

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE”
HOSPITAL “MÁRTIRES DEL 9 DE ABRIL”
SAGUA LA GRANDE

**“METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA INTERPRETATIVA
INTEGRADORA EN LA CITOPATOLOGÍA
GANGLIONAR”**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS.**

Autor: Dra. Lourdes Serena Faurés Vergara

Villa Clara

2013

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA
“SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE”
HOSPITAL “MÁRTIRES DEL 9 DE ABRIL”
SAGUA LA GRANDE**

**“METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA INTERPRETATIVA
INTEGRADORA EN LA CITOPATOLOGÍA GANGLIONAR”**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS.**

Autor: Dra. Lourdes Serena Faurés Vergara.

Tutor: Dr.C. Teresita Montero González.

Villa Clara

2013

AGRADECIMIENTOS.

No se concibe un trabajo investigativo sin que en él participen de forma directa e indirecta varias personas. Sería muy difícil agradecer en particular a cada uno de ellos, a todos, muchas gracias.

A pesar de ello quiero enfatizar en agradecer a los miembros de los tribunales de grado científico que han colaborado para que cada vez sean menos las deficiencias señaladas en la investigación; a los que siempre me animaron a seguir; a todos los que participaron en las diferentes etapas del proceso incluyendo a técnicos, secretaria y patólogos de mi departamento, en el Hospital Mártires del 9 de Abril, en Sagua la Grande, Villa Clara, hasta los de las instituciones nacionales que colaboraron de una forma u otra. Deseo agradecer de manera especial a mi tutora Dra. C Teresita Montero González, al Dr. Agustín Chong López quien me ofreció todo su arsenal bibliográfico referente a Hematopatología, al Dr.C Isidro Machado Puerto por mantenerme actualizada con temas tan importantes como inflamación, cáncer, y progresión tumoral, a la Dra. María Victoria López Soto por incitarme a estudiar citopatología linfóide, así como al Lic. Rafael Machado, quien ya también conoce con profundidad el tema y hemos trabajado largas horas juntos, en fin a todos ellos que han contribuido incondicionalmente como colegas, amigos y científicos en la culminación de la tesis.

Imposible olvidar a mi esposo, que siempre me ha apoyado en toda mi superación profesional, aunque exija sacrificios mutuos y que también colaboró activamente en la ejecución de la investigación.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo al Profesor y Dr.C. Israel Borrajero Martínez, por ser ejemplo de consagración a su profesión, quien ha sabido promover la actualización de conocimientos y habilidades de los patólogos en todo el país.

A mis padres que siempre inculcaron en mí la importancia del estudio, la tenacidad y el amor hacia la profesión, con deber, sencillez y entrega. Quise seguir el ejemplo de mi padre que ejerció la medicina hasta que enfermó. Ninguno pudo verme graduar ni de preuniversitario.

A mi hija que siempre ha estado orgullosa de mí y no la quiero defraudar.

A mi esposo, por su apoyo incondicional.

A todas las otras personas que me han querido siempre.

SÍNTESIS

Es frecuente que la linfadenopatía constituya el signo clínico de presentación de múltiples enfermedades benignas como malignas, con etiopatogenias y pronósticos diferentes que ameritan sean estudiadas profundamente tanto desde el punto de vista clínico como patológico. La complejidad y la precisión diagnóstica de la citología aspirativa ganglionar es cuestionada. Con el objetivo de facilitar el juicio diagnóstico y posteriormente determinar su precisión diagnóstica y comparar sus resultados en relación con la metodología convencional que se emplea habitualmente en el país; se diseña una metodología diagnóstica interpretativa integradora en el departamento de Patología en un hospital general intermunicipal, en la cual se definen patrones de reconocimiento citomorfológico en linfadenopatías benignas y malignas, teniendo en cuenta tamaño celular y su distribución relativa predominante, tipos celulares (polimorfismo o no) y la identificación de microambiente inflamatorio en los extendidos, lo cual junto a la integración adicional de datos clínicos diferenciales, reduce el espectro del diagnóstico diferencial. La metodología diseñada se usó en la reevaluación (validación interna) de 504 biopsias archivadas durante un período de 15 años, con el uso de la biopsia histológica como prueba de oro, se obtuvo sensibilidad de 98.38% y especificidad de 100% en la reevaluación diagnóstica. La validación externa fue realizada por citopatólogos experimentados de hospitales nacionales, obteniendo 100% de correspondencia entre los diagnósticos diferenciales citopatológicos e histopatología; que permitió además demostrar su factibilidad.

Palabras claves: metodología, citomorfolología, clínica, microambiente inflamatorio

TABLA DE CONTENIDOS

SÍNTESIS.....I

INTRODUCCIÓN..... 1

CAPITULO 1. ACTUALIDAD DE LA CITOPATOLÓGIA DEL GANGLIO LINFÁTICO.....11

1.1. Introducción..... 11

1.2. Morfo y patofisiología de la patología linfoide benigna.....12

1.3. Dilema diagnóstico en la BAAF ganglionar: Proceso reactivo *versus* neoplásico..... 16

1.4. Patofisiología de las neoplasias linfoides..... 19

1.5. Clasificación de la OMS de las neoplasias de células B,T y NK maduras (2008)..... 23

1.6. Mecanismos etiopatogénicos..... 25

1.7. Linfomas asociados a infecciones y/o desregulación inmune..... 26

1.8. Rol del factor de transcripción nuclear NF-KB en inflamación, respuesta inmune y linfomas..... 27

1.9. Conclusiones parciales..... 28

CAPITULO 2. IDENTIFICACIÓN DEL DIAGNOSTICO INICIAL DE LA BAAF GANGLIONAR... 29

2.1. Método..... 29

2.2. Resultados..... 31

2.3. Discusión..... 34

2.4. Conclusiones parciales..... 37

CAPITULO 3. DISEÑO GENERAL DE LA METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA INTERPRETATIVA INTEGRADORA..... 38

3.1. Método..... 38

3.1.1. Patrón de reconocimiento de presentación en linfadenopatías benignas..... 39

3.1.1.1. Patrón de reconocimiento predominantemente folicular..... 39

3.1.1.2. Patrón de reconocimiento predominantemente paracortical..... 41

3.1.1.3 Patrón de reconocimiento predominantemente granulomatoso..... 43

3.1.1.4. Patrón de reconocimiento predominantemente sinusal..... 45

| | |
|--|-----------|
| 3.1.2. Patrón de reconocimiento de presentación en linfadenopatías malignas..... | 46 |
| 3.1.2.1. Patrón citomofológico de células linfoides pequeñas a medianas predominantes..... | 46 |
| 3.1.2.2. Patrón citomofológico de células linfoides grandes predominantes..... | 47 |
| 3.1.2.3. Patrón citomofológico de tumor de células con diferenciación plasmacítica..... | 47 |
| 3.1.2.4. Patrón citomofológico de tumor de células reticulares dendríticas y accesorias..... | 47 |
| 3.1.2.5. Patrón citomofológico de tumor de células no linfo reticulares..... | 47 |
| 3.2. Resultados..... | 48 |
| 3.2.1. Microambiente inflamatorio en patrones de reconocimiento citomorfológicos... | 52 |
| 3.3. Discusión..... | 54 |
| 3.4. Conclusiones parciales..... | 63 |
| | |
| CAPITULO 4. APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA INTERPRETATIVA INTEGRADORA PARA LAS LINFADENOPATIAS BENIGNAS Y MALIGNAS..... | 64 |
| 4.1. Método..... | 64 |
| 4.2. Procesamiento estadístico..... | 68 |
| 4.3. Resultados..... | 70 |
| 4.3.1. Incidencia de patrones de reconocimiento según MDII en diagnósticos benignos..... | 70 |
| 4.3.2. Valoración de diagnósticos falsos negativos..... | 74 |
| 4.3.3. Modificación diagnóstica en aspirados negativos previos..... | 74 |
| 4.3.4. Resultados de la revaluación en aspirados sospechosos o positivos de linfoma previos..... | 75 |
| 4.4. Análisis de casos revaluados con la MDII..... | 81 |
| 4.5. Discusión..... | 84 |
| 4.6. Conclusiones parciales..... | 91 |

