

ACTUALIZACIONES en HEMATOPATOLOGÍA

Introducción

Jerónimo Forteza Vila

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Santiago.

Esta revisión de Hematopatología, está centrada fundamentalmente en el tema de los linfomas. El estudio de los linfomas, pasa por un momento histórico importante, definido por dos hechos; la existencia de una clasificación de consenso, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO Classification of Hematologic Malignancies) (1) y el avance de nueva metodología como la inmunohistoquímica y biología molecular, que han sido especialmente fructíferas dentro de la patología en el estudio de los linfomas.

La descripción y clasificación de los linfomas ha evolucionado incorporando nuevas entidades y conceptos. La primera descripción de los linfomas se atribuye a Thomas Hodgkin, que en 1832, describió seis pacientes con «disorders of the absorbent glands» (2). A partir de allí se definieron entidades, Virchow el linfoma sarcoma en 1836 y posteriormente Kundrat en 1893 (3), el linfoma folicular, Brill en 1925 (4) y Symmers en 1927 (5) y el de Burkitt (6), por un cirujano en Uganda, el Dr. Burkitt en 1958.

Una de las primeras clasificaciones fueron la del «American Registry of Pathology Classification of Lymphatic and Reticular Tumors» en 1934 (7) y posteriormente tenemos la clasificación de Jackson y Parker en 1947 (8), que hace especial énfasis en el Hodgkin.

La clasificación de Rappaport, 1956 (9) y 1966 (10), tuvo un gran impacto clínico y diversos grupos, sobre todo en Estados Unidos, adquirieron gran experiencia en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con linfoma.

La clasificación de la enfermedad de Hodgkin por Lukes y Butler en 1966 (11), dio personalidad a esta entidad y sirvió de base para la conferencia clínica sobre la enfermedad de Hodgkin en Rye, Nueva York (12) y aportó criterios sobre diagnóstico del Hodgkin que son válidos actualmente.

Las clasificaciones de Kiel 1974 (13) y 1988 (14) y de Lukes y Collins 1974 (15), corrigieron los errores conceptuales de la clasificación de Rappaport, centraron la importancia de la célula linfocítica y su modulación inmunológica y cimentaron datos morfológicos consistentes para el diagnóstico.

Los criterios de Karl Lennert, expuestos en las distintas versiones de la clasificación de Kiel, reúnen las aportaciones básicas para el diagnóstico correcto de los linfomas, hoy en día.

Hubo un intento de consenso sobre las clasificaciones, ya que en los años 70 y 80 coexistían distintas clasificaciones en Estados Unidos y Europa, este intento de consenso fue la «Working Formulation» en 1974 (16). En esta clasificación un grupo reducido de expertos y líderes de opinión revisó a la luz de las clasifi-

caciones existentes una serie de casos de pacientes cuya evolución y tratamiento era conocido y se llegó a una clasificación de compromiso.

Otro intento de consenso, con participación de un grupo más numerosos patólogos, también líderes de opinión fue promovido por el International Lymphoma Study Group», llegando después de una reunión en Berlín en 1994 la «Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms» (R.E.A.L., 1994) que ha servido de base para la clasificación de la OMS 2001 (1).

La clasificación de la OMS puede ser criticada por ser un listado muy amplio de entidades, pero además del consenso de los líderes en Hematopatología, que no es poco, tiene importantes aportaciones conceptuales. En la clasificación de la OMS, cada entidad o la mayor parte de ellas tiene su contrapartida en células normales linfoides, se reconocen grados histológicos y grupos pronósticos, se recoge el concepto linfoma/leucemia de forma integral cuando la entidad lo exige y quedan recogidos como entidades los linfomas extranodales.

El segundo hecho importante ha sido la aplicabilidad de la inmunohistoquímica y la biología molecular al conocimiento de los linfomas, como recoge la clasificación de la OMS. Los anticuerpos monoclonales, genial hallazgo de César Milstein (17), permite la definición inmunohistoquímica correcta de los diversos tipos de linfomas y por otra parte la citogenética y la biología molecular, ponen frecuentemente una etiqueta definitiva a los diversos tipos de linfomas. Un linfoma con positividad para ciclina D1 y translocación 11:14, solo puede ser que un linfoma del manto y un linfoma de célula grande con inmunotinción citoplasmática y nuclear con el ALK, va a tener la translocación 2:5 y debe de ser diagnosticado como linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo y además sabemos también con seguridad que va a tener un buen pronóstico (18-22).

