

Consenso de estudio

Histopatología de los linfomas

Dra. Anahí Vijnovich Barón

*Anatomopatóloga, especializada en Hematopatología,
Directora del Centro de Patología y Citología CEPACIT. Buenos Aires.*

Las neoplasias B y T/NK son tumores clonales de células B, T o NK (Natural Killer) maduras e inmaduras en varios estadios de diferenciación. La clasificación de los Linfomas no Hodgkin (LNH) ha sido desde hace varios años un tema controvertido. En setiembre de 2008 ha sido publicada una nueva edición de la clasificación de las neoplasias de tejidos linfoides. Esta está basada en la utilización de toda la información disponible para definir entidades. La morfología e inmunohistoquímica son suficientes para el diagnóstico en la mayoría de las neoplasias linfoides, sin embargo ningún marcador es específico de una neoplasia y la combinación del aspecto morfológico y el uso de un panel de marcadores son necesarios para arribar a un diagnóstico correcto. Las características genéticas están adquiriendo mayor importancia en la clasificación de las neoplasias linfoides. LA OMS enfatiza la importancia del conocimiento de las características clínicas para arribar a un diagnóstico y definir una entidad. Las neoplasias linfoides se dividen en Neoplasias linfoides de células precursoras B y T, Neoplasias de células maduras B y T y Linfoma Hodgkin.

Neoplasias de células B precursoras
Leucemia/linfoma linfoblástico
Neoplasias de células B maduras
Leucemia linfática crónica/Linfoma de linfocitos pequeños
Leucemia prolinfocítica
Linfoma esplénico de la zona marginal
Leucemia de células vellosas
Linfomas/leucemia esplénico clasificable
Linfoma linfoplasmacítico
Enfermedad de cadenas pesadas
Neoplasias de células plasmáticas
Linfoma extranodal de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
Linfoma de la zona marginal nodal
Linfoma Folicular
Linfoma centro folicular primario cutáneo

Linfoma de células del manto
Linfoma difuso de células grandes B, NOS
Linfoma B rico en células T/histiocitos
Linfoma primario difuso de células grandes B del Sistema nervioso central.
Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo de la pierna
Linfoma difuso de células grandes B, EBV positivo, de la ancianidad
Linfoma difuso de células grandes B asociado a inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoidea
Linfoma de células grandes B primario de mediastino (tímico)
Linfoma difuso de células grandes B intravascular
Linfoma difuso de células grandes B, ALK positivo
Linfoma plasmablastico
Linfoma difuso de células grandes B originado en Enfermedad de Castleman asociada a HHV-8
Linfoma primario de efusiones
Linfoma Burkitt
Linfoma de células B, clasificable con características intermedias entre
Linfoma difuso de células grandes B y Linfoma Burkitt
Linfoma de células B, clasificable con características intermedias entre
Linfoma difuso de células grandes B y Linfoma Hodgkin Clásico

En el grupo de los Linfomas de células pequeñas, podemos reconocer distintos tipos que presentan características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares que permite distinguirlos. Ellos son: Linfoma Linfocítico /Leucemia Linfática crónica. Linfoma Linfoplasmocítico. Linfoma de la Zona del Manto. Linfoma Folicular. Linfoma de la Zona Marginal (Extranodal: tipo MALT); Linfoma de la Zona Marginal Nodal y Linfoma Esplénico de la Zona Marginal. La diferenciación entre ellos tiene implicancias terapéuticas pronósticas.

Linfoma linfocítico/Leucemia linfática crónica

Características morfológicas

Morfológicamente se caracteriza por la proliferación de linfocitos pequeños de aspecto “maduro”, con escaso

citoplasma y núcleos redondos con cromatina condensada. El ganglio linfático muestra borramiento de su arquitectura en 75% de los casos por una proliferación difusa con expansión de áreas claras redondeadas llamadas “pseudofolículos” o “centros de proliferación” constituidas por células de tamaño mediano: “prolinfocitos” y otras más grandes “parainmunoblastos”. La médula ósea (MO) se halla frecuentemente comprometida en el momento del diagnóstico.

Características inmunofenotípicas

Estos son Linfomas B, por definición. La determinación de la clonalidad da mejores resultados en material sin fijar, ya sea en suspensión celular o cortes por congelación. En tejido incluido en parafina los resultados del estudio de inmunoglobulinas de superficie dan resultados poco confiables. Estos linfomas expresan antígenos asociados a células B (CD20+, CD19, CD79a), CD5+, CD23+, CD43+, CD10-, bcl-2 variable. Estos marcadores excepto CD19, hoy pueden ser estudiados en material incluido en parafina, permitiendo evaluar además claramente detalles morfológicos.

Linfoma esplénico de la zona marginal

Este linfoma ha sido distinguido como una entidad caracterizada por importante esplenomegalia, ausencia de adenopatías y frecuente compromiso de MO y SP (sangre periférica) con linfocitos vellosos. Estos muestran una velloidad única polar. Comprende menos de 2% de las neoplasias linfoides.

Características morfológicas

El bazo muestra reemplazo de la pulpa blanca con un crecimiento nodular expansivo que compromete el área del manto y la zona marginal. En estos nódulos puede verse centros germinales reactivos atróficos o ausencia de ellos. Los nódulos generalmente muestran un patrón bifásico de crecimiento, con un centro de linfocitos pequeños, con escaso citoplasma y una periferia de células pequeñas con amplio citoplasma, núcleos ligeramente arriñonados, entre los que pueden observarse algunas células de mayor tamaño –centroblastos-. La MO presenta infiltración intersticial y nodular y es característica la presencia de células B CD20+ intrasinusoidales.

Características inmunofenotípicas

Estos linfomas expresan antígenos de células B, son CD5-, CD23-, CD43-, CD10- y ciclina D1-. Estudiando la proliferación celular con el marcador MIB-1 (Ki-67 para uso en parafina) puede observarse que las células proliferantes están en el centro germinal reactivo y en la capa más externa del nódulo.

Genética

La presencia de delección 7q y de genes no mutados de IGHV puede estar asociada a una evolución desfavorable.

Linfoma linfoplasmocítico (Inmunocitoma)

Es una neoplasia de linfocitos B, plasmocitos y linfocitos plasmocitoides. Compromete MO y ocasionalmente ganglio linfático y bazo. Frecuentemente está asociado a paraproteína de tipo IgM. Un grupo de pacientes presenta además macroglobulinemia de Waldstrom. Algunos se asocian a hepatitis por virus C.

Características morfológicas

Morfológicamente estos casos muestran compromiso ganglionar difuso. En algunos casos pueden conservar folículos con centros germinales reactivos remanentes. La celularidad que lo compone se halla constituida por una mezcla de linfocitos, plasmocitos y células linfoplasmocitoides –núcleos de linfocitos y características citoplasmáticas similares a los plasmocitos-. Estas células muestran como característica morfológica la presencia de los cuerpos de Dutcher –inclusiones intranucleares PAS positivas-. Además pueden contener inmunoblastos, plasmoblastos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos e histiocitos epitelioideos. Se recomienda que este tipo de linfoma sea diagnosticado sólo cuando se lo encuentre en forma independiente de otro tipo de linfoma, dado que muchos otros linfomas pueden tener diferenciación plasmocitoide en áreas. Estos criterios diagnósticos han demostrado ser poco claros y ello ha sido evidenciado en los resultados del bajo consenso en el diagnóstico entre expertos. LA BMO está infiltrada en forma intersticial, nodular o difusa. Frecuentemente se observa aumento de mastocitos.

Características inmunofenotípicas

Estos Linfomas expresan antígenos asociados a células B (CD20+, CD79a, CD19,CD22), CD5-, CD23-, CD43+/-, CD10-. Las células plasmáticas son CD138+. Las cadenas livianas de inmunoglobulinas citoplasmática Kappa y Lambda, pueden ser evidenciadas en material incluido en parafina.

Linfoma de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas (Linfoma MALT)

Comprenden 7 a 8% de todos los linfomas y 50% de los linfomas gástricos. En intestino se asocian con IPSID (enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado). Otros sitios de compromiso son: glándulas salivares, pulmón, cabeza y cuello, anexos oculares, piel tiroides y mama.