| | |
|--|------------|
| CAPÍTULO 5. VALIDACIÓN DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO INTERPRETATIVO DE LA BAAF..... | 92 |
| 5.1. Método..... | 92 |
| 5.2. Estadística aplicada..... | 94 |
| 5.3. Resultados..... | 95 |
| 5.4. Comentarios y discusión de la MDII..... | 97 |
| 5.5. Conclusiones parciales..... | 99 |
| CONCLUSIONES FINALES..... | 100 |
| RECOMENDACIONES..... | 101 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | |
| ANEXOS | |
| GLOSARIO | |
| ABREVIATURAS | |

INTRODUCCIÓN

El ganglio linfático es uno de los mayores componentes anatómicos del sistema Inmune; organizado estructuralmente en tres regiones: la cortical, donde se encuentra la mayoría de los folículos linfoides cuya apariencia varía de acuerdo a su estado de actividad, y donde las células predominantes son los linfocitos B, en los folículos secundarios las células centrolímbicas coexisten con células foliculares dendríticas, escasos linfocitos T y macrófagos. La zona paracortical está compuesta fundamentalmente por linfocitos T responsables de la respuesta inmune mediada por células, células dendríticas interdigitantes y vénulas postcapilares con endotelio alto. La médula crece en forma de cordones, contiene menor componente linfocítico, sinusoides, arterias y venas y junto a la cortical representan zonas B con respuesta inmune de tipo humoral.

Los ganglios superficiales, agrandados y palpables más frecuentes se localizan en cuello, axila y región inguinal; los profundos en mediastino, mesenterio y retroperitoneo^{1,2,3}.

La biopsia por aspiración con aguja fina es con frecuencia, la herramienta inicial en el estudio patológico de las linfadenopatías, que constituyen el signo clínico de presentación de múltiples enfermedades tanto, benignas como malignas, con etiopatogenias y pronósticos diferentes, por lo que necesitan ser estudiadas profundamente tanto desde el punto de vista clínico como patológico. Sin embargo, específicamente su empleo en el estudio de las patologías de los ganglios linfáticos, ha sido muy cuestionado por los patólogos quirúrgicos debido a la complejidad y dificultad diagnóstica de estas enfermedades linfoides^{1,2,4,5}.

Más de la mitad de los aspirados ganglionares a cualquier edad representan una variedad de desórdenes reactivos, inflamatorios, infecciosos y granulomatosos pudiendo ser benignos hasta en un 80% de los casos en edades pediátricas. La biopsia excisional no es necesaria cuando condiciones inflamatorias, reactivas, o metastásicas son diagnosticadas por la Biopsia aspirativa por aguja fina (BAAF), evitando más del 85% de las intervenciones quirúrgicas, aunque sí debe ser realizada en todos los casos con diagnóstico sospechoso de linfoma y para la subclasificación de linfomas en ganglios superficiales; en cambio en ganglios profundos el diagnóstico debe ser emitido por BAAF, debido al alto riesgo del proceder quirúrgico ^{1,6}.

Desde 1904 se han reportado estudios de aspirados de ganglios linfáticos por los cirujanos británicos Greig y Gray, quienes identificaron tripanosomas vivos; Hirschfeld en 1912 diagnosticó un linfoma cutáneo. Fue en 1925 cuando Martin y Ellis comenzaron a utilizar en gran escala la biopsia aspirativa con agujas calibre 18, aplicada a tumores malignos en general. Posteriormente, Manheimen el Hospital Charité de Berlín, propuso el uso de agujas finas. El invento de jeringa con manija por Sixten Franzén, en Estocolmo, popularizó el método ⁶⁻⁸.

Clasificaciones muy usadas de las neoplasias linfoides como la Formulación de Trabajo- 1982(FT) han utilizado características morfológicas celulares como tamaño y forma para designar linfomas: de células pequeñas o grandes, hendidas o no hendidas, con gran aceptación en la práctica asistencial. Los grados de malignidad eran basados en los años de sobrevida. La clasificación actualizada de Kiel 1994 delineaba muchas categorías de linfomas basadas en su composición

citológica, distinguiendo tipos específicos basados en la morfología de la célula neoplásica proliferante: Centroblastico, Inmunoblastico, Anaplásico, Linfoblastico, considerándolos de alto o bajo grado según gradación citológica, los tumores de alto grado estaban compuestos por células grandes^{2,4}.

La correlación citohistológica llegó a ser de 50% con Hematoxilina y Eosina en Estados Unidos en 1950, en Europa aumentó al utilizar tinciones de Romanowsky, con el empleo de agujas finas en 1980 López Cardoso reportó diagnóstico de mil linfomas por BAAF, pero no fue hasta los años 1990, que los estudios de inmunofenotipaje comenzaron a usarse rutinariamente en los aspirados ganglionares sospechosos de linfoma, cuando la clasificación de los linfomas fue modificada con mayor énfasis en la citomorfología que en el patrón arquitectural o histológico, junto a características clínicas, inmunofenotípicas y citogenéticas tanto en la clasificación consensada europea-americana de linfomas (REAL) de 1994, como en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del 2001 y 2008^{1,6}.

El curso muy variable de las neoplasias linfoides: indolente, agresivo y muy agresivo y el tratamiento diferente para muchos de ellos, requiere un diagnóstico certero para el adecuado manejo de los pacientes^{3,9-12}. La elevada complejidad diagnóstica de los mismos, tanto en las hiperplasias reactivas atípicas, como en las metástasis simuladoras de linfomas y la difícil subclasificación de las neoplasias linfoides, ameritan que los casos complejos sean estudiados con todos los medios diagnósticos disponibles y utilizar al máximo las potencialidades

de cada uno de ellos; aunque constituyan los linfomas, aproximadamente el 10% de la patología ganglionar¹³⁻¹⁸.

En citopatología los patrones de reconocimiento más usados han sido basados en tamaño celular pequeño, intermedio o grande de las células linfoides, linaje celular; heterogeneidad o no de los extendidos, mono o polimorfismo celular como criterios fundamentales, para plantear diagnósticos diferenciales amplios que incluyen en algunas revisiones de manera independiente, patologías benignas y malignas (Koss, diagnostic cytology 2006, De May 1999), o la inclusión de ambas. La aplicación de paneles con múltiples marcadores para estudios de inmunofenotipaje permiten confirmar un diagnóstico de linfoma diferenciándolo de hiperplasia linfoide reactiva o de metástasis y subclasificarlos correctamente, utilizando fundamentalmente Citometría de Flujo (CF) o Inmunocitoquímica (IC), aunque algunos casos requieren de citogenética y técnicas moleculares^{3,19-21}.

