

III. Clasificación de los linfomas

Manuel R. Morales-Polanco*

Introducción

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades proliferativas malignas del tejido linfoide con origen celular, morfología, citogenética, conducta biológica y respuesta al tratamiento variables.¹ Tanto el linfoma de Hodgkin como los linfomas No-Hodgkin (LNH) se originan en los tejidos linfoides y pueden diseminarse a otros tejidos, sobre todo los últimos y para todos, el pronóstico de supervivencia o curación depende de la variedad histológica, etapa clínica y tratamiento.² De ahí que el diagnóstico preciso y sobre todo su clasificación sean importantes además, por las siguientes razones: 1) anualmente aumenta el número de casos nuevos de LNH informados.³ En Estados Unidos de Norteamérica (EUA.) es cercano a 53,000; 2) las características morfológicas y clínicas comunes o sobresalientes de cada entidad ayudan al patólogo a reconocer las distintas variedades de linfoma; 3) el agrupamiento de los linfomas permite resaltar aspectos de su conducta biológica, relacionada a su vez con el pronóstico.⁴

Los patólogos dependían únicamente de la morfología para nombrar y clasificar a los linfomas. A la fecha como desde hace muchos años, el tejido linfoide sospechoso se tiñe con hematoxilina-eosina y no fue sino hasta los años 70 que se desarrollaron técnicas capaces de distinguir la naturaleza benigna o maligna de las células linfoides. Anticuerpos contra los antígenos en la superficie de su membrana se adhieren específicamente y tales anticuerpos modificados, detectan a los antígenos y caracterizan cada célula permitiendo asignarles el número CD por las siglas en inglés de "cluster designation". Así, el inmunofenotipo se volvió importante pero no imprescindible para determinar la naturaleza maligna de una proliferación linfoide y la variedad de linfomas a la que pertenece.^{1,3,5}

Métodos útiles para determinar el inmunofenotipo son la inmunohistoquímica, la inmunofluorescencia y la citometría de flujo. Por otro lado, la citogenética determina translocaciones específicas que ratifican

la naturaleza maligna. De esta manera las observaciones en el microscopio se relacionan con distinciones genéticas evidentes por técnicas más sofisticadas. Como dijo Oscar Wilde, sólo a la gente superficial no le interesa la apariencia de lo superficial. El análisis molecular busca rearrreglos clonales no detectables por los métodos citogenéticos habituales que pueden ser de los genes de las inmunoglobulinas en las neoplasias de células B o de los genes de los receptores de las células T en enfermedades malignas de este origen.

Dado que el pronóstico y la terapéutica de los linfomas son influenciados por la histopatología, las biopsias deben ser revisadas por un patólogo experimentado. La biopsia por aspiración es inadecuada y es preferible efectuar biopsia de un ganglio linfático en ocasiones, bajo ciertas condiciones v. gr., congelación.¹⁻³

La valoración de resultados del tratamiento de los linfomas Hodgkin y LNH ha sido obstaculizado por la falta de una clasificación adecuada de los mismos. Las clasificaciones han considerado que las células de los linfomas son la contraparte maligna de las células linfáticas normales por eso, con frecuencia, se designan según el nombre de la célula benigna que se supone les dio origen.

Gall y Mallory⁶ en los años 40 clasificaron a los linfomas en *folicular gigante*, *linfosarcoma* y *sarcoma de células reticulares*, sistema por demás impreciso. Rappaport y colaboradores reconocieron la importancia del patrón de crecimiento en los LNH y lo usaron, junto con el tamaño y morfología celular como bases para una nueva clasificación. Esta es la de valor práctico más antigua empleaba denominaciones como *linfoma linfocítico bien diferenciado*, *linfoma linfocítico pobremente diferenciado* y *linfoma histiocítico*, pero al igual que la de Gall y Mallory ha pasado a la historia.

En los 70 se estableció que los linfomas eran tumores del sistema inmunológico derivados de las células B y T, permitiendo crear clasificaciones como la de Lukes y Collins^{7,8} Esta fue la primera en separar los linfomas con técnicas inmunológicas y

* Socio numerario, Academia Nacional de Medicina de México; Miembro de la Sociedad Médica del Hospital ABC de la ciudad de México, Presidente de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. (Bienio 1999-2001).

fue popular sobre todo en los EUA. En 1974 apareció la clasificación de Kiel, propuesta por Lennert entre otros autores,⁹ que fue y sigue siendo popular en Europa. Herencia de estas clasificaciones fue que algunos de los nombres que empleaban se establecieron de manera definitiva en el lenguaje de la hematopatología.