El tratamiento de los linfomas en el último tiempo ha mostrado grandes avances como el de supervivencias en el linfoma de Hodgkin superiores al 90% a los 10 años (23) y con la incorporación del anti-CD20 al tratamiento de los linfomas B, ha habido resultados esperanzadores y hasta cierto punto revolucionarios (24,25).

La aplicación de «micro-arrays» a los linfomas, ha permitido diferenciar grupos pronósticos claramente definidos entre los linfomas B de células grandes (26) y abierto un campo conceptual donde los factores pueden tener un mayor papel que los clásicos parámetros clínicos.

En esta actualización hemos revisado el linfoma de Hogkin, entidades de los linfomas no-Hodgkin haciendo especial hincapié en los linfomas B y atención dentro de los linfomas extranodales a los linfomas cutáneos, por su mayor frecuencia.

La mayor parte de las revisiones de esta actualización, han sido hechas por patólogos del Club Español de Linfomas, grupo que empezó su andadura en 1974 y ha hecho importantes aportaciones en el campo de la Hematopatología y en concreto en el estudio de los linfomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
2. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands. *Med-Chir Trans* 1832; 17: 69-97.
3. Kundrat H. Uber lymphosarkomatosis. *Wien klin Wochnschr* 1893; 6: 211-213 and 224-39.

4. Brill N, Baehr G, Rosenthal N. Generalized giant lymph follicle hyperplasia of the lymph nodes and spleen. A hitherto undescribed type. *J.A.M.A.* 1925; 84: 668-71.
5. Symmers D. Follicular lymphadenopathy with splenomegaly a newly recognized disease of the lymphatic system. *Arch Path* 1927; 3: 816-20.
6. Burkitt DP. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958/59; 46: 218-23.
7. Callendar GR. Tumors and tumor-like conditions of the lymphocyte, the myelocyte, the erythrocyte, and the reticulum cell. *Am J Pathol* 1934; 10: 443-65.
8. Jackson H, Jr., Parker F, Jr. *Hodgkin's disease and allied disorders*. New York: Oxford University Press, 1947.
9. Rappaport H, Winter W, Hicks E. Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9: 792-821.
10. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. *Atlas of Tumor Pathology*. Vol. Section III. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
11. Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966; 19: 317-44.
12. Lukes R, Craver L, Hall T, Rappaport H, Ruben P. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 1966; 26: 1311.
13. Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, Jelliffe A. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; ii: 406-8.
14. Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; i: 292-3.
15. Lukes R, Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34: 1488-503.
16. 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: 2112-35.
17. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1974; 256: 495-7.
18. Bosch F, Jares P, Campo E, et al. PRAD-1/Cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2726-32.
19. Downing JR, Shurtleff SA, Zielenska M, et al. Molecular detection of the (2;5) translocation of non-Hodgkin's lymphoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood* 1995; 85: 3416-22.
20. Luthra R, Hai S and Pugh WC. Polymerase Chain Reaction Detection of the t(11;14) Translocation Involving the bcl-1 Major Translocation Cluster in Mantle Cell Lymphoma. *Diag Mol Pathol* 1995; 4: 4-7.
21. Lamant L, Meggetto F, al Saati T, et al. High incidence of the t(2;5) (p23;q35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and P-80 immunostaining. *Blood* 1996; 87: 284-91.
22. Shiota M, Nakamura S, Ichinoshama R, et al. Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80NPM/ALK: a distinct clinicopathologic entity. *Blood* 1995; 86: 1954-60.
23. Hoppe RT. Hodgkin's Disease: A Model for interdisciplinary. *Cancer Management* 2002. *Janeway Lecture the Cancer Journal* 2002; 8: 425-31.
24. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, y cols. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-95.
25. Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncol.* 1998; 9: 995-1001.
26. Alinadeh AA, Eisen MB, Danes RE, y cols. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-10.