En el diagnóstico estándar de la BAAF linfoide aplicado en Cuba, la mayoría de los casos benignos, se informan como hiperplasia linfoide reactiva no específica como conclusión final. Se describe algún otro elemento morfológico adicional. No existe uniformidad referente a categorías diagnósticas:

- A. Diagnósticos indeterminados hiperplasia versus linfoma.
- B. Sospechosos de Linfoma Hodgkin (LH) o Linfoma no Hodgkin (LNH)
- C. Positivo de células neoplásicas LH, LNH y metástasis.
- D. LNH de células pequeñas, de células grandes, de células grandes y pequeñas.

Pocas veces se hacen diagnósticos diferenciales con referencia a las entidades de la clasificación OMS del 2008, ocasionalmente se emite un diagnóstico específico. La interpretación diagnóstica se dificulta por el escaso aporte clínico. El empleo de la IC y de técnicas convencionales sobre láminas preteñidas es limitado.

El diagnóstico de la BAAF de ganglio linfático se realiza en todos los hospitales del país donde se emplea este proceder, con los criterios diagnósticos expuestos anteriormente. En muy escasos centros se utilizan técnicas avanzadas de IC, por no disponibilidad de reactivos. No obstante, aún con su presencia se necesita tener una estructura organizativa de los estudios a realizar para optimizar el empleo de los mismos.

Problema práctico: no se dispone de algoritmos o metodologías para interpretar las BAAF basados en la valoración integral de todos los elementos presentes o predominantes en la adenopatía estudiada, que permitan una mejor interpretación de la citomorfología ganglionar y con ello un manejo clínico terapéutico más certero de los pacientes portadores de linfadenopatías.

Problema científico: ¿Cómo lograr superior precisión diagnóstica en los aspirados con aguja fina de los ganglios linfáticos con relación al diagnóstico estándar que se emplea en el país?

Hipótesis: La orientación diagnóstica inicial de las patologías ganglionares, puede mejorarse con una interpretación citomorfológica de los extendidos linfoides que incluya el microambiente celular (las células neoplásicas y reactivas), la definición de patrones de reconocimiento y la correlación clínico-citopatológica lo que

permitiría restringir las opciones de diagnósticos diferenciales mediante una metodología diferente.

Objetivo general: Desarrollar una metodología diagnóstica interpretativa (MDII) incluyendo su evaluación para diagnosticar afecciones, sobre todo linfomas, a partir del estudio de la citomorfología ganglionar obtenida de la BAAF de los ganglios linfáticos.

Objetivos específicos:

Identificar la problemática inicial de la BAAF en el Hospital General “Mártires del 9 de Abril” de la provincia de Villa Clara.

1. Definir los patrones citomorfológicos de las enfermedades a través de la valoración integral del microambiente celular de la BAAF.
2. Diseñar una MDII, que permita diagnósticos diferenciales morfológicos más eficientes.
3. Validar el algoritmo diagnóstico interpretativo en la BAAF de ganglio linfático, en relación con la metodología de diagnóstico convencional y los resultados histopatológicos y de inmunofenotipo en instituciones nacionales del sistema de salud cubano.

Novedad científica:

La investigación emplea una MDII de todos los elementos morfológicos del microambiente celular en ganglios linfáticos afectados por patologías benignas o malignas, aporta patrones que permiten su asociación con las enfermedades más frecuentemente localizadas en estas estructuras. Es una metodología alternativa

con un algoritmo de diagnóstico citomorfológico que permite disminuir las opciones a considerar en el diagnóstico diferencial (DD) y que no requiere el empleo de tecnología de punta, por lo que su uso está especialmente recomendado a laboratorios con escasa disponibilidad de recursos.

Relaciona la distribución celular porcentual, según tamaño nuclear, dentro de dos o más poblaciones linfoides o no, coexistentes en el aspirado.

Identifica las características morfológicas vinculadas a fisiopatología y etiopatogenia, entre ellos el microambiente inflamatorio no linfoide intratumoral en extendidos polimorfos.

Aporte teórico en patrones de reconocimiento citológicos benignos:

1. Patrones polimorfos conceptualizados según predominio de la población celular perteneciente a determinado compartimento: folicular, paracortical, sinusal.
2. Interpretación integral del microambiente local: microgranuloma, necrosis, polimorfonucleares u otras células inflamatorias identificables coexistiendo con las células predominantes.

Aportes teóricos en patrones de reconocimiento citológico malignos.

Desagregar el patrón de células pequeñas a medianas predominantes en:

1. De células medianas con mitosis numerosas y cuerpos apoptóticos.
2. Con ocasionales células grandes < 20%.
3. Mixto >50% de células pequeñas <50% de células grandes.

4. En la proporción relativa de tamaños celulares se incluye la coexistencia o no de células inflamatorias no linfoides identificables. Microambiente inflamatorio asociado a la proliferación linfoide.

Aporte práctico:

Permite la indicación selectiva de marcadores de IC según el espectro de DD morfológico y la relación clínico-patológica.

Facilita una mejor orientación para el manejo clínico de las linfadenopatías, aunque no emita un diagnóstico específico por carecer de inmunofenotipaje.

Brinda criterios diferenciales de agresividad para la orientación terapéutica a los oncólogos y hematólogos.

Facilita la interpretación diagnóstica para la docencia de pregrado a citotecnólogos y de postgrado a residentes y especialistas verticalizados en la citopatología.

Estructura de la tesis:

La tesis se organizó en cinco capítulos estructurados de la siguiente forma:

El primero, expone los fundamentos teóricos de la patología ganglionar.

El segundo permite la identificación del diagnóstico inicial de la problemática de la BAAF ganglionar en el hospital “Mártires del 9 de abril”.

En el tercero, se plantean aspectos generales inherentes al diseño de la MDII.

El cuarto consiste en la aplicación y evaluación de resultados de la MDII a los aspirados linfoides de las linfadenopatías benignas y malignas en este centro.

En el quinto se valida la MDII en hospitales nacionales por personal con experiencia diagnóstica en citopatología linfoide.

Se adjuntan glosario y anexos referenciados.

Fundamento metodológico: Para el desarrollo de la investigación fueron empleados los métodos teóricos que permitieron la construcción y desarrollo de la teoría científica y el enfoque general para abordar este problema científico.

- **Método Analítico-Sintético:** permitió analizar la información de la literatura consultada sobre las enfermedades ganglionares y el uso de la BAAF, así como los datos obtenidos con la aplicación de los métodos empíricos y obtener una información racional, sintetizada del objeto de estudio, hasta obtener las conclusiones de los resultados del estudio.
- **Inductivo–deductivo:** Para determinar las particularidades generales y las regularidades del uso de la BAAF en las enfermedades ganglionares a partir del conocimiento de la situación actual así como realizar formulaciones que posibiliten identificar la realidad estudiada.
- **Histórico–lógico:** Posibilitó la información acerca de los antecedentes del uso de los aspirados linfoides para la interpretación de las enfermedades ganglionares y sus clasificaciones.
- **Métodos empíricos tales como:**

Observación: Realizada durante la aplicación de todos los métodos investigativos empleados.