Características morfológicas

La localización más frecuente es en estómago, donde normalmente no existe el tejido linfoide. La celularidad es heterogénea, con un crecimiento difuso, que compromete el epitelio glandular conformando las “lesiones linfoepiteliales” en las que se observan linfocitos marginales intraepiteliales con destrucción glandular. El crecimiento difuso, además, produce desaparición de glándulas. La citología presenta linfocitos de la zona marginal, con amplio citoplasma claro, células centrocitoides, plasmocitos y presencia de folículos con centros germinales reactivos o colonizados por

las células neoplásicas. En algunos casos la diferenciación plasmocítica puede ser muy importante.

Características inmunofenotípicas

Las células son CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+/-, CD11c. La demostración de restricción de cadena liviana de Ig es importante en la diferenciación con proceso inflamatorio.

Genética

En algunos casos ha sido demostrada la t (11;18) o la trisomía 3. No se ha demostrado reordenamiento del bcl-1 ni del bcl-2.

Linfoma de la zona marginal nodal

Originalmente reconocido como Linfoma de Células B Monocitoides.

Características morfológicas

El ganglio linfático muestra patrón parafolicular, colonización folicular o difuso. La citología suele ser heterogénea, se aprecian linfocitos de citoplasma claro y abundante con núcleo redondeado o ligeramente irregular (linfocitos monocitoides), otros pequeños con escaso citoplasma y núcleos irregulares (centrocitoides), escasas células centroblásticas, grandes y diferenciación plasmocitoide. Esto último genera diferenciación con linfoma linfoplasmocítico o plasmocitoma.

Características inmunofenotípicas

Expresan un inmunofenotipo de linfocito B CD19 +, CD20 +, CD22 +. El CD43 + en 50%, mientras que CD5, CD10, CD23, bcl-6 y CCD1 son usualmente negativos. Bcl-2+ en la mayoría de los casos.

Linfoma folicular

El linfoma folicular es una neoplasia del centro germinal (centrocitos y centroblastos) que presenten al menos parcialmente, crecimiento folicular. Estos deben ser distinguidos de otros linfomas que puedan presentar un crecimiento folicular o nodular.

Características morfológicas

Comprometen ganglio, MO, bazo y SP. También anillo de Waldeyer y otros sitios extranodales. Los folículos son de tamaño y forma uniforme, generalmente en contacto unos con otros, carecen de zona del manto y se distribuyen por toda la superficie del ganglio. Generalmente infiltran la cápsula. Los linfomas foliculares se dividen en tres grados sobre la base de su composición celular. La WHO propone el método de Berard. Se cuentan los centroblastos (cb) por campo de gran aumento (c.g.a.) bajo el microscopio. El Grado 1: presenta 0 a 5 cb/cga; el Grado 2: 6 a 15 cb/cga; el Grado 3: más de 15 cb/cga; el Grado 3a: con centrocitos presentes y el Grado 3b: áreas de centroblastos. Las áreas difusas deben ser reportadas considerándose Patrón Folicular más de 75% folicular, Folicular y Difuso: 25 a 75% y

Focalmente Folicular: menos de 25% folicular. La transformación de estos linfomas es usualmente hacia un linfoma difuso de células grandes. Los linfomas foliculares pueden presentar diferenciación plasmocitoide, variante histológica: de células en “anillo de sello”, “variante floral” o con esclerosis.

El compromiso de MO es muy común en estos linfomas y en general es paratrabecular.

Características inmunofenotípicas

Expresan antígenos asociados a células B (CD19, CD20, CD22) sIg, con restricción de cadena liviana. La mayoría son bcl-2+ y bcl-6+, CD10+; CD5-, CD23-/+, CD43-. La proteína bcl-2 es muy importante para distinguir entre Linfoma Folicular e Hiperplasia Folicular Reactiva; esta última es bcl-2-. Este marcador, en cambio, no es útil para diferenciar entre distintos Linfomas de células pequeñas, ya que muchos muestran expresión variable. El índice de proliferación se correlaciona con el grado histológico. El CD21 y CD23 marcan las células foliculares dendríticas, resaltando el patrón folicular.

Genética

La translocación t (14;18) (q32;q21) que compromete el reordenamiento del gen bcl-2, está presente en 70 a 95% de los casos, resultando en expresión de este gen antiapoptótico. La expresión de la proteína bcl-2, permite la acumulación de centrocitos de larga vida. Esta translocación ocurre en estadios tempranos del desarrollo de células B, durante el reordenamiento de los genes de Ig. En algunos individuos normales han sido detectados reordenamientos del gen bcl-2, en aisladas células en tejido linfoide normal. En algunos linfomas grado 3B se han detectado anomalías del 3q27 y/o reordenamiento del bcl-6. Éstos estarían más vinculados a los linfomas difusos de células grandes.

Linfoma de células del manto

Es una neoplasia monomorfa de linfocitos pequeños a medianos que se origina en el manto del folículo linfoide. Compromete ganglios MO, SP, bazo y sitios extranodales. En intestino “poliposis linfomatosa”. Es agresiva y de mal pronóstico.

Características morfológicas

Es una proliferación con vaga nodularidad, crecimiento difuso o en área del manto. Las células son células pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos ligeramente irregulares, cromatina dispersa y nucleolo poco conspicuo. Entre éstas se aprecian histiocitos epitelioides dispersos, dando “imagen de cielo estrellado”. Estos patrones generan los diagnósticos diferenciales de proceso reactivo, linfoma folicular y otros linfomas difusos de células pequeñas. Veinte por ciento de los casos puede mostrar una citología que remeda linfoblastos, con células de tamaño mediano: variante”. La médula ósea muestra una infiltración que puede ser blastoide, paratrabecular o central, intersticial o difusa. El bazo puede estar infiltrado y aun ser el primer

sitio de compromiso de la enfermedad. Este hecho debe ser recordado para diferenciarlo del Linfoma Esplénico de la Zona Marginal.

Características inmunofenotípicas

Estos linfomas presentan CD20 +, CD5+, CD43+, marcación nuclear con CCD-CD23-, CD5- y restricción de cadena liviana de Ig, generalmente lambda. CD10-, bcl-

Genética

En la mayoría de los casos se observa la translocación t (11;14) (q13; q32), ésta resulta en sobreexpresión de un gen conocido como PRAd-1, que codifica para una proteína llamada Ciclina-D1. Ésta es una proteína del ciclo celular que no se expresa normalmente en células linfoides.

Linfoma difuso de células grandes (DCG)

Es una neoplasia de células B del tamaño de un histiocito o de más de dos veces el de un linfocito. Éstos se subdividen en variantes morfológicas, inmunofenotípicas y entidades diferenciales, quedando un grupo sin características propias: NOS (not otherwise specified). Corresponde a 25-30% de los linfomas. Puede presentarse de novo o por transformación.

Características morfológicas

Presenta una infiltración difusa que borra completa o parcialmente la arquitectura: interfolicular o sinusoidal. Las variantes morfológicas son:

Centroblástico

Es el más común, con células medianas a grandes, escaso citoplasma, núcleos vesiculosos con dos a cuatro nucleolos apoyados en la membrana nuclear. Son monomorfos o polimorfos con inmunoblastos (< 90%). Los hay polilobulados, especialmente en hueso.

Inmunoblástico

Más de 90% son células grandes, de apreciable citoplasma basófilo, núcleo vesiculoso y nucleolo central prominente. Se debe diferenciar del linfoma plasmoblástico y del plasmocitoma plasmoblástico.

Anaplásico

Infiltran sinusoides o en forma cohesiva, simulando metástasis. Son células grandes, con amplio citoplasma, núcleos bizarros que remedan células de Reed-Sternberg (RS) o linfoma anaplásico, pero no están relacionados clínica ni biológicamente con estos últimos, ya que son T citotóxicos. Tampoco están relacionados con los LNH B DCG ALK positivos.