Clasificación o fórmula de trabajo (Working Formulation)

A principio de los 80 existían varias clasificaciones o sistemas de separación de los linfomas. Un estudio combinó la información de las seis principales intentando separar lo bueno y validar alguno. Investigadores del Instituto Nacional del Cáncer (INC) en los EUA. revisaron 1,175 biopsias de LNH y concluyeron que cada una tenía cierto valor y ninguna era superior. A su vez, propusieron una meta-clasificación a la que denominaron Working Formulation² (Fórmula de Trabajo) que pretendía: Establecer conexiones entre las clasificaciones existentes, no reemplazarlas; estudiar la morfología de los tejidos teñidos únicamente con hematoxilina-eosina; agrupar los linfomas en categorías morfológicas lo que, por error, puede incluir enfermedades individuales y por último, facilitar la comunicación entre patólogos y clínicos.

La Fórmula de Trabajo logró sobre todo esto último, al establecer una terminología útil. Las categorías que estableció, basadas en datos morfológicos simples y reproducibles, adquirieron validez clínico-terapéutica y para el pronóstico. Los criterios morfológicos fueron de tipo arquitectónico a bajo

aumento y citológicos a mayor aumento: 1. De Arquitectura: Proliferación difusa y proliferación folicular. 2. Citológicos: Límites nucleares: Hendidos (Indentados) y No hendidos; Tamaño celular: Pequeño, Grande y Mixto (Pequeño y grande)

La clasificación no consideró el origen B ó T de las células pero con los datos de la revisión de los 1,175 casos los linfomas se dividieron en lesiones de grado bajo, intermedio y alto, información importante para el clínico tratante. La clasificación identificaba 10 entidades diferentes (Cuadro I) agrupadas en tres categorías según el grado de malignidad aparente por su morfología y resultó un sistema fácil de recordar.

Sin embargo, tenía inconvenientes como el que la clasificación fue dirigida por clínicos y los patólogos que participaron, no se pusieron de acuerdo sobre la definición de las enfermedades ni la terminología; por su lado, los clínicos confiaron la clasificación en el resultado final del tratamiento. También resultó que no era reproducible fácilmente y no se podía aplicar a los linfomas de células T. Además, la asignación del *grado* se basó en la morfología sin tener necesariamente traducción clínica o siendo ésta imprecisa y por último, con el tiempo se observó que agrupaba erróneamente algunas entidades y omitía ciertos tipos de leucemia, sin duda relacionados con los linfomas.

Por ejemplo, los linfomas difusos mixtos de células grandes y pequeñas, estirpe B y T estaban considerados en un solo grupo y la distinción entre linfoma de linfocitos pequeños y leucemia linfocítica crónica se basaba en la expresión de la molécula CD5.¹⁰ Pero como además luego de su introducción se reconocieron nuevas entidades clínico patológicas, todo ello volvió obsoleta esta clasificación.

Cuadro I. Fórmula de trabajo

Grados	Bajo	Intermedio	Alto
	Linfocítico pequeño	Folicular de células grandes	Inmunoblástico de células grandes*
	Folicular de células pequeñas hendidas	Difuso de células pequeñas hendidas	Linfoblástico
	Folicular mixto de células pequeñas hendidas y células grandes	Difuso mixto de células pequeñas y grandes	Células pequeñas no hendidas (tipos Burkitt y no-Burkitt)
		Difuso de células grandes*	

Clasificación revisada europeo americana de los linfomas (clasificación R.E.A.L).

En las dos últimas décadas un mejor conocimiento del sistema inmunológico y de las anomalías genéticas de los LNH, permitieron identificar varios linfomas antes no aceptados como entidades individuales.¹¹ Entre ellos se hallaron los linfomas de células del manto, monocitoide de células B, extraganglionar del tejido linfoide relacionado con las mucosas (maltomas), el de la zona marginal del bazo, el mediastinal primario de células B grandes y los linfomas de células T.³ Junto con su identificación, los avances terapéuticos facilitaron el cambio en la clasificación de los linfomas. Lo anterior ocurrió en 1994 cuando el Grupo Internacional para el Estudio de los Linfomas propuso, por consenso, una lista de los linfomas hasta entonces identificables a la que denominó clasificación REAL. Esta tomó en cuenta datos morfológicos característicos y fácilmente identificables por los patólogos con las técnicas histopatológicas disponibles.¹²⁻¹⁴

Los objetivos más sobresalientes de la clasificación fueron:¹² 1. determinar el papel del inmunofenotipo y de los datos clínicos en el diagnóstico de los linfomas, 2. estudiar la reproducibilidad intra e interobservador en el diagnóstico de los diferentes linfomas, 3. investigar datos clínicos y epidemiológicos relacionados con diferentes linfomas, 4. definir si el agrupamiento resultaba útil para la investigación clínica y la práctica cotidiana.