Revisión documental: Archivos de informes diagnósticos de citología y de biopsias de ganglios linfáticos.

Métodos de procesamiento y análisis de la información: para calcular y evaluar resultados previos y posteriores a la aplicación de la MDII mediante las

diferentes pruebas de precisión diagnósticas al relacionar citología con histopatología empleando como patrón de oro los resultados histopatológicos.

Métodos de discusión y síntesis: fueron empleados los métodos teóricos de inducción-deducción y análisis-síntesis. Se contrastaron los datos primarios y los resultados del proceso de síntesis con reportes nacionales y foráneos, para obtener las regularidades en respuesta a los objetivos del presente trabajo, arribando a conclusiones.

La revisión documental y análisis del proceso de trabajo de la BAAF ganglionar en el hospital "Mártires del 9 de abril", permitió justificar la necesidad de la investigación. Sustentado en las experiencias del estudio realizado se diseña la MDII, la cual identifica e integra caracteres morfológicos diferenciales con énfasis en los patrones de mayor complejidad diagnóstica.

Se aplica la MDII a los aspirados de las linfadenopatías benignas y malignas en este centro a 504 casos, con detallada reevaluación de las láminas citológicas y correlación clínica de los pacientes. Se realizan tinciones convencionales con Hematoxilina y Eosina y Papanicolaou, sin Inmunohistoquímica, y repeticiones del proceder para obtener mayor muestra, más representativa.

La validación de la MDII se realiza en cinco hospitales nacionales por personal con experiencia diagnóstica en BAAF linfoide, con correlación citohistopatológica e inmunohistoquímica de 32 casos, lo que permitió la validación de estos resultados

CAPÍTULO 1.

ACTUALIDAD DE LA CITOPATOLOGÍA DEL GANGLIO LINFÁTICO.

1.1. Introducción

La BAAF del ganglio linfático, es un proceder diagnóstico rápido, poco costoso, inocuo, que puede ser utilizado de rutina²¹⁻²³.

Puede representar el estudio inicial en el nivel primario de atención médica, por ser los ganglios agrandados más frecuentemente benignos, asiento de enfermedades reactivas infecciosas, inflamatorias o inmunológicas, algunas con patrón de presentación citológico identificable. En la atención secundaria es muy útil para el diagnóstico de carcinomas metastásicos y de linfomas, tanto en consulta externa como en salón de operaciones²⁴⁻²⁹.

La clasificación de los linfomas, está basada fundamentalmente en el hecho de que las células neoplásicas representan un espejo del estadio de maduración horizontal en sitios periféricos, sobre todo en los linfomas B. La IC sobre láminas preteñidas y la CF son técnicas esenciales para el diagnóstico citopatológico y para la subclasificación de entidades malignas específicas^{15, 30-34}.

Las alteraciones morfológicas son consecuencia de la disfunción de células inmunes del ganglio linfático provocada por diversos factores etiológicos, lo que explica por qué es complejo el diagnóstico. Para diagnosticar correctamente las patologías linfoides requiere cumplir con los objetivos siguientes:

- Integrar elementos diagnósticos que correspondan a expansiones celulares pertenecientes a un compartimiento específico en las linfadenopatías benignas.

- Vincular estadio de diferenciación de células linfoides y su función, con ontogenia y expresión de marcadores en las neoplasias linfoides.
- Valorar importancia de aspectos etiopatogénicos, como dianas de investigaciones futuras para combatir los linfomas.

1.2. Morfo y patofisiología de la patología linfoide benigna.

Para lograr estos objetivos se realiza la revisión del estado del arte sobre el tema y se expone la morfo y patofisiología de la patología linfoide.

En la región cortical del ganglio, es donde residen los folículos linfáticos primarios y secundarios, éstos constituidos predominantemente por centrocitos y centroblastos, y en menor número por linfocitos T, células dendríticas foliculares y macrófagos.

Folículo linfático. Actividades funcionales.

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Reclutamiento | Activación celular |
| 2. Expansión | Proliferación celular |
| 3. Transformación blástica | Hipermutación somática |
| 4. Selección | Apoptosis |
| 5. Diferenciación | Células-B de memoria, células plasmáticas |

En los linfocitos T la maduración horizontal en ganglios ocurre después del contacto con el antígeno y lleva a la formación de células efectoras T8, y T4 (divididas en Th1 y Th2). Las células T activadas se separan de las células presentadoras de antígenos (CPA) y mientras los linfocitos CD8 y CD4-Th1 recirculantes emigran hacia el sitio de infección, los CD4-Th2 se quedan in situ para la activación de la respuesta B, Tdependiente. El pasaje de la fase "naive" a

la de célula efectora lleva a la célula T activada a no expresar ya L-selectina, que permite el regreso a la sangre a través de las vénulas, pero expresan la integrina VLA-4 que les permite atarse de manera estable con las células diana. Las funciones desarrolladas por las células-T activadas se ejecutan por sustancias que ellas producen: las citoquinas (CD4 y CD8) y las citotoxinas (CD8) ^{1,6}.

Los macrófagos o células fagocíticas pueden localizarse en los senos linfáticos (sinusales), en los folículos linfáticos: cuerpos macrofágicos tingibles (CMT) y en el estroma como células veladas. Todas estas células tienen un origen mieloide y expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I y II (MHCI y MHCII) ^{35,36}. Las células presentadoras de antígenos (CPA) o células dendríticas son de dos tipos, las células dendríticas reticulares intersticiales (CDRI) y las células dendríticas reticulares foliculares (CDRF), las CDRI se encuentran en las áreas T, tienen un origen mieloide, son células de Langerhans transformadas y expresan moléculas MHCI y MHCII. Las CDRF se encuentran en el folículo linfático, no tienen un origen mieloide y no expresan moléculas MHCII porque no son capaces de internalizar el antígeno que absorben acoplado con el anticuerpo en forma de complejos inmunes ^{36, 37}.

Linfocitos B monocitoides: Son linfocitos B marginales localizados en los senos linfáticos subcapsulares y medulares del ganglio linfático y del bazo, y en el sistema MALT. Responden a ciertos antígenos bacterianos de maneras distintas (con infiltración de PMN y granulomas). Expresan mIgM+/mIgD- Son células B de memoria, no recirculantes ³⁷.

Monocitos plasmocitoides: Descritos por Lennert como células plasmáticas T-asociadas. Se localizan alrededor de las “HEV” en las áreas paracorticales. Expresan CD45RA, CD4, CD68, CD123, HECA 452, BDCA2. Producen INF- α y corresponden a las células naturales que producen interferón (IPCs). Bajo estímulos apropiados (virus, DNA bacterianos no metilados, IL-3, CD 40L) estas células pueden diferenciarse en células dendríticas uniendo así inmunidad innata y adquirida. Están asociados a condiciones reactivas (frecuentes) y neoplásicas (raras)³⁸. Es posible en algunas hiperplasias reactivas intentar reconocer patrones citológicos para aportar al clínico mayor orientación que haber descartado un proceso maligno.