Características inmunofenotípicas

Expresan marcadores B CD19, CD20, CD22, CD79a, sIg o cIg. CD30 es positivo en el anaplásico. Diez por ciento expresa CD5. Éstos se distinguen del linfoma del manto variante blastoide por la ausencia de CCD-1. CD10 es po-

sitivo en 30 a 60%, BCL-6 en 60 a 90% y MUM-1 en 35 a 65%. MIB-1 (ki67) puede ser alto: 40 a 90%; actualmente no hay consenso en su valor pronóstico. La diferenciación entre subgrupo centrogerminal (CG): CD10+, bcl-6+ vs no-CG: MUM-1+, no se correlaciona con su división, basada en la expresión génica. Esta división inmunofenotípica no determina la terapia.

Linfoma de células grandes B rico en células T/histiocitos (LBRCT/H)

Características morfológicas

Proliferación difusa o vagamente nodular, formada por células grandes aisladas en un fondo de linfocitos T e histiocitos. Las células se parecen a las del Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN), a centroblastos o a células de RS. Se disponen aisladamente. El aspecto se parece al LHPLN con componente difuso. La relación de casos de LBRCT/H secundarios a LHPLN es controvertida.

Características inmunofenotípicas

Las células grandes expresan marcadores pan-B, bcl-6+, bcl-2+/-, EMA+/-, CD30-, CD15-, CD138-. La ausencia de red de células foliculares dendríticas (CFD) favorece este diagnóstico vs. LHPLN.

Linfoma de células grandes primario del Sistema Nervioso Central (SNC) L

Representan los primarios cerebrales o intraoculares. Se excluyen los de la dura, intravasculares, secundarios o relacionados a HIV. EBV generalmente ausente en inmunocompetentes. Se localizan en santuarios inmunológicos como SNC, ojo y testículo. Infiltración difusa o del espacio perivascular por células grandes centroblásticas. Hay necrosis, histiocitos y linfocitos pequeños. Expresan marcadores pan B, CD10 en 10%, bcl-6 en 60 a 80% y MUM-1 en 90%. Bcl-2+, no relacionada a t(14;18) (q32;q21).

Linfoma de células grandes EBV+ de la ancianidad

Proliferación linfoide B EBV+ sin antecedentes de inmunosupresión o de linfoma. Se excluyen las entidades asociadas a EBV bien definidas. Setenta por ciento muestra compromiso extranodal (piel, pulmón, amígdalas y estómago). Morfológicamente son difusos. Hay una variante de células grandes y otra polimorfa con histiocitos, linfocitos pequeños. Ambas muestran necrosis y células sternbergoides. El inmunofenotipo (IFT) es CD20+, CD79a+, CD10-, bcl-6-. MUM-1 usualmente +. Los de aspecto plasmoblástico pueden ser CD20-.

Linfoma de células grandes asociado a inflamación crónica

Está asociado a inflamación crónica de larga data y al EBV. La mayoría compromete cavidades o espacios angostos. El prototipo es el asociado a pitorax, resultando de pitorax artificial por tratamiento de TBC. El intervalo de aparición es mayor de 10 años. Otros sitios son hueso, arti-

culaciones, TCS o piel.

La morfología es similar al LNH DCG NOS, con variable necrosis y angiocentricidad. La mayoría muestra un IFT CD20+, CD79a+, algunos pueden perder CD20 y CD79a y ser CD138+ y MUM-1+. CD30+/- . Pueden expresar marcadores T, originando problemas en determinación de linaje.

Granulomatosis linfomatoidea

Es una enfermedad linfoproliferativa de células B, asociada al EBV, con fondo de linfocitos T, de localización extranodal: pulmón (90%), cerebro, riñón, piel, hígado. En pulmón se observan nódulos bilaterales, de variados tamaños. Morfológicamente es angiodestructiva y angiocéntrica con infiltrado polimorfo: linfocitos, inmunoblastos, histiocitos, plasmocitos. Raro eosinófilos y LPMN. Hay bajo número de células B EBV+ atípicas que remedan inmunoblastos o células RS. La infiltración vascular produce necrosis. Existen tres grados en relación a la proporción de células B EBV+ y el fondo de linfocitos. El grado 1 posee escasas células grandes y debe diferenciarse de procesos inflamatorios. La hibridación *in situ* para EBV (EBER), presenta < 5 células por campo de gran aumento (CGA). Grado 2: muestra ocasionales células grandes en pequeños nidos CD20+, con sectores de necrosis. EBER+: 5 a 20 células/cga. Grado 3: Células grandes B identificables en grandes grupos en fondo inflamatorio. EBER+ > 50 células/cga. Las células grandes son CD20+, CD30+/-, CD15-. Genéticamente en la mayoría de los grados 2 y 3 se demuestra clonalidad de los genes de Ig. Pueden progresar a un LNH B DCG. Algunos pacientes muestran remisión espontánea, pero la mayoría tiene sobrevida menor a 2 años.

Linfoma de células grandes B primario de mediastino

Corresponden a 2 a 4% de los LNH. Se postula origen tímico. Se presenta en mujeres jóvenes. Morfológicamente, varía el grado de fibrosis, la cual forma compartimentos de grupos celulares pequeños. Las células son medianas a grandes, con citoplasma claro. Algunos muestran células de núcleos multilobulados remedando células de RS. El IFT expresa marcadores B: CD20+, CD19+, CD22, CD79a, pero no sIg CD30+ en 80%. CD15 ocasionalmente +. MUM-1+, CD23+, Bcl-2+/-, BCL-6+/- y CD10+/- . Este linfoma tiene una firma transcripcional única, pero comparte características con el Linfoma Hodgkin Clásico. La extensión fuera del tórax se asocia a mal pronóstico.

Linfoma de células grandes B intravascular

Es un raro linfoma que tiene predilección por la luz de los capilares a nivel extranodal. Existe un tipo occidental predominantemente en SNC y piel, y un tipo asiático, con fallo multiorgánico, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y síndrome hemofagocítico. Las células malignas se detectan en sinusoides de médula ósea, bazo e hígado. El IFT es positivo para antígenos de células B. Puede coexpresar CD5 (38%) y CD10 (13%).

Linfoma de células grandes B ALK positivo

Es muy raro, < 1% de los LNH. Se observan compromisos de ganglios y extranodal. Infiltración sinusoidal por células grandes, monomórficas, abundante citoplasma, núcleos grandes, algunos de aspecto plasmoblástico. Son ALK+ en forma granular citoplasmática, EMA+, CD138+, vs38c+, CD45-/+ , CD20-, CD3-, CD79a-, D30-, IgA citoplasmática+. Restricción de cadena liviana+. MUM-1 +/-, CD4+/-, CD57+/-, CD43+/- . Expresan ALK en toda su longitud y muestran t (2;17) (p23;q23). Deben ser diferenciados del Linfoma anaplásico T/nulo ALK+, del LNH B DCG intrasinusoidal y del Linfoma Plasmoblástico.

Linfoma plasmoblástico

Originalmente descrito en cavidad oral en pacientes HIV positivos, puede ocurrir en otros sitios extranodales: senos nasales, órbita, piel, hueso, partes blandas y en pacientes HIV negativos. La mayoría de los pacientes están infectados por el EBV. Pacientes con plasmocitoma pueden mostrar tumores similares, pero éstos son transformación plasmoblástica de un mieloma. Morfológicamente es una proliferación difusa de células grandes de aspecto inmunoblástico o plasmoblástico. Tienen numerosas mitosis. El diagnóstico diferencial incluye mieloma plasmoblástico. El alto índice proliferativo, la localización extranodal, historia de inmunodeficiencia, y presencia de EBV favorecen el linfoma. Las células expresan IFT de células plasmáticas: CD38, CD138, vs38c, MUM1 y son negativas para CD45, CD20 y PAX5. CD79a + en 50-85%. EMA y CD30 frecuentemente +. MIB1 mayor de 90%. El reordenamiento clonal del gen de cadena pesada es demostrable aun cuando no se detecta expresión de Ig.