Con su aplicación³ se observó que virtualmente todos los casos se podían clasificar con este método, la reproducibilidad intra e interobservador resultó excelente, pues fue 85 y 95 % respectivamente para la mayoría de las variedades. Se halló que el estudio del inmunofenotipo aumentaba la reproducibilidad y reducía la subjetividad, considerándose esencial para estudiar los linfomas de células T periféricos e innecesario para entidades como la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños B y el linfoma del centro del folículo.

El estudio puso de manifiesto la importancia de los factores clínicos³ como el Índice Pronóstico Internacional, para definir el pronóstico y guiar las decisiones clínicas; confirmó observaciones epidemiológicas previas como la elevada frecuencia del linfoma

angiocéntrico (de células T/NK) nasal en sujetos de origen chino nacidos en Hong Kong en comparación con sujetos de otras áreas del mundo y estableció la importancia de los datos clínicos en el diagnóstico de los linfomas de células B grandes y el linfoma de células grandes anaplásicas T/null.

La clasificación se consideró satisfactoria porque estaba actualizada y detallaba los datos morfológicos típicos de los linfomas. Representó un avance por que incluía todos los tumores derivados de los linfocitos como leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin y mieloma. Pero el diagnóstico histológico de los subtipos de LNH continuó siendo impreciso^{11,15} lo que dificulta las decisiones terapéuticas. Esto último en teoría, debe superarse empleando el inmunofenotipo, la citogenética y técnicas moleculares, métodos con los que la clasificación REAL distinguió variedades (Cuadros II y III) no incluidas en la Fórmula de Trabajo (Cuadro I).

Cuadro II. Clasificación REAL Neoplasias de células "B"

- I.- Precursor "B" linfoblástico.
 - 1.- Leucemia/linfoma linfoblásticos.
- II.- Neoplasias de células "B" periféricas.
 - 1.- Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas
 - 2.- Linfoma linfoplasmacitoide / Inmunocitoma
 - 3.- Linfoma de células del manto
 - 4.- Linfoma del centro del folículo, folicular
- Grados citológicos provisionales: células pequeñas, mixto de células pequeñas y grandes, de células grandes.
- Subtipo provisional: difuso, predominantemente del tipo de células pequeñas.
- 5.-Linfoma de células B de la zona marginal
 - Extraganglionar (Tipo MALT ± células B monocitoides)
 - Ganglionar (± células B monocitoides)
 - Esplénico C± linfocitos vellosos)
- 6.- Leucemia de células peludas
- 7.- Plasmocitoma/mieloma
- 8.- Linfoma difuso de células B grandes
- Subtipo: linfoma de células B mediastinal primario (tímico)
- 9.-Linfoma de Burkitt
- 10.- Categoría provisional: linfoma de células B de alto grado, similar al de Burkitt.

Cuadro III. Clasificación REAL Neoplasias de células "T" y asesinas naturales (NK)

- I.- Células "T" precursoras linfoblásticas:
- 1.- Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores "T"
- II.- Neoplasias de células T y NK periféricas
- 1.- Leucemia linfocítica crónica de células T /leucemia prolinfocítica
 - 2.- Trastorno linfoproliferativo de linfocitos grandes granulares.
- De células T
 - De células NK
- 3.- Micosis fungoides / Síndrome de Sézary
 - 4.- Linfoma de células T periféricas (células pequeñas, células mixtas pequeñas y grandes y de células grandes)
- Subtipo provisional: linfoma de células linfoepitelioides
- 5.- Linfoma de células T angioinmunoblástico
 - 6.- Linfoma angiocéntrico nasal
 - 7.- Linfoma intestinal de células T (c/s enteropatía relacionada)
 - 8.- Leucemia/linfoma de células T del adulto (L/LTA)
 - 9.- Linfoma de células grandes anaplásico, CD30+, tipos T y de células null.
-
- Enfermedad de Hodgkin
- 1.- Predominio linfocitario
 - 2.- Esclerosis nodular
 - 3.- Celularidad mixta
 - 4.- Depleción linfocitaria
 - 5.- Categoría provisional: Enfermedad de Hodgkin clásica, rica en linfocitos.
 - 6.- Categoría provisional: Linfoma de células grandes anaplásicas, similar al Hodgkin.
-
- No Clasificables
- 1.- Linfoma de células B, inclasificable (grado bajo/grado alto)
 - 2.- Linfoma de células T, inclasificable (grado bajo/grado alto)
 - 3.- Linfoma maligno, inclasificable.
 - 4.- Linfoma compuesto (de variedades especificadas)