En la hiperplasia folicular, las células dendríticas esparcidas y muchos cuerpos macrofágicos tingibles foliculares constituyen las características claves en un extendido polimorfo, la presencia de otros tipos celulares como células monocitoides, epitelioides, plasmocitos, son más frecuentes en determinados procesos reactivos³⁹⁻⁴².

Hiperplasia folicular y otras células frecuentes, no predominantes^{38, 43-47}:

- células monocitoides con distintivo rin de citoplasma claro y núcleo oval o afrijolado, con nucleolo poco evidente, asociadas a VIH y toxoplasmosis.
- histiocitos epitelioides con núcleos elongados con terminaciones romas, cromatina granular, con distribución uniforme formando microgranulomas asociados a toxoplasmosis.

- células plasmáticas normales asociadas a enfermedades autoinmunes, Castleman, sífilis.
- inmunoblastos numerosos, más células plasmáticas y numerosas células foliculares dendríticas asociadas a linfadenopatía angioinmunoblástica y a desórdenes linfoproliferativos autoinmunes.

En la expansión paracortical son más frecuentes inmunoblastos, eosinófilos, células dendríticas interdigitantes y en la sinusal, células monocitoides e histiocitos formando granulomas.

Hiperplasia paracortical y otras células frecuentes, no predominantes^{36, 48-50}:

- inmunoblastos más numerosos en los casos de etiología viral como herpes simple y mononucleosis infecciosa.
- eosinófilos e inmunoblastos asociados a hipersensibilidad a fármacos.
- células monocitoides en toxoplasmosis crónica.
- células dendríticas interdigitantes (células grandes, con núcleo vesiculoso, en ocasiones binucleadas y citoplasma amplio), más pigmento melánico en linfadenitis dermatopáticas, son algunos ejemplos.

Granulomas y necrosis pueden predominar o encontrarse en diversos compartimientos, y también en linfomas. Características celulares específicas como histiocitos en forma de semiluna, o con emperipolesis, núcleos en vidrio esmerilado, presencia significativa de eosinófilos caracterizan a procesos reactivos específicos. En los casos con sospecha de etiología infecciosa es necesaria la

realización de técnicas convencionales para identificar microorganismos, así como cultivos, estudios serológicos y un buen interrogatorio ^{4, 35-38}.

1.3. Dilema diagnóstico en la BAAF ganglionar: proceso reactivo versus proceso neoplásico.

Distinguir entre un proceso reactivo y neoplásico es uno de los principales dilemas diagnósticos, aunque las características morfológicas junto a la clínica facilitan la interpretación, en casos complejos es necesario determinar monoclonalidad mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Southern Blot (SB), y estudios citogenéticos, sobre todo en casos polimorfos con presencia de células pequeñas predominantes o tipo mixto ^{11, 51-59}.

La BAAF guiada por imagenología permite muestrear múltiples grupos ganglionares profundos, es muy usada en el seguimiento de linfomas recurrentes, evaluando probable transformación a alto grado, así como para el monitoreo post tratamiento. Tiene además un rol protagónico en el diagnóstico de los linfomas extranodales primarios que representan el 40% de las neoplasias linfoides ^{60,61}. Con el material aspirado pueden realizarse técnicas auxiliares esenciales para la subclasificación de los linfomas, ya sea con inmunomarcadores por IC sobre láminas preteñidas en laboratorios con pocos recursos, así como CF, Hibridización In Situ Fluorescente (FISH), PCR, citogenética en los mejor equipados ⁶²⁻⁶⁸.

En los linfomas primarios son muy importantes para la decisión diagnóstica son aspectos clínicos como: edad, sexo, trastorno inmune previo o concomitante, sitio específico de presentación, presentación clínica nodal, leucémica o extranodal,

compromiso de médula ósea y aspectos epidemiológicos⁶⁹⁻⁷².

Las tinciones convencionales como Giemsa, Hematoxilina y Eosina, y Papanicolaou (Pap) son útiles para evaluar características morfológicas, empleadas según experiencia del citopatólogo o con fines diagnósticos determinados y facilitan la interpretación de casos complejos⁷³.

Con el Pap por ejemplo, en un extendido con pocos cuerpos macrofágicos tingibles, se pueden observar detalles diferenciales en células malignas como: nucléolos con más de una micra en un alto porcentaje de células, irregularidades nucleares (aparición binucleada en numerosas células hendidas), y agregados pequeños de células monomórficas (más de 10), básicos para la disquisición entre hiperplasia folicular reactiva y linfoma folicular de bajo grado^{42, 48}. Cuando un linfoma se presenta de forma clásica, tanto clínica como morfológicamente es más probable poderlo diagnosticar sin el empleo de técnicas adicionales, por ejemplo en linfomas Hodgkin clásicos, linfoma de Burkitt, sin embargo, estos mismos casos con presentación clínica no habitual o características morfológicas atípicas o intermedias necesitan ser estudiados profundamente con aplicación de CF, FISH en sólo 24 horas y con estudios citogenéticos dos días más tarde, para diferenciarlos de otras entidades; el Burkitt con linfoma linfoblástico y linfoma difuso de células grandes B, y el Hodgkin con linfomas T, y con otros linfomas con microambiente inflamatorio y escasas células grandes neoplásicas como linfoma B rico en células T. En general más del 50% de los linfomas pueden ser clasificados con un panel seleccionado de anticuerpos según la sospecha diagnóstica

morfológica, por CF ⁷³⁻⁷⁹.

La realización de BAAF o improntas en fresco previo a la fijación y cortes para estudios histológicos es una forma de adquirir experiencia en la interpretación citológica en ganglios superficiales o profundos, con piezas quirúrgicas o de necropsias para localizaciones no solo ganglionares, sino también extraganglionares en órganos profundos ⁸⁰.

La biopsia quirúrgica convencional aporta arquitectura, es más completa, se pueden identificar lesiones incipientes, compromisos parciales por tumores primarios o metastásicos, pueden identificarse múltiples patrones de reconocimiento, permite la aplicación de técnicas auxiliares novedosas, y evaluar actividades funcionales de células malignas invasivas, así como la detección de neoplasias in situ, pero no está exenta de limitaciones y también necesita, al menos de inmunofenotipaje para la subclasificación definitiva ^{1, 35, 81-83}.

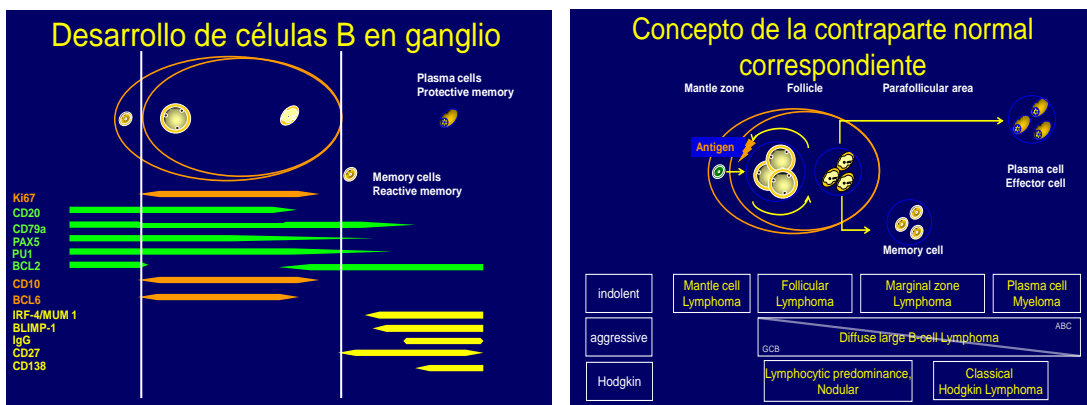
Considerar ambos métodos con los detalles que cada uno aporta, interpretándolos adecuadamente facilita el análisis diagnóstico. Relacionar siempre con la clínica, permitirá, en casos no complejos, seleccionar un panel de inmunofenotipaje no tan amplio, posible de aplicar en países en vías de desarrollo. La diferenciación entre metástasis de carcinoma y linfoma no Hodgkin, puede sugerirse con, o sin el apoyo de inmunomarcadores, basados en el patrón clínico de metástasis y morfología. Para confirmarlo la IC sobre láminas preteñidas es aplicable a la BAAF y muy confiable con el uso de marcadores como pancitoqueratina AE1/3, LCA y CD20. Para identificar metástasis con origen sospechoso o desconocido es