Linfoma de células grandes originado en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV8

Proliferación monoclonal de células linfoides infectadas por HHV8 (herpes virus humano 8), asociado a sarcoma de Kaposi, que remedan plasmoblastos y expresan IgM. Generalmente asociados a HIV. Corresponde a células plasmáticas “naive” productoras de IgM. Comprometen ganglio y bazo y tienen manifestaciones de sarcoma de Kaposi. Morfológicamente, los ganglios muestran folículos con centros germinales hialinizados y mantos ensanchados. Entre las células del manto e interfoliculares se encuentran plasmoblastos aislados. A medida que progresa la enfermedad, coalescen los plasmoblastos en nidos y se origina un franco linfoma con posible compromiso esplénico y extranodal y de sangre periférica. El IFT es CD20 + o -, CD79a-, CD138-, CD38-/+ , EBER-, LANA-1 (HHV8)+ y restricción de cadenas livianas lambda.

Linfoma primario de efusiones

Neoplasia de células que se presenta como efusiones serosas sin masa tumoral. Asociado al HHV8, virus de Kaposi. Frecuentemente ocurre en estados de inmunodeficiencia HIV+.

Algunos desarrollan tumores sólidos en áreas adyacentes como pleura. Los sitios más comunes de compromiso son cavidad pleural, pericárdica y peritoneal. Morfológicamente, las células muestran aspecto inmunoblástico, plasmoblástico o anaplásico. El IFT es CD45+, CD20-, CD19-, CD79a-, sIg-, cIg-, bcl-6-. Frecuentemente expresan marcadores relacionados a células plasmáticas CD138, CD30, vs38c y EMA. Son LANA+ y EBER+. Puede ocurrir expresión aberrante de células T.

Linfoma Burkitt

Es una neoplasia de células B monomorfa con alto índice de proliferación, frecuente presentación extranodal o como leucemia aguda. El diagnóstico requiere de una combinación de estudios morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos.

Existen tres variantes:

Burkitt endémico

Ocurre en niños, en África ecuatorial y en lugares de malaria endémica. La localización habitual es en maxilares y huesos de la cara; también íleo, gónadas, riñón, huesos largos, tiroides, glándulas salivales y mama.

Burkitt esporádico

Ocurre en el cualquier sitio geográfico. Corresponde a 1 a 2% de los LNH. Usualmente en niños y adultos jóvenes. La localización habitual es abdominal región íleo-cecal, ovarios, riñón, mama. En pacientes mayores se observa también localización nodal.

Asociado a inmunodeficiencia

En pacientes con HIV como primera manifestación de SIDA. Es frecuente la localización extranodal, nodal y de médula ósea. El genoma del EBV está en la mayoría de las células neoplásicas en la mayoría de los pacientes, pero éste y la malaria no son suficientes para explicar la patogenia. Un mecanismo potencial sería la activación de células B policlonales luego de la infección por malaria y HIV. Este último podría tener además un rol oncogénico. El EBV se detecta en 30% de los esporádicos y en 25 a 40% de los asociados a inmunodeficiencia.

Características morfológicas

Las células son iguales en el endémico y en el esporádico. Monomorfas, medianas, con amoldamiento citoplasmático con vacuolas lipídicas, núcleos redondos con cromatina en grumos y 2 a 5 nucleolos. Tiene muchas mitosis y apoptosis y patrón de “cielo estrellado” dado por macrófagos con cuerpos apoptóticos. Hay casos con aspecto plasmocitoide, especialmente los asociados a inmunodeficiencia. Hay casos heterogéneos, con células grandes con nucleolo único y prominente, llamados antes Burkitt atípico. Estas variantes morfológicas han demostrado tener similar expresión del perfil génico.

Características inmunofenotípicas

Expresan antígenos asociados a células B: (CD19, CD20, CD22), CD10, bcl-6, CD38, CD43. Usualmente bcl-2 negativo y TDT negativo. Cerca de 100% de las células son Ki67+. Casos atípicos bcl-2+, en adultos, requieren para su diagnóstico las restantes características, incluyendo la translocación del MYC sin translocación de BCL-2 o BCL-6.

Características genéticas

Presentan reordenamiento de Ig. La mayoría muestra translocación del gen MYC 8q24 a la región de cadena pesada 14q32, menos frecuente a lambda 22q11 o kappa 2p12. La translocación del MYC no es específica del LB. La expresión génica es diferente a la del LNH B DCG, sin embargo existen casos intermedios.

Linfoma de células B inclasificable, con características intermedias entre difuso de células grandes y Burkitt

Son linfomas agresivos con características morfológicas y genéticas de ambos linfomas. Algunos de estos eran los llamados “Burkitt -like”. No debe hacerse este diagnóstico en LNH B DCG con reordenamiento del MYC ni en típicos LB en los que no puede demostrarse el reordenamiento MYC. Son raros, en adultos, extranodal o nodal. Comprometen médula ósea, sangre periférica y SNC. Son agresivos y resistentes a las terapias habituales. Las células son medianas a grandes, hay “cielo estrellado”, mitosis y apoptosis. Expresan CD19, CD20, CD22, CD79a, generalmente CD10+, bcl-6+, bcl-2-, MUM1-. Casos con morfología de LB BCL-2+ pueden ser incluidos en esta categoría, al igual que casos con ambas traslocaciones del MYC y BCL-2. Algunos pueden tener cariotipos complejos con múltiples anomalías.

Linfoma de células B inclasificable, con características intermedias entre difuso de células grandes y Linfoma Hodgkin clásico

Es un linfoma con características clínicas, morfológicas o inmunofenotípicas que se superponen entre LNHBDCG y LHC. Son más frecuentes en mediastino, pero se ven en ganglios periféricos. Llamado también “linfoma de la zona gris”. Es más común en hombres entre 20 y 40 años. Presenta síndrome de vena cava superior o distrés respiratorio. Otro fenómeno es la ocurrencia de “linfoma compositum”. Morfológicamente son playas cohesivas de células grandes pleomórficas con estroma fibroso. Hay gran variación celular, células de aspecto lacunar, más grandes que las del Linfoma Primario Mediastinal (LPM). Pueden hallarse algunos eosinófilos, histiocitos y linfocitos y necrosis. El inmunofenotipo es intermedio: CD45+, CD30+, CD15+, CD20+, CD79a+, Sig-.

Los factores de transcripción PAX5, OCT-2 y BOB.1 son frecuentemente positivos. BCL-6 variable, CD10 usualmente negativo. ALK-. Casos con morfología de LHC esclerosis nodular, CD20++, CD15- o casos que remedan

Linfoma primario mediastinal, CD20- CD15+ favorecen este diagnóstico. Mediante estudios genéticos se ha demostrado una relación cercana en el perfil génico ente el LHC y el LPM. En general tiene un curso más agresivo que el LHC y el LPM.

Neoplasias de células T precursoras
Leucemia /linfoma linfoblástico
Neoplasias de células T y NK maduras
Leucemia de células T prolinfocítica
Leucemia de células T grandes granulares
Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK
Leucemia agresiva de células NK
Desórdenes linfoproliferativos de la infancia de células T EBV positivos
Linfoma Hydroa vaccineiforme
Leucemia / Linfoma T del adulto
Linfoma extranodal de células NK/T de tipo nasal
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Linfoma de células T hepatoesplénico
Linfoma de células T subcutáneo paniculítico-simil
Micosis Fungoides
Síndrome de Sezary
Desórdenes linfoproliferativos de células T primarios cutáneos, CD30 positivos
Papulosis linfomatoidea
Linfoma de células T gamma delta primario cutáneo
Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo de células T citotóxicas CD8+
Linfoma primario cutáneo de células T pequeñas y medianas, CD4+
Linfoma de células T, NOS
Linfoma de células T, angioinmunoblástico
Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo
Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo

Linfoma/Leucema Linfoblástico T

Neoplasia de linfoblastos T, que comprometen mediastino, médula ósea, sangre periférica, ganglios o sitios extranodales. Común en niños y adolescentes. Morfológicamente infiltra difusamente. Las células van de medianas, con cromatina condensada sin nucleolo, a más grandes, con nucleolo. Núcleos redondeados o convolutos con numerosas mitosis. Puede haber “cielo estrellado”. El inmunofenotipo es: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD10+, los más específicos de células precursoras son TDT+, CD99+, CD34+ y CD1a+. Algunos casos pueden expresar CD56, CD79a, CD13 y CD33. En base a los antígenos expresados pueden estratificarse en diferentes estadios de diferenciación intraúmica. La mayoría muestra reordenamiento clonal del receptor de células T. Cincuenta a setenta por ciento presenta anomalías cariotípicas.