A la clasificación REAL también se le hallaron otros inconvenientes:^{11,13} su aplicación requiere técnicas sofisticadas, no disponibles en cada laboratorio de patología; es una lista, más que una clasificación y agrupa entidades patológicas por su origen B o T, en ocasiones irrelevante. Por último, pasa por alto el hecho de que entidades distintas como el linfoma difuso de células grandes y el linfoma de células T periférico, tienen historia natural similar y tampoco distingue al linfoma de Burkitt del similar al Burkitt.

Para el clínico una desventaja importante es que el patólogo le proporciona numerosos diagnósticos histopatológicos, muchos de ellos poco frecuentes

como lo demostró la revisión de 1,400 enfermos en ocho países (Cuadro IV)³ y el clínico con actividad promedio nunca tendrá la experiencia necesaria para manejarlos adecuadamente; además, no proporciona el grado de malignidad que, como guía terapéutica, sería de gran valor.

Cuadro IV. Frecuencia de los subtipos de linfoma No-Hodgkin: 1,379 casos en 8 países³

Variedad	Porcentaje
Linfoma de células grandes "B" difuso	30
Linfoma folicular	22
Linfoma de células B marginal (MALTOMA)	8
Linfoma de linfocitos pequeños	7
Linfoma de células T periférico	7
Linfoma de células del manto	6
Linfoma de Burkitt o tipo Burkitt	3
Linfoma de células grandes anaplásico	2.4
Linfoma mediastinal de células B	2.4
Linfoma precursor "T" linfoblástico	1.7
Linfoma linfoplasmocitoide	1.2
Todas las demás variedades	6

A pesar de lo anterior, la mayoría de neoplasias linfoides configuran patrones histológicos y clínicos reconocibles y la clasificación REAL¹⁶ se acepte o no, debe considerarse como una enumeración de los linfomas en su momento mejor caracterizados (Cuadros II y III).

A las entidades enumeradas se les ha asignado una categoría clínica dividiéndolos en linfomas indolentes o agresivos [que incluye a los de grado intermedio y alto de la Fórmula de Trabajo (Cuadro I)] (Cuadro V) dado su comportamiento contrastante. Las enfermedades de las células plasmáticas y el linfoma de Hodgkin siguen los criterios de pronóstico previamente establecidos.^{17,18}

Características sobresalientes de los linfomas indolentes (Cuadro V) son que 85 % son LNH y se originan en células B. Clínicamente presentan la posibilidad de ocurrir con aumento monoclonal de inmunoglobulina sérica como la IgM en el caso de la macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocitoide);^{19, 20} la mayoría de enfermos llega al diagnóstico con infiltración de la médula ósea, ganglios linfáticos y esplénica. Los linfomas de la zona marginal son difusos, de linfocitos pequeños; cuando afectan el resto de la arquitectura ganglionar se denominan linfomas de células B

monocitoides y al involucrar sitios como el tubo digestivo, tiroides, mama o piel, entonces se llaman linfomas del tejido linfático relacionado con las mucosas o maltomas.²¹⁻²³

Numerosos enfermos sufren enfermedades autoinmunes antes de que aparezca el linfoma como tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren o gastritis por *Helicobacter pylori*; la mayoría acude en etapa clínica I-II y enfermedad extraganglionar, frecuentemente gástrica. Al erradicar el *Helicobacter* con antibióticos desaparece el linfoma en 50 % de los casos al cabo de 3 meses y en otro porcentaje, a los 12 o 18 meses de observación. Si el linfoma progresa, reciben quimio o radioterapia o ambas.^{24,25}