necesario un panel diferente y más extenso. Identificar el sitio de un tumor primario desconocido por IC, evita realizarle al paciente procedimientos radiológicos, endoscópicos y hasta exploraciones quirúrgicas innecesarias ^{25, 84}.


Aunque la mayoría de los linfomas pueden ser sospechados al emplear esta técnica hay otros aspectos del infiltrado linfoide que pueden crear dificultades para un diagnóstico de certeza como los que se observan en las linfadenitis de la Tuberculosis o la Sarcoidosis, en la enfermedad por arañazo de gato o granulomas a cuerpo extraño por solo citar algunos. Esta técnica reduce la necesidad de emplear otros procedimientos invasivos, que requieren anestesia que es otro factor de riesgo y son más costosos, por lo que es de gran utilidad la BAAF en la población pediátrica portadora de linfadenopatías periféricas ^{35, 37,85}.


1.4. Patofisiología de las neoplasias linfoides.

La proliferación de células B en determinados estadios de diferenciación en el ganglio linfático se relacionan con fases de la maduración celular: pre centro germinal, centro germinal o post centro germinal, de manera que la expresión de marcadores y funciones son similares a la célula B contraparte normal en vivo ^{15,38}.



Figuras 1 y 2: Tomado de: Massarelli G .Patofisiología del ganglio linfático. De la función a la estructura. Conferencia Curso La Habana 2010

 CD20, CD79a, PAX5, PU1, BCL2.

 Ki67, CD10, BCL6

 IRF4, MUM1, BLIMP-1, IgG, CD27, CD138

Las neoplasias de células B corresponden a estadios de maduración de estas células, aún cuando la contraparte celular benigna no se conoce en todas las instancias. Las neoplasias linfoides constituyen un amplio espectro de entidades, constituidas por células del sistema inmune, que en su maduración, se han detenido y proliferado en un estadio de diferenciación determinado, vinculadas patogénicamente, no sólo a alteraciones genéticas endógenas, sino también a factores exógenos como agentes infecciosos; a factores de susceptibilidad del huésped, congénitos o adquiridos; a inmunosupresión iatrogénica o postrasplante; e inflamación crónica. En algunos tipos de linfomas las translocaciones en oncogenes o genes supresores tumorales tienen mayor importancia, y en otros, la integración de genomas virales dentro de las células neoplásicas ejerce un rol protagónico. El virus de Epstein Barr (EBV) es especialmente promiscuo y capaz de transformar células B, T y NK (asesinas naturales) en neoplásicas. Otros virus como HTLV1 y HHV8/KSHV desempeñan igual rol en la patogénesis de linfoma-leucemia de células T del adulto, linfoma de efusión primario y en el linfoma asociado con Enfermedad de Castleman multicéntrica respectivamente ⁸⁶⁻⁹³.

Los diversos mecanismos etiopatogénicos de las neoplasias linfoides son estudiados en numerosas investigaciones para combatir los linfomas. Los linfomas

como toda neoplasia son el resultado de un proceso multietapa de alteraciones y desequilibrios genéticos progresivos y acumulativos. Alteraciones cromosómicas específicas caracterizan a tipos específicos de linfomas⁹⁴⁻⁹⁸.

En los linfomas de células pequeñas predominantes B, las alteraciones genéticas específicas se corresponden con tipos específicos, por ejemplo linfoma de células del manto (LCM) con t (11,14) en gen CCND1, linfoma folicular (LF) con t (14,18) en gen BCL-2, linfoma de Burkitt (LB) con t (8,14) en gen C-MYC, linfoma linfoplasmacítico (LLP) con t (3q), linfoma MALT con t (11,18) en API2-MALT⁹⁹.

Las células B precursoras que maduran en la médula ósea sufren apoptosis o se transforman en células B vírgenes o nativas que en los ganglios después de la exposición a antígenos y transformación blástica pueden evolucionar a células plasmáticas de vida corta o entrar en el centro germinal, donde ocurre hipermutación somática y cambio de clase de la cadena pesada de inmunoglobulina. Los centroblastos, la célula transformada del centro germinal, sufren apoptosis o se transforman en centrocitos; las células postcentro germinal son las células plasmáticas de larga vida y las células B de memoria de la zona marginal. La mayoría de células B son activadas dentro del CG, pero la activación T independiente puede tener lugar fuera del CG y también probablemente conduzca a células B de memoria. Las células B monocitoides carecen de hipermutación somática¹.

Los linfomas T angioinmunoblástico y anaplásico de célula grande (LTAI y LACG) se corresponden con células T efectoras o células T de memoria efectoras; un

subgrupo de Linfomas T periférico no específico (PTCL-NOS) es derivado de células T de memoria centrales ¹⁰⁰⁻¹⁰⁶.

Las células del sistema inmune innato incluyen, células asesinas naturales (NK), células T gamma delta y células T tipo NK. Estas células constituyen un tipo primitivo de respuesta inmune que carece de especificidad y de memoria. Los linfomas de células del sistema inmune innato tienen presentación predominantemente extranodal reflejando la distribución de los componentes celulares de este sistema, principalmente en piel y mucosas ^{35,38}.

En el sistema inmune adquirido las células T alfa y beta abandonan el timo. Bajo estimulación antigénica ellas pueden sufrir transformación blástica y además diferenciarse en células T CD4+ efectoras y de memoria y TCD8+. Las células T son heterogéneas y funcionalmente complejas e incluyen células vírgenes; efectoras citotóxicas (TCD8); células de memoria TCD4: central y efectoras, localizadas en áreas parafoliculares e intersticiales; células T regulatorias (TCD 4+ CD 25+ CD 27+ FOXP3+), insertas en áreas foliculares y parafoliculares, importantes en la regulación del desarrollo y la proliferación de células T, prevención de autoinmunidad y modulando respuesta a patógenos. Otro tipo específico de célula T efectora es la célula T colaboradora folicular (TFH) dentro del centro germinal (CG). Bajo estimulación antigénica, la respuesta de células T puede ocurrir independiente del CG, o en el contexto de la reacción del CG. Los linfomas del sistema inmune adquirido se presentan principalmente en adultos con compromiso nodal inicial ¹⁰⁷⁻¹¹².