Leucemia agresiva de células NK

Es una rara neoplasia agresiva de células NK asociada al EBV en más de 90%, con prevalencia en jóvenes asiáticos. Compromete sangre periférica (SP), médula ósea, hígado y bazo. Podría corresponder a la forma leucémica del Linfoma NK/T extranodal. Los pacientes son sintomáticos y pueden complicarse con hemofagocitosis y fallo multiorgánico. Las células pueden parecer grandes granulares o atípicas, irregulares con nucleolo. Los infiltrados tisulares son focales o difusos, monomorfos y destructivos. El inmunofenotipo es CD2+, CD3-, CD3e +, CD56+, moléculas citotóxicas+, CD16+/- y CD57-/+ . El receptor de células T (RCT) está en línea germinal. Poseen variadas anomalías genéticas.

Linfoma/Leucemia T del adulto

Neoplasia endémica en regiones de prevalencia del virus HTLV-1 (Human T-cell leucemia virus type 1). La mayoría presenta diseminación ganglionar, de SP y extranodal: piel, bazo, pulmón, hígado, tracto gastrointestinal y SNC. Las variantes clínicas son: aguda, linfomatosa, crónica y “smoldering”. La hipercalcemia es frecuente en la aguda. Morfológicamente hay un amplio espectro citológico: células pleomórficas pequeñas, medianas y grandes y anaplásicas. Se observa escaso fondo inflamatorio con eosinofilia. Hay casos en que el ganglio remeda un LHC. En SP hay células polilobuladas. La infiltración cutánea es común.

El inmunofenotipo es CD2+, CD3+, CD5+, usualmente CD7-. La mayoría CD4+, CD8-, algunos CD4-, CD8+ y CD4-, CD8-. CD30 puede ser positivo. ALK- y moléculas citotóxicas: negativas. Las células neoplásicas muestran integración clonal del HTLV-1.

Linfoma extranodal de células NK/T, de tipo nasal

Casi siempre muestra infiltración extranodal: tracto aerodigestivo superior cavidad nasal, nasofaringe, paladar. Otros sitios: piel, partes blandas, tracto gastrointestinal, testículo. Algunos comprometen secundariamente ganglio linfático. Clínicamente tienen síntomas de obstrucción nasal, epistaxis, destrucción mediofacial. Algunos se complican con síndrome hemofagocítico. La infiltración de médula ósea y SP se superpone a la leucemia agresiva NK. Morfológicamente muestran ulceración mucosa, infiltración difusa angiocéntrica y angiodestructiva, necrosis coagulativa y cuerpos apoptóticos. La celularidad es variada: células pequeñas, medianas y grandes y anaplásicas. Citoplasma moderado, claro, núcleos irregulares, cromatina granular y núcleos grandes vesiculosos. Mitosis numerosas. Se observa fondo inflamatorio, el cual puede simular un proceso inflamatorio. El inmunofenotipo es CD2+, CD3-, CD3e +, CD56+, moléculas citotóxicas (TIA-1, granzima y perforina) +. El CD56 no es específico de células NK y puede ser positivo en linfomas T, especialmente los que expresan receptor T d. Casos CD3e+, CD56-, moléculas citotóxicas + y EBV+ deben considerarse Linfomas extranodales NK/T. Casos CD3+, CD56- moléculas citotóxicas -, EBV- deben considerarse Linfoma T periférico NOS. El mejor método

para demostrar presencia del EBV es la hibridación *in situ* (EBER). El RCT se halla en línea germinal. Hay anomalías citogenéticas variadas, pero no hay traslocación específica detectada.

Linfoma de células T asociado a enteropatía

Tumor intestinal de linfocitos intraepiteliales con varios grados de transformación. La mucosa adyacente del intestino delgado muestra atrofia vellositaria con hiperplasia críptica. La enfermedad se ve en áreas de prevalencia de enfermedad celíaca (EC). Hay una forma monomorfa no asociada a EC la cual podría representar otra entidad. La localización más frecuente es yeyuno-íleo. Algunos tienen historia de EC de la infancia, la mayoría de la adultez o al momento del diagnóstico. Presentan dolor abdominal asociado a perforación intestinal. Morfológicamente presentan mucosa ulcerada, infiltración difusa por células con amplio espectro citológico, células medianas a grandes con citoplasma pálido, núcleos redondeados cromatina vesiculosa y nucleolo prominente. Con menor frecuencia se observan células con marcado pleomorfismo que remedan linfoma anaplásico. Muchos muestran fondo inflamatorio con histiocitos y eosinófilos. El inmunofenotipo es CD3+, CD5-, CD7+, CD8-/+ , CD4-, CD103+, TCRB+/- y proteínas asociadas a gránulos citotóxicos+. CD30 variable. Muestran reordenamiento clonal del receptor de células T y alteraciones en los cromosomas 9, 16, 1 y 5. El pronóstico es pobre.

Linfoma de células T hepatoesplénico

Neoplasia sistémica de células T citotóxicas de tipo d del receptor de células T. Es raro, ocurre en hombres jóvenes. Veinte por ciento en inmunosuprimidos crónicos o en trasplantados de órganos sólidos. Comprometen bazo, hígado y médula ósea. Presentan hepatoesplenomegalia. Morfológicamente se observa infiltración monótona sinusoidal y en cordones de la pulpa roja por células medianas con citoplasma claro, cromatina poco condensada y nucleolo poco conspicuo. En hígado y médula ósea la infiltración es sinusoidal. El inmunofenotipo es CD3+, TCR d+, TCR B-, CD56+/-, CD4-, CD8-/+ , CD5-. Expresan TIA-1, pero no perforina ni granzima B. Muestran reordenamiento clonal del receptor de células T y alteraciones del cromosoma 7. EBV es usualmente negativo.

Linfoma de células T subcutáneo paniculítico simil

Es un raro linfoma que infiltra tejido subcutáneo. A diferencia de la clasificación anterior, se excluyen los que expresan receptor de células T d, los cuales son reclasificados como linfomas primarios cutáneos de células T d. En 20% se asocia a enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. La localización más común es extremidades y tronco. Cincuenta por ciento presenta síntomas sistémicos. Presentan citopenias. Quince a veinte por ciento presenta síndrome hemofagocítico. Morfológicamente infiltra lóbulos adiposos, dejando libre epidermis y dermis. Las células son pequeñas, medianas o grandes; rodean células

adiposas individualmente, tienen citoplasma pálido y núcleos irregulares e hiper cromáticos. Generalmente hay muchos histiocitos vacuolados y conteniendo restos nucleares. Es común la necrosis y cariorrexis. El inmunofenotipo es de células T maduras B, CD8+, granzima B, perforina y TIA-1+.CD56 negativo. Muestran reordenamiento clonal del receptor de células T. EBV negativo. La supervivencia media a 5 años es de 80%, pero si desarrolla síndrome hemofagocítico el pronóstico es pobre.

Linfoma T periférico, NOS

Neoplasia heterogénea nodal y extranodal que no corresponde a ninguna de las entidades con características específicas. Representa 30% de los LNHT. La presentación es nodal, frecuentemente generalizada a médula ósea, bazo, hígado y extranodal. Los sitios más frecuentes son piel y tracto gastrointestinal. Generalmente son sintomáticos y pueden cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico.

Características morfológicas

Comprometen ganglio en zona paracortical o difusa. Citológicamente son heterogéneos, de células pequeñas, medianas, grandes, sternbergoides. Citoplasma claro, núcleos irregulares con nucleolo. Hay hiperplasia de vénulas poscapilares y, frecuentemente, fondo inflamatorio, incluyendo plasmocitos, eosinófilos e histiocitos epitelioides.