Cuadro V. Linfoma/leucemia indolentes

- A.- Folicular.- Linfoma de células del Centro del folículo:
 - 1.- Grado I.- Folicular de células pequeñas hendidas
 - 2.- Grado II.- Folicular mixto
 - 3.- Grado III.- Folicular de células grandes *
 - 4.- Difuso de células pequeñas hendidas.
- B.- Difuso.- Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica
 - Leucemia prolinfocítica (Agresiva)
 - Leucemia de linfocitos grandes granulares
- C.- Linfoma linfoplasmocitoide/macroglobulinemia de Waldenström.
- D.- Linfomas de la zona marginal
 - 1.- MALToma (extraganglionar)
 - 2.- Linfoma de células B monocitoide (ganglionar)
 - 3.- Linfoma esplénico con linfocitos vellosos
- E.- Linfoma de células peludas
- F.- Micosis fungoide / síndrome de Sézary

Linfoma/leucemia agresivos.

- A.- Difuso.- Linfoma de células grandes (de células mixtas, células grandes, inmunoblástico)

Diferenciar: Linfoma de células B primario mediastinal
 Linfoma de células grandes anaplásicas
 Linfoma angiocéntrico (linfoma nasal T y pulmonar B)
 Linfoma de células T angioinmunoblástico
 Linfoma de células T periférico
 Linfoma de células T intestinal
 Linfomatosis intravascular

- B.- Linfoma de Burkitt / linfoma de células pequeñas no hendidas, difuso
- C.- Linfoma linfoblástico (leucemia linfoblástica del adulto)
- D.- Linfoma del sistema nervioso Central
- E.- Leucemia, linfoma de células T del adulto
- F.- Linfoma de células del manto *
- G.- Trastorno linfoproliferativo postrasplante
- H.- Linfoma relacionado con el SIDA
- I.- Linfoma histiocítico verdadero
- J.- Linfoma primario de los derrames

* Entidades motivo de discusión pero con conducta indolente.

El linfoma marginal esplénico infiltra el bazo, se halla en médula ósea y sangre periférica pero por lo común no afecta ganglios linfáticos.^{26,27} Biológicamente se comporta como el linfoma esplénico con linfocitos vellosos, variante poco común de la leucemia linfocítica crónica B. La esplenectomía produce remisión prolongada y si continúa activo, se maneja igual que otros linfomas de grado bajo.

En este grupo existen enfermedades crónicas como la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños; el linfoma linfoplasmocitoide/macroglobulinemia de Waldenström, las leucemias prolinfocítica, de linfocitos grandes granulares y de células peludas; cada variedad con evolución distinta pero la prolinfocítica cuando es de células T, es más agresiva. Casi todas se tratan cuando aparecen síntomas o signos con repercusión clínica, con fludarabina ó 2-clorodeoxiadenosina.

Los linfomas de localización ganglionar o extraganglionar son numerosos. Si son indolentes la expectativa de supervivencia es de años, independientemente del tratamiento que reciban, por ejemplo, el folicular, la micosis fungoide y los maltomas. Si son localizados responden bien con radioterapia, pero como la mayoría se diagnostican en etapa avanzada, el tratamiento es motivo de controversia porque diferentes terapéuticas producen respuestas de buena calidad sin alterar la historia natural.

La mayoría de linfomas agresivos es de origen T (Cuadro V) y son poco frecuentes constituyendo 15 al 20 % de todos los linfomas del adulto; su aparición en algunos pacientes se relaciona con infección por el virus HTLV-1⁴ y su pronóstico es pobre en comparación con los linfomas de células B.^{4,28} Constituyen un grupo heterogéneo con muchos subtipos (Cuadro III) y cuando la morfología no puede precisar su naturaleza es más difícil demostrar clonalidad que en el caso de los linfomas de células B.

De ellos, el más frecuente es el de células grandes y medianas pleomórfico, seguido por el de células grandes anaplásico, el angioinmunoblástico y el linfoma linfoplasmocitoide; también el de células T periféricas, el angiocéntrico, el linfoma intestinal y el de células grandes anaplásicas (Ki-1, CD30 +). El grupo de linfomas agresivos incluye algunos de células B como el inmunoblástico, mixto difuso, mediastinal primario, folicular de células del centro germinal, de células del manto y el similar al Burkitt.