Las clasificaciones de los linfomas están significativamente influenciadas por el descubrimiento de nuevos tipos celulares del sistema inmune y de nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos^{113- 115}.

El poder de las clasificaciones de la OMS se basa en la definición de que cada tipo tumoral es un conjunto de características patológicas (histológicas, inmunofenotípicas y genéticas) y, clínicas. Esta aproximación ha sido posible por la mayor comprensión de mecanismos patogénicos que llevan al desarrollo de linfomas y rigen su conducta clínica y respuesta al tratamiento.^{1, 15}

1.5. Clasificación de la OMS de las neoplasias de células B, T y NK maduras (2008).

Algunos cambios incluyen: las categorías provisionales, borderline, el reconocimiento de pequeñas poblaciones linfoides clonales, y la identificación de enfermedades caracterizadas por compromiso de sitios anatómicos específicos, o por características clínicas como la edad¹⁵. (Anexo 1).

Muchos tipos de linfomas se caracterizan por un espectro de conductas clínicas diferentes como leucemia linfocítica crónica, linfoma difuso de células grandes B, linfoma folicular, los cuales a veces pueden ser predichos por características patológicas como tamaño celular, proliferación, o por características clínicas como edad, estadio, Índice Pronóstico Internacional (IPI). Otros, citológicamente de bajo grado como linfoma de células del Manto y linfoma de células T angioinmunoblástico son agresivos, contrariamente los citológicamente de alto grado como linfoma de célula grande anaplásico (ALCL), tienen mejor pronóstico que otros linfomas T nodales. El desarrollo y empleo de paneles de anticuerpos

para el diagnóstico y la clasificación por CF permite diagnosticar muchas neoplasias de células B, independientemente de la morfología arquitectural ¹¹⁶⁻¹²⁰. Agrupar entidades definidas por la clasificación de la OMS 2008 basada en aspectos diferenciales comparativos citomorfológicos e inmunofenotípicos por IC facilita la interpretación diagnóstica y permite subclasificar algunos tipos de linfomas sin gran costo, mediante el uso predominante de CD20 y otros pocos anticuerpos ⁷³. El empleo de marcadores aplicados según sospecha diagnóstica utilizando la CF y/o IC se eleva la calidad diagnóstica, es muy útil para la disquisición entre linfomas de células pequeñas predominantes y para confirmar monoclonalidad en neoplasias B e inclusive para el diagnóstico diferencial con metástasis, aunque paneles más amplios reducen dudas diagnósticas ⁶².

La diferenciación entre metástasis de carcinoma de origen desconocido y linfoma no Hodgkin (LNH), debe hacerse en casos dudosos con IC aplicable a la BAAF; es muy confiable con el uso de marcadores como LCA, CD20, pan-citoqueratina y otros marcadores epiteliales ^{25,84}. La mayoría de los linfomas indolentes se caracterizan por una deficiencia o inhibición de apoptosis en lugar de una hiperproliferación linfocítica que parece ser el mayor mecanismo patogénico en los linfomas agresivos ^{121,122}.

Los aspectos patogénicos precisamente constituyen dianas de múltiples investigaciones para combatir los linfomas, diferentes tipos de linfomas están asociados con cada mecanismo etiopatogénico ¹²³⁻¹²⁵.

1.6. Mecanismos etiopatogénicos:

- Asociación a infecciones y/o desregulación inmune.
- Linfomas con desregulación de vías de apoptosis y supervivencia.
- Linfomas con desregulación del ciclo celular.
- Linfomas con desregulación de la señalización celular o la regulación transcripcional.
- Linfomas asociados con factores de susceptibilidad del huésped congénitos o adquiridos ³⁴.

La progresión del linfoma agresivo, en muchos casos, parece ser el resultado de cambios genéticos secundarios que llevan a un aumento de la proliferación celular, revocando el efecto diferenciativo de las alteraciones asociadas a la patogénesis del linfoma indolente ^{126,127}.

Muchos subtipos de linfomas están caracterizados por alteraciones genéticas primarias específicas, los cambios genéticos secundarios asociados a la progresión de linfomas son parcialmente similares entre los diferentes tipos de linfomas, llevando a la inactivación de p53 u otros genes reguladores del ciclo celular como el p21 y el p15/p16 ^{121,122}.

1.7. Linfomas asociados a infecciones y/o desregulación inmune.

Tipos específicos de linfomas están asociados a infecciones y/o desregulación inmune, con presentación nodal ocasional o predominante:

- Plasmablástico, Burkitt, Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB), Linfoma Hodgkin Clásico (LHC). Virus Epstein Barr (EBV) subconjunto de casos) ¹¹²⁻¹¹⁷.
- LBCL asociado con Enf. de Castleman Multicéntrica. HHV-8/ KSHV ¹³⁴.
- Leucemia/linfoma de células T del adulto. HTLV1 ¹³².
- Linfoma de Burkitt. Activación de células B policlonal, con o sin inmunosupresión. Malaria, HIV ⁷⁷.
- Leucemia linfoide crónica-LLP.
- Desórdenes linfoproliferativos posttransplante y otras iatrogenias ⁷⁵⁻⁷⁹.
- Linfomas extranodales también están muy vinculados con agentes infecciosos.
- Linfoma de células NK/T nasal, cutáneo y sistémico. EBV ¹³⁵.
- Linfoma de la Zona Marginal. H. pylori, B burgdorferi, C jejuni, Hepatitis C, y otros ^{136,137}.
- Linfoma de efusión primario, LBCL asociado con Enf. de Castleman multicéntrica. HHV-8/ KSHV ^{138,139}.

1.8. Rol del factor de transcripción nuclear NF-KB en inflamación, respuesta inmune y linfomas.

Muchos cánceres humanos están ligados a actividad constitutiva del factor de transcripción nuclear (NF-KB), el cual tiene un rol fundamental sobre muchos

procesos fisiológicos tales como respuestas inmunes innata y adquirida, proliferación y muerte celular, e inflamación. La regulación aberrante (desregulación) de NF-KB y la vía de señalización que controla su actividad están involucradas en el desarrollo y la progresión del cáncer, así como, en la resistencia a quimioterapia y radioterapia ¹⁴⁰⁻¹⁴⁶. NF-KB también representa un vínculo entre linfoma y condiciones inflamatorias y autoinmunes, las cuales son ahora reconocidas como importantes antecedentes, la desregulación de este factor de transcripción relaciona linfoma Hodgkin Clásico con Linfoma de célula B mediastinal, igualmente hay muchas áreas de similitud entre linfomas de células B y T en los que se involucra el rol de NF-KB relacionado con condiciones inflamatorias subyacentes. Estos linfomas muestran aspecto polimorfo en los extendidos citológicos con coexistencia de células neoplásicas e inflamatorias, entre ellos Linfoma MALT, Linfoma de la Zona Marginal Nodal, Linfoma Hodgkin, Leucemia/linfoma de células T del adulto, Linfoma B rico en células T/histiocitos y otros subtipos de linfoma difuso de células grandes B, algunos subtipos de linfomas TNOS, casi siempre relacionados con agentes infecciosos. La inflamación crónica puede influenciar en la evolución neoplásica. Otros linfomas que se han relacionado con actividad constitutiva de NF-KB, muestran patrón citomorfológico no polimorfo, probablemente vinculados con vía intrínseca de activación por alteraciones genéticas relacionadas con inactivación de genes supresores tumorales como p53, o activación de oncogenes como ciclina D1, Notch1 en linfomas ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Diagnosticar correctamente, aún más cuando la problemática diagnóstica involucra proceso reactivo, benigno vs neoplasia maligna, conlleva integrar asociaciones de elementos morfológicos útiles para el diagnóstico, vincular la citomorfología de los linfomas primarios con su probable desregulación biológica y con factores etiopatogénicos (inmunológicos, moleculares, y genéticos), así como clínicos-epidemiológicos, demanda consenso y consagración multidisciplinaria en la que debemos estar inmersos los patólogos.