Características inmunofenotípicas

Muestran un fenotipo aberrante, generalmente CD5-, CD7-, CD4+-CD8-. Pueden verse CD4/CD8 doble positivo o negativo, CD56+, CD30+ y gránulos citotóxicos+. Generalmente expresan la cadena beta del receptor de células T (BF1). La proliferación es elevada y el Ki67 > de 70% se relaciona a mal pronóstico. La mayoría presenta reordenamiento del receptor de células T. Muchos muestran cariotipos complejos con ganancias y deleciones. Su firma génica es diferente a la del Linfoma Angioinmunoblástico y al anaplásico. Son muy agresivos con recaídas y baja supervivencia. Se describen variantes: linfoma epitelial (Linfoma de Lennert), folicular y de la zona-T.

Linfoma de células T angioinmunoblástico

Es uno de los LNHT más comunes, 15-20%. Enfermedad sistémica con adenopatías generalizadas y compromiso de hígado, bazo, piel y médula ósea. Presentan estadios avanzados, síntomas sistémicos, rash cutáneo, hipergammaglobulinemia policlonal y anemia hemolítica. En 75% hay asociación al EBV.

Características morfológicas

Parcial borramiento de la histoarquitectura, con infiltración interfolicular. Foliculos atróficos, hiperplasia arborizante de vénulas poscapilares (vénulas de endotelio alto). Células pequeñas a medianas con citoplasma claro y mínima atipia. El fondo es inflamatorio con eosinófilos, plasmocitos e histiocitos. Hay expansión de inmunoblastos

B frecuentemente EBV positivos, los que pueden simular un Linfoma Hodgkin. Estos pueden progresar a un linfoma compuesto o recaer como LNH B difuso de células grandes.

Características inmunofenotípicas

Son CD2+, CD3+, CD5+ y CD4+. Se observan células CD10+. Característicamente rodean vénulas poscapilares una red de células foliculares dendríticas CD21+, CD23+, CD35+. En 75 a 90% de los casos se observa reordenamiento clonal del receptor de células T y, en 25 a 30%, reordenamiento clonal del gen de inmunoglobulina. La anomalía citogenética más frecuente es la trisomía 3 y 5. El pronóstico es agresivo, con sobrevida media menor a 3 años.

Linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo

Características morfológicas

Poseen un amplio espectro morfológico. Las células típicas son con amplio citoplasma, núcleo en herradura. Hay diferentes patrones morfológicos: patrón común, con las células típicas, patrón linfocítico, con numerosos histiocitos reactivos.

Patrón de células pequeñas: células pequeñas a medianas y células típicas perivasculares. Patrón Hodgkin-like: remeda una esclerosis nodular. Otros patrones: monomorfo o sarcomatoides.

Características inmunofenotípicas

CD30+, ALK+; éste ultimo puede ser citoplasmático y/o nuclear, dependiendo del tipo de traslocación asociada. EMA+ y antígenos asociados a células T. CD3- en 75% de los casos. CD2, CD5 y CD4+ en 70%. La mayoría es positivo para gránulos citotóxicos. CD43+/-, CD45 y CD45RO variables. EBV-.

Linfoma anaplásico de células grandes ALK negativo

Linfoma indistinguible morfológicamente del ALK+. Infiltran sinusoides con patrón que simula carcinoma o difusamente. Tienen un espectro citológico similar al ALK+. El inmunofenotipo es CD30+, en Golgi, membrana y citoplasmático. CD2+, CD3+, CD5+/-, CD43+, CD4+/-, EMA+/- y gránulos citotóxicos+. El diagnóstico diferencial más importante es con LNH T periférico NOS y LHC. La forma primaria cutánea es de buen pronóstico. La mayoría muestra reordenamiento clonal del receptor de células T.

Linfoma Hodgkin (LH)

Basándose en la combinación de las características morfológicas, biológicas y clínicas se reconocen dos tipos principales dentro del LH: el Predominio Linfocítico, Nodular y el Hodgkin Clásico –que incluye la Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta, Depleción Linfocítica y Hodgkin Clásico “rico en linfocitos”–.

LH predominio linfocítico nodular

Corresponde aproximadamente a 5% de los LH. Más común en hombres jóvenes, Estadios I o II, de buen pronóstico. Un 2 a 5% sufre transformación a LNHBDCG. Mor-

fológicamente es de crecimiento nodular, al menos focalmente; puede presentar áreas difusas. Las variantes de las células de Reed-Sternberg (RS), LP (L&H) o *popcorn*, presentan un núcleo grande polilobulado, vesiculoso con presencia de un pequeño nucleolo. Las células de RS típicas se encuentran en muy bajo número. La población del fondo es de linfocitos pequeños y numerosos histiocitos epitelioides. Inmunofenotipo. Las células LP son CD45+, expresan antígenos asociados a células B (CD19, CD20, CD22, CD79a) y EMA+, bcl-6+, CD30- y CD15-, OCT-2 y BOB.1+. Los linfocitos de los nódulos corresponden a una población mixta de células B policlonales, con fenotipo de linfocitos del manto y numerosas células T. Es típico hallar linfocitos T CD57+ alrededor de las células L&H. Presentan reordenamiento clonal de genes de Ig. El diagnóstico diferencial más importante es el LNH B, rico en células T/histiocitos.

Linfoma Hodgkin clásico (LHC)

Neoplasia monoclonal, derivada de células B en la mayoría, compuesto por escasas células neoplásicas (0,1% a 10%) mono o multinucleadas en un fondo reactivo de eosinófilos, linfocitos, plasmocitos, histiocitos y neutrófilos. Compromete ganglios cervicales, mediastinales, axilares y paraaórticos. Más de 60% tiene Estadio I o II.

El compromiso extranodal primario es raro, al igual que médula ósea (5%). Las células típicas de RS son grandes, con abundante citoplasma, binucleadas o bilobuladas con nucleolo prominente tipo inclusión viral. Algunas pueden tener citoplasma condensado y núcleos picnóticos: “momificadas”. El inmunofenotipo de las células RS es CD30+, CD15+ (75% a 85%), CD45-, EMA-, CD20 variable en expresión e intensidad, PAX5+, IRF4/MUM1+ y CD3-. Usualmente OCT-2 y BOB.1 negativos. El diagnóstico diferencial más difícil es LNH B anaplásico CD30+. Las células RS muestran reordenamiento clonal de gen de Ig en 98% de los casos. Existe variable asociación al EBV.

LHC esclerosis nodular

Es el más común en los países desarrollados, 60-80%, preferentemente mediastinal, posee crecimiento nodular, rodeado por bandas de esclerosis, con áreas difusas y necrosis. Las células de RS lacunares son las características, presentan núcleos multilobulados, pequeño nucleolo y citoplasma pálido y abundante. El fondo es reactivo. Hay una variante morfológica “sincial” con células lacunares en nidos, generando el diagnóstico diferencial con un LNH y aun con neoplasias no hematológicas. El BNLI, “British National Lymphoma Investigation”, ha creado un sistema de gradación de la EN en grados 1 y 2.

LHC celularidad mixta

Corresponde al 20 a 25% de los casos. la proliferación es difusa sin bandas de esclerosis, pudiendo observarse delgada fibrosis intersticial. Las células de RS son típicas. Además, se observan variantes mononucleares “células mononucleares atípicas”. En pacientes jóvenes la CM puede comprometer la región interfolicular.

LHC rico en linfocitos

Se caracteriza por células de RS típicas, en un fondo constituido casi exclusivamente por linfocitos. Corresponde a 5% del LHC. Generalmente en hombres jóvenes, en ganglios periféricos. Hay una forma vagamente nodular, con centros germinales atróficos y presencia de células RS en el área del manto o interfolicular y otra más rara difusa. El inmunofenotipo corresponde al LHC.

