocrinología y terapia génica. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. Ministerio de Educación de la Nación.

Docencia: más de cinco décadas como docente en las Cátedras de Histología, Embriología y Patología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Titular, dedicación exclusiva. Cátedra B de Citología, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Extraordinaria Categoría Consulta. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.