Cuadro VI. Características generales de los linfomas

Indolentes	Agresivos
Células pequeñas, con cromatina gruesa y nucléolos apenas visibles. Patrón de crecimiento difuso o folicular y poco destructivo.	Núcleos grandes, con cromatina abierta o pulverulenta. Nucléolos por lo general prominentes. Algunos tienen una cantidad moderada de citoplasma. Crecimiento por lo general difuso y destructivo.
La mayoría de los pacientes son viejos, 50-60 años y pocas veces menores de 40	Mediana de edad de los pacientes, 60 años. Constituyen la mitad de todos los linfomas de los adultos aunque también se observan en niños.
Los pacientes presentan adenomegalias indoloras, pocas veces infiltración extraganglionar, con mayor frecuencia de la médula ósea (positiva en 75% de los casos).	A menudo los pacientes presentan un solo ganglio o masa extraganglionar de crecimiento muy rápido. La enfermedad con frecuencia es focal o extraganglionar.
Sitios privilegiados (no invadidos) el SNC y los testículos.	Invade sitios privilegiados
Aunque infrecuente, la invasión esplénica y del hígado toma la forma de depósitos apenas aparentes.	La invasión del bazo y del hígado, aunque poco frecuente, es masiva y destructiva.
Un número importante de células del linfoma se hallan en la circulación, pero sólo en el linfoma de linfocitos pequeños se detectan adecuadamente.	Es poco frecuente que sus células aparezcan en la sangre periférica.
<i>In vitro</i> : Responden a moléculas reguladoras, no se trasplantan y no crecen en cultivo	<i>In vitro</i> : Crecen autónomamente, se pueden trasplantar a pacientes inmunodeficientes y son inmortales.

Todos deben recibir tratamiento intensivo^{15,16} y los localizados, responden bien a quimioterapia múltiple y radioterapia a campos involucrados. Si la enfermedad es avanzada es mejor la quimioterapia múltiple combinada en dosis altas y autorrescate con células progenitoras de la sangre periférica.

Propuesta de clasificación de los linfomas de la organización mundial de la salud (OMS)

A pesar de los esfuerzos descritos, la clasificación de los linfomas continúa siendo motivo de controversia sin que hasta la fecha, se cuente con un esquema aceptado internacionalmente.

La OMS publica periódicamente clasificaciones de las enfermedades neoplásicas; la última registrada para leucemias y linfomas, en 1976. Desde entonces ha ocurrido una evolución extraordinaria en la capacidad para diagnosticar y clasificar las neoplasias malignas del tejido hematopoyético gra-

cias a avances tecnológicos que han permitido reconocer entidades nuevas, aumentar la seguridad en el diagnóstico y la reproducibilidad. Por ello, se está gestando una nueva clasificación de las neoplasias malignas hematológicas bajo los auspicios de la OMS y con el trabajo conjunto de expertos patólogos y clínicos de la Sociedad de Hematopatología y la Asociación Europea de Hematopatología.²⁹

Tal clasificación sigue los mismos principios de la REAL, la que puso de manifiesto que los linfomas son enfermedades diferentes con hechos distintivos al definir cada variedad con la morfología, el inmunofenotipo y datos clínicos. La clasificación REAL provino principalmente de la clasificación de Kiel actualizada, la que propuso que los linfomas podían relacionarse con sus contrapartes normales en los sistemas de células B y T. También puso en evidencia que el sitio de origen (ganglionar o extraganglionar) señalaba con frecuencia, diferencias biológicas importantes.

Cuadro VII. Propuesta de la Organización Mundial de la Salud para clasificar las neoplasias linfoides (febrero 1998)²⁹

Neoplasias de Células B

Leucemia linfoblástica/linfoma de células B precursoras
 Neoplasias de células B maduras
 Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
 Leucemia prolinfocítica
 Linfoma linfoplasmacítico
 Linfoma de células del manto
 Linfoma folicular
 Linfoma de células B de la zona marginal del tejido linfoide relacionado con las Mucosas (Tipo MALTOMA)
 Linfoma de la zona marginal ganglionar c/s células B monocitoides.
 Linfoma de células B de la zona marginal esplénica
 Leucemia de células peludas
 Linfoma de células B grandes, difuso
 Subtipos: Mediastinal (tímico), intravascular, linfoma primario de los derrames
 Linfoma de Burkitt
 Plasmacitoma
 Mieloma de células plasmáticas