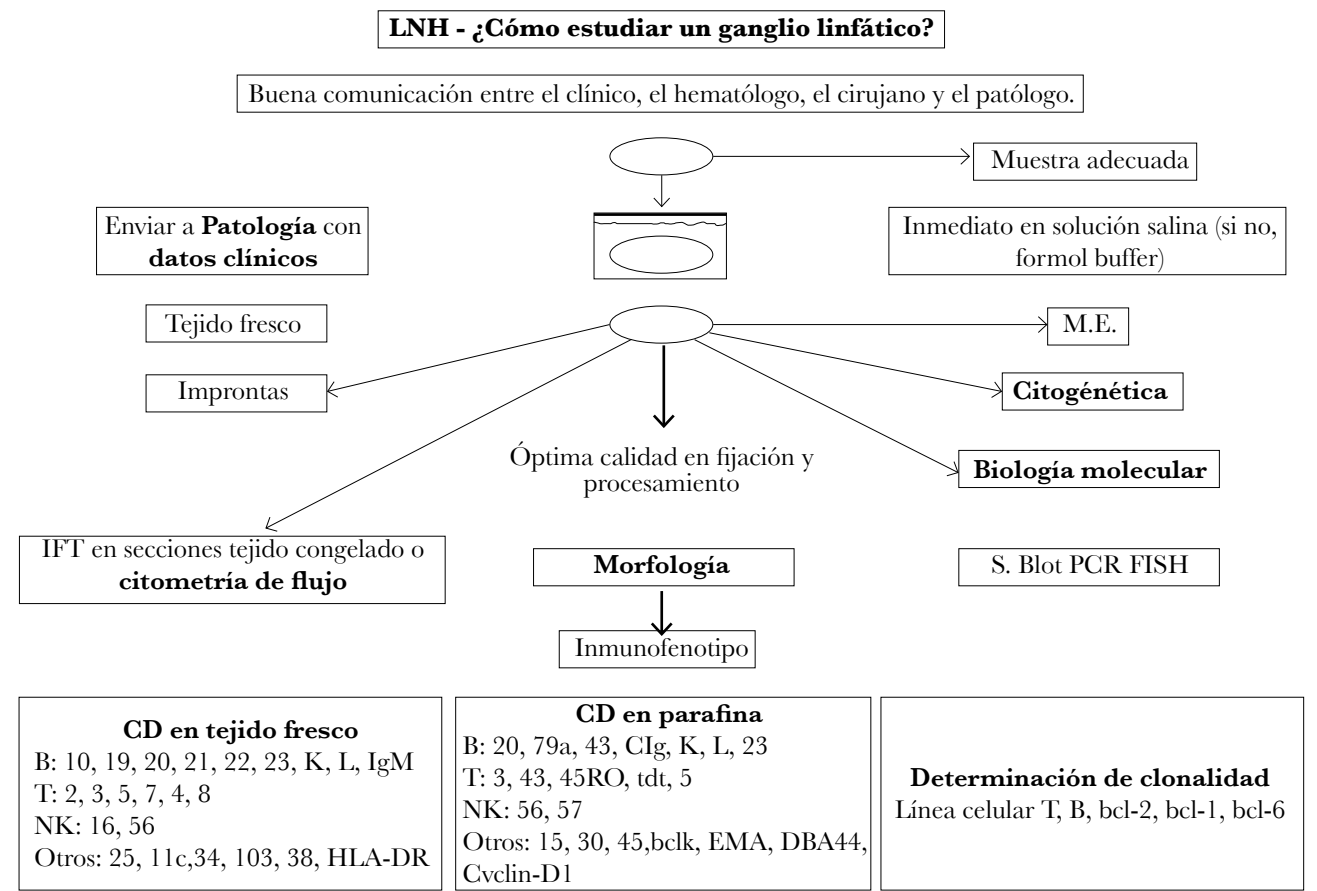
Depleción Linfocítica (DL)