Neoplasias de Células T

Leucemia linfoblástica/linfoma de células T precursoras
 Neoplasias de células T y NK maduras
 Leucemia prolinfocítica
 Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
 Leucemia de células NK
 Linfoma de células NK/T extraganglionar, tipo nasal
 Micosis fungoides
 Síndrome de Sézary
 Linfoma angioinmunoblástico de células T
 Linfoma de células T periféricas (inespecífico)
 Leucemia/linfoma de células T del adulto (HTLV1+)
 Linfoma de células grandes anaplásicas sistémico (tipos T y null)
 Linfoma de células grandes anaplásicas primariamente cutáneo
 Linfoma de células T intestinal tipo enteropaptia.
 Linfoma de células T hepatoesplénico gama/delta

 Linfoma de Hodgkin (enfermedad de Hodgkin)
 Nodular, de predominio linfocítico
 Linfoma de Hodgkin clásico
 Esclerosis nodular (grados I y II)
 Predominio linfocitario
 Celularidad mixta
 Depleción linfocitaria (*incluye algunos linfomas de células grandes tipo Hodgkin*).

Interrelaciones entre las clasificaciones real y de la OMS

Por lo mencionado no sorprende que la clasificación de la OMS (Cuadro VII)²⁹ sea similar a la REAL (Cuadros II y III)¹² Desde la publicación de ésta en 1994, información nueva permitió definir entidades consideradas como provisionales. En la

publicación más reciente en relación con la clasificación de la OMS²⁹ algunas persistieron como el linfoma hepatoesplénico gama/delta de células T y el linfoma de células T subcutáneo similar a paniculitis. En cambio el linfoma de células grandes anaplásicas tipo Hodgkin se consideró como una forma agresiva de la enfermedad de Hodgkin o una variante nodular del linfoma de células grandes anaplásicas T/null y se eliminó como categoría independiente. Se decidió que el linfoma similar al Burkitt es una variedad heterogénea ya que la mayoría de los casos termina como linfoma de Burkitt o linfoma de células B grandes. También se han propuesto algunos cambios en la denominación como son el término de linfoma folicular en vez de linfoma del centro del folículo y linfoma de células T/NK nasal en lugar de linfoma angiocéntrico; el linfoma linfoplasmacitoide de la clasificación REAL vuelve a denominarse linfoma linfoplasmacítico como en la clasificación de Kiel y se intentará mayor precisión en la subclasificación de los linfomas anaplásicos de células grandes.

Mejoría de la utilidad clínica de los sistemas de clasificación

Para la mayoría de los linfomas se ha definido su historia natural, aunque en algunos casos sólo en forma parcial, lo que ha permitido que clasificaciones como la REAL y la de la OMS agrupen mejor diferentes subtipos. Pero encasillar entidades con ciertas características es motivo de inquietud porque puede enmascarar diferencias importantes. Por ejemplo, si todos los maltomas hubieran quedado juntos, el papel del *Helicobacter pylori* en la etiología del maltoma gástrico hubiera pasado inadvertido, como lo hubiera sido la utilidad de los antibióticos en su tratamiento.

Idealmente cada paciente con linfoma debería formar parte de un estudio que tome en cuenta la heterogeneidad clínica y patológica de los diversos casos. Así por ejemplo, no todos los linfomas de células grandes difusos se comportan igual. Para el pronóstico, se debe considerar la reserva fisiológica del paciente dependiente de su edad, capacidad para valerse por sí mismo y la masa tumoral. Esta es apreciable por el número de sitios extraganglionares afectados, niveles de deshidrogenasa

láctica del suero y etapa clínica de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor. Otras variables dependen del tumor mismo como son los niveles de beta-2-microglobulina, IL-6 y CD30. El inmunofenotipo y las lesiones genéticas también pueden ser factores de pronóstico desfavorable como es el caso de los linfomas de células T y la mutación del cromosoma 17 relacionada con la activación de p53, para los linfomas foliculares.^{4,28}

De acuerdo con lo anterior puede considerarse que el mejor camino para definir el tratamiento de los linfomas, es desarrollar trabajos de carácter cooperativo mundial con protocolos de estudio y tratamiento uniformes que permitan a los investigadores compartir información y de esta manera establecer cuál es su terapéutica óptima.¹⁶

Cuando la clasificación de la OMS se complete, probablemente será el primer consenso mundial de clasificación de neoplasias malignas no sólo linfoides sino hematológicas en general. Es por eso que personas e instituciones que han propuesto otras clasificaciones, han aceptado adoptarla como referencia internacional.²⁹ Con ello se espera que los procesos de distinción de enfermedades, aceptación del criterio de clasificación y recolección de la información clínica relevante, constituyan un modelo para la clasificación patológica de otras enfermedades malignas.