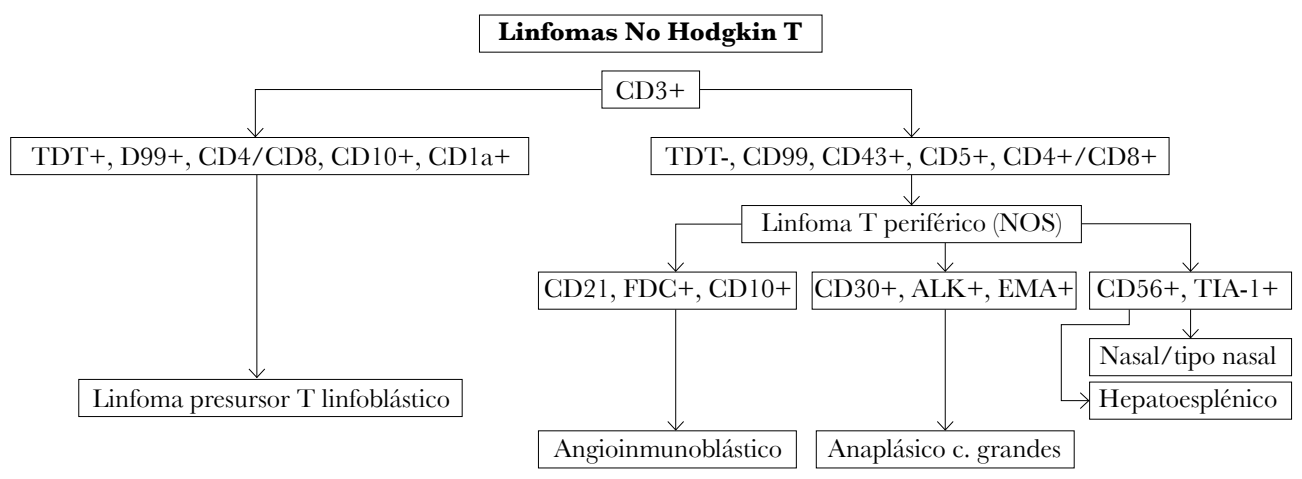
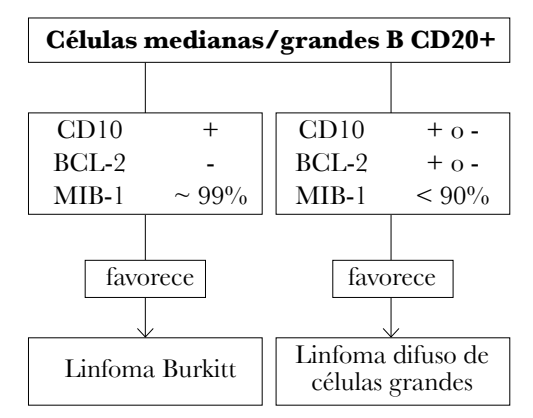
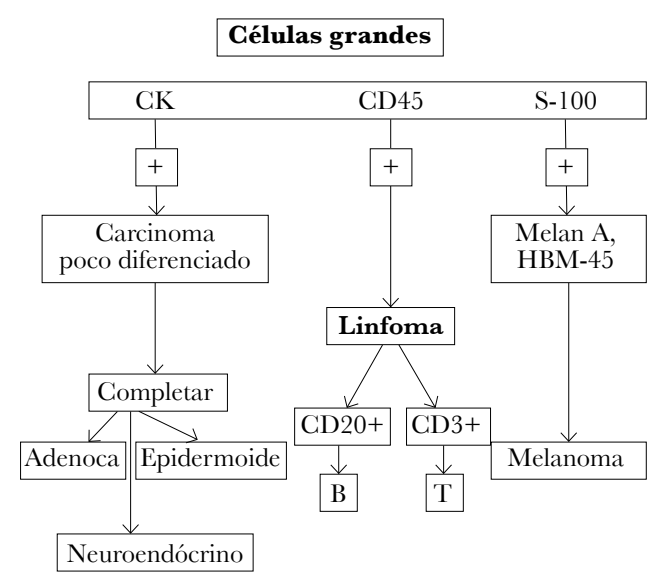
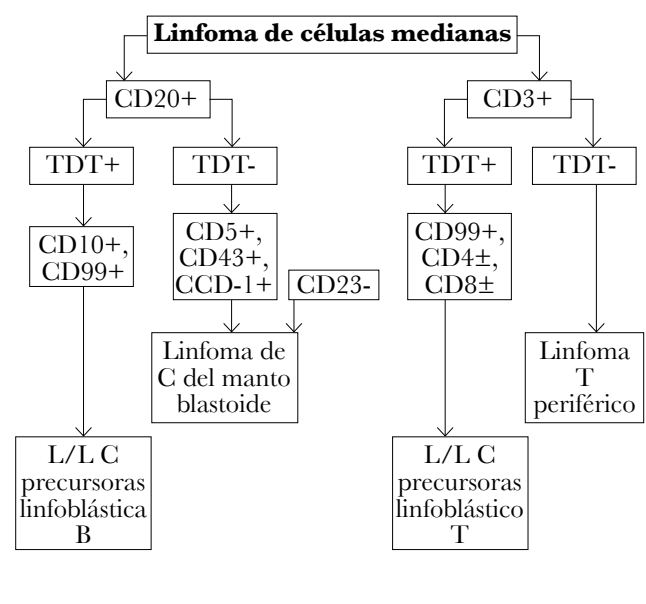
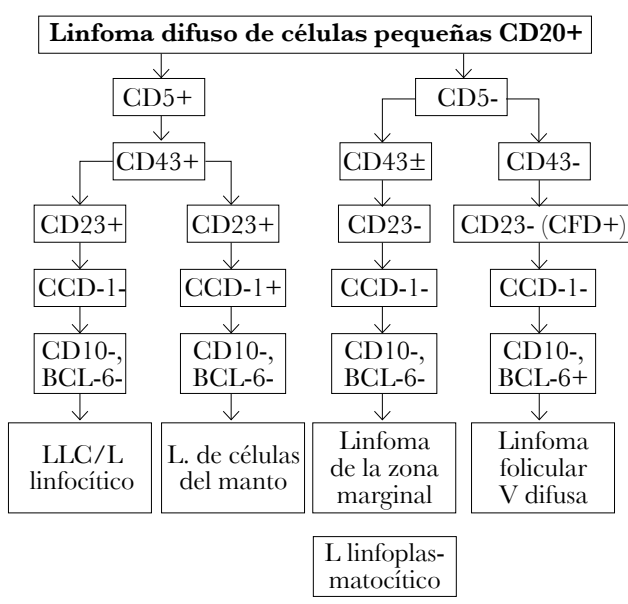
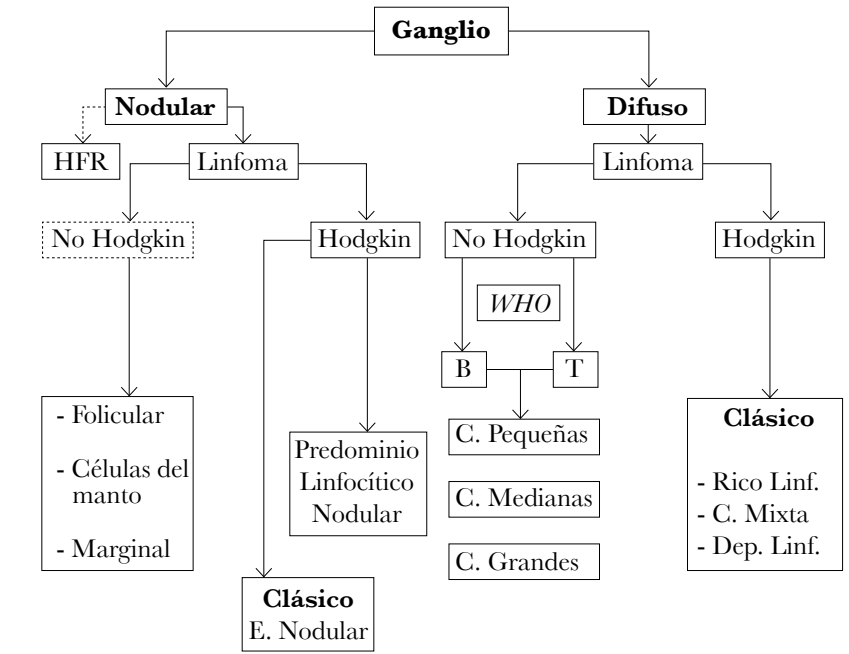
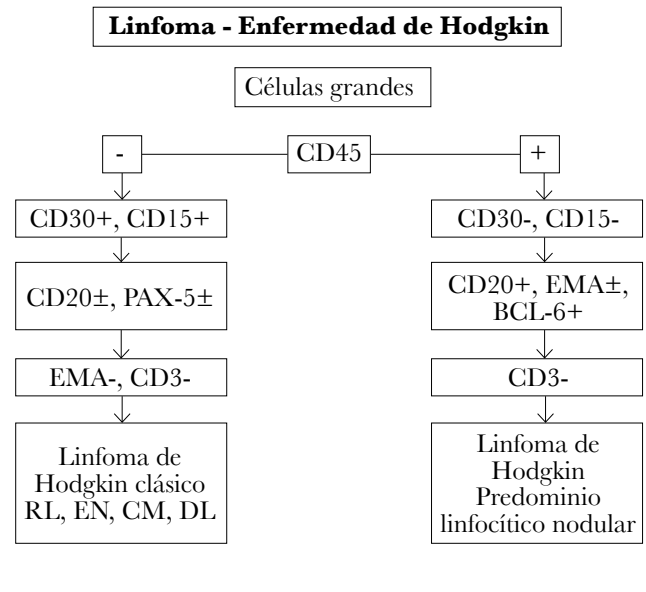
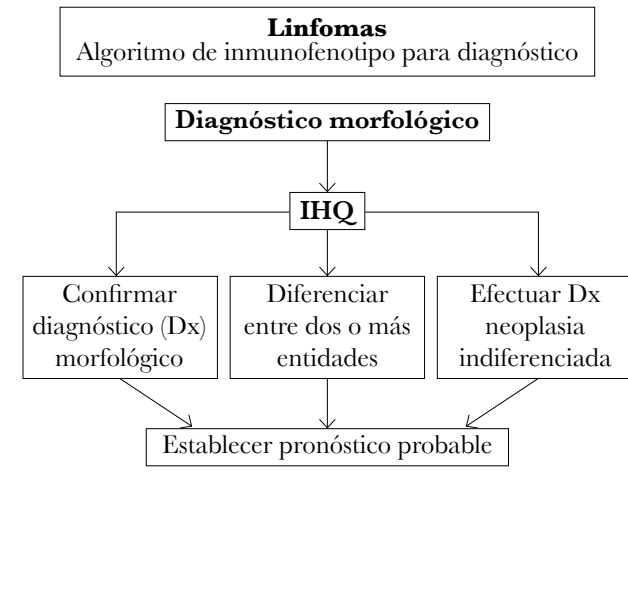
Es la menos frecuente (< 1%). Se presenta en estadios avanzados, es sintomático y frecuentemente asociado a HIV. Compromete retroperitoneo, abdomen y médula ósea. El infiltrado es difuso y de aspecto hipocelular, debido a fibrosis y necrosis. Hay numerosas células de RS bizarras y variantes sarcomatosas. Cuando éstas predominan y se

hallan en nidos se llama variante “reticular”. Cuando el número de células RS es bajo y hay depleción de linfocitos y marcada fibrosis, recibe el nombre de “fibrosis difusa”. En ambas variantes de la DL el infiltrado inflamatorio es escaso.

Conclusión

La importancia y trascendencia de un diagnóstico histopatológico correcto resultan obvias, ya que de él depende una adecuada decisión terapéutica. Es recomendable que este tipo de diagnóstico sea efectuado por patólogos con experiencia en el tema y con conocimiento de las características clínicas y biológicas de cada una de las entidades –tal como lo propone el Grupo Internacional para el Estudio de los Linfomas–, lo que reducirá los errores de interpretación tan comunes en este tipo de patología.





LNH de células pequeñas Características inmunofenotípicas

- CD20, CD5, CD23, CD43, CD10, BCL-6, CCD-1, BCL-1, CD3
- CD20+
 - CD5+
 - CD43+, CD23+, CCD-1-, : Linfoma marginal
 - CD43+, CD23-, CCD-1-, : Linfoma de c. del manto
 - CD5-
 - CD23-, CD43-, CD10-, BCL-6- : Linfoma marginal
 - CD23-, CD43±, CD10-, BCL-6- : L. linfoplasmatocítico
 - CD10+, BCL-6+, CD43- : Linfoma folicular Variante difusa RARO