Referencias

1. **Zutter MM, Korsmeyer SJ.** The biology of low grade malignant lymphoma In: The Lymphomas. Canelos GP, Lister TA y Sklar JL (Eds). Saunders. Philadelphia, 1998;PP 337-352.
2. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute Sponsored Study of classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
3. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of Non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-3918.
4. **Gisselbrecht CH, Gaulard PH, Lepage E, Coiffier B, Brière J, Haioun C, Cazals-Hatem D, Bosly A, Xerri L, Tilly H, Berger F, Bouhabdallah y Diebold J.** For the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'adult (GELA). Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998;92:76-82.
5. **Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin CH, Brugières L, Terrier Lacombe M-J, Haralambieva E, Pulford K, Pileri S, Morris SW, Mason DY y Delsol G.** ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998;91:2076-2084.
6. **Gall EA, Mallory TB.** Malignant lymphoma. A clinico-pathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942;18:381.
7. **Lukes RG, Parjer JW, Tindle BH, Cramer AD, Lincoln TL.** Immunologic approach to non-Hodgkin lymphomas and related leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. In: *Leukemia and lymphoma*. Freireich EJ, Hersh EM, Miescher PA Jaffe ER.(Eds); Grune & Stratton, New York; 1978;PP 65-94.
8. **Lukes RF, Collins RD.** Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34:1488-1492.
9. **Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lerinert K, Mioduszevska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, van Unnik J, Wright D.** Updated Kiel classification of lymphomas. *Lancet* 1988;i:292-294.
10. **Taniguchi M, Oka K, Hiasa A, Yamaguchi M, Olmo T, Kita K, Shiku H.** De Novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas express VH genes with somatic mutation. *Blood* 1998;91:1145-1151.
11. **Pugh WC.** Is the working formulation adequate for the classification of the low grade Lymphomas?. *Leukemia and lymphoma* 1993;10(Suppl.): 1-8.
12. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
13. **Longo DL.** The REAL classification of lymphoid neoplasm: one clinician's view. *Cancer: Principles and Practice Of Oncology Updates* 1995;9:1-12.
14. **Pittaluga S, Bijmens L, Teodorovic I.** Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group, subtyped according to the revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm: a comparison with the working formulation. *Blood* 1996;87:4358-4367.
15. NCI Non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. Classification of non-Hodgkin's lymphoma. Reproducibility of major classification systems. *Cancer* 1985;55:91-99.
16. **Longo DL.** The REAL classification. How can we make it more clinically relevant?. *Onco-Hematology Trends* 1997;5:34-37.
17. **Anderson KC, Kyle RA, Berenson JR, Dalton WS.** Recent advances in the biology and treatment of multiple myeloma. In: *Hematology 1998*. American Society of Hematology (Eds); Miami Beach, FL; PP 63-88.
18. **Conner JM, Reece DE, Diehl V y Engbert A.** Hodgkin's lymphoma. New approaches to treatment. In: *Hematology 1998*. American Society of Hematology (Eds); Miami Beach, FL; PP 274-295.
19. **Zukerberg LR, Medeiros LJ, Ferry JA.** Diffuse low-grade B-cell lymphomas: clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Clin Pathol* 1993;100:373-385.
20. **Facon T, Brouillard M, Duhamel A.** Prognostic factors in Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993;11:1553-1558.

21. **Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN.** A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1995;85:1075-1082.
22. **Isacson PO.** Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990;16:617-619.
23. **Nizze H, Cogliatti SB, von Schilling C.** Monocytoid B-cell lymphoma: morphological variants and relationship to low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1991;18:403-414.
24. **Thieblemont C, Bastion Y, Berger F.** Mucosa-associated Lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-1630.
25. **Christie J.** Treatment of gastric lymphoma. *P & S Med Rev* 1993;1:1-7.
26. **Schmid C, Kirkham N, Diss T.** Splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:455-466.
27. **Melo JV, Hegde U, Parreira A.** Splenic B cell lymphoma with circulating villous lymphocytes: differential diagnosis of B cell leukaemias with large spleens. *J Clin Pathol* 1987;40:642-651.
28. **Melnyk A, Rodríguez A, Pugh WC, Cabanillas F.** Evaluation of the revised European American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:4514-4519.
29. **Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink H-K.** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999;111 (Suppl. 1):58-512.