Las modificaciones patológicas en los ganglios linfáticos son la consecuencia morfológica de la disfunción de células del sistema inmune¹⁵⁰. Pueden ser neoplásicas o no, reconocerlas adecuadamente, requiere experiencia y profundos conocimientos morfofisiológicos y fisiopatológicos que faciliten la interpretación diagnóstica.

1.8. Conclusiones parciales:

- Sustentados en los actuales conocimientos etiopatogénicos y biológicos de la patología ganglionar, se muestra la complejidad de la misma y la necesidad de adicionar elementos citomorfológicos y clínicos para las lesiones benignas y malignas incorporando la valoración integral del microambiente celular, aspecto carente en los diagnósticos estándar empleados en la BAAF.

CAPÍTULO 2

IDENTIFICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO INICIAL DE LA BAAF GANGLIONAR.

El realizar un diagnóstico citológico descriptivo de los extendidos linfoides sólo haciendo un análisis cualitativo de los elementos presentes, aporta muy poca información para uso clínico. Este es el proceder diagnóstico que se realiza en la gran mayoría de los hospitales del país del nivel secundario de Salud Pública.

Objetivo: Identificar las limitantes del diagnóstico emitido en los reportes citológicos de aspirados de ganglios linfáticos durante 15 años de trabajo en el hospital general docente intermunicipal “Mártires del 9 de Abril” de Sagua la Grande, Villa Clara.

2.1. Método.

Se revisan los informes de BAAF ganglionar archivados en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Docente Intermunicipal “Mártires del 9 de Abril” de Sagua la Grande en un período de 15 años (1993-2007), evaluando la información diagnóstica emitida durante ese período por la investigadora y otra patóloga; entrenadas en citopatología previo a este período y en 2001, respectivamente.

Organización secuencial del proceso:

Obtención de la información: Se seleccionó el personal capacitado para desarrollar diferentes tareas no vinculados con el juicio diagnóstico.

Revisión de la fuente documental: archivo de solicitudes de diagnósticos por BAAF y archivo de solicitudes de estudio histológico. La secretaria del departamento, los técnicos y tecnólogos en Citohistopatología realizaron la búsqueda documental. Los diagnósticos no útiles de estos aspirados, se excluyeron de la investigación. De los informes de resultados se recogieron la identificación del paciente, su edad, año y número de inscripción. Se realizó una revisión de las solicitudes de la BAAF.

Revisión del archivo de láminas de citología aspirativa: Los técnicos y tecnólogos en Citohistopatología realizaron la selección de las láminas correspondientes a los aspirados linfoides.

Universo y muestra: Constituido por 504 casos, los cuales se subdividieron en cuatro categorías: negativo de células neoplásicas (NCN), sospechoso (SCN), positivos (PCN) e insuficientes sin o con atipia (no se excluye malignidad, repetir).

Obtención y preparación de las muestras: Los aspirados se realizaron con agujas finas calibre 25 a 27, de 0.5, 0.45 y 0.4 mm de diámetro, largas y cortas, con jeringuillas plásticas, empleando pistola de aspiración o citopunción. Los extendidos citológicos, fueron fijados en alcohol al 95% y coloreados con tinciones de Hematoxilina y Eosina, y Papanicolaou, montadas en láminas con cubreobjetos largos previamente rotulados con la identificación de la muestra. Los diagnósticos se realizaron con microscopios Olympus con lentes de 40x, 100x con empleo de aceite de inmersión.

Revisión por los patólogos: Recogen los diagnósticos emitidos siguiendo los criterios estándar para los resultados citológicos iniciales en casos complejos.

- A. Diagnósticos indeterminados hiperplasia versus linfoma.
- B. Sugestivos o sospechosos de LH o LNH. (sugestivo o probable, no excluir linfoma)
- C. PCN: LH, LNH y metástasis. Linfoma versus metástasis
- D. LNH de células pequeñas, de células grandes, de células grandes y pequeñas.

Acciones del investigador: Recolección y análisis de las insuficiencias del proceso diagnóstico realizado hasta estos momentos. Participa y controla todo el proceso investigativo para garantizar la ejecución sistemática de las tareas.

Se agruparon estos resultados en tablas con estudio porcentual.

2.2. Resultados.

En los diagnósticos iniciales se constataron informes descriptivos de los extendidos citológicos. En los estudios NCN se describen los elementos celulares presentes. Hubo predominio de la hiperplasia reactiva (54.9%) como única guía para el manejo clínico, resultando además apreciable el porcentaje de hiperplasia folicular encontrado (40.1%), no fueron constatadas hiperplasias paracorticales, cuatro casos fueron interpretados como hiperplasia linfoide atípica. (Tabla 1).

Tabla 1- Diagnóstico citológico inicial en extendidos negativos de células neoplásicas.

| Diagnóstico citológico inicial | # | % |
|--|------------|--------------|
| Extendido polimorfo con células linfoides en diverso estadio de maduración, CMT, Hiperplasia reactiva. | 210 | 54.9 |
| Agregados linfohistiocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes escasos inmunoblastos. Hiperplasia folicular. | 153 | 40.1 |
| Extendidos polimorfos con agregados de histiocitos epitelioides granulomatosa. | 15 | 3.9 |
| Hiperplasia linfoide atípica. Repetir BAAF y/o realizar estudio histológico, no se excluye linfoma. Solicitud de datos clínicos. | 4 | 1.0 |
| Total | 382 | 100.0 |

Entre los 107 diagnósticos citológicos iniciales positivos de células neoplásicas (PCN), el de metástasis predominó representando 80.32%, al de linfoma correspondió el 5.73%, en dos casos se plantearon diagnósticos indeterminados linfoma versus metástasis. Ocho informados como insuficientes con o sin atipia manifiesta y sospecha clínica de linfoma (Tabla 2), representaron un 6.55%, a todos se les repitió la BAAF. Siete aspirados fueron valorados como probable malignidad linfoide, indicándosele biopsia histológica.

Tabla 2- Diagnóstico inicial de extendidos citológicos con resultados PCN, SCN e insuficientes con sospecha clínica manifiesta.

| Diagnóstico citológico inicial | # | % |
|--|------------|------------|
| Metástasis | 98 | 80.32 |
| Insuficiente o no adecuado con o sin atipia manifiesta. Clínica sospechosa, repetir. | 8 | 6.55 |
| Probable malignidad linfoide. | 7 | 5.73 |
| Positivos de linfoma Hodgkin o no Hodgkin. | 7 | 5.73 |
| Metástasis vs linfoma. | 2 | 1.63 |
| Total | 122 | 100 |

Se comprobó, además la escasa información clínica en la solicitud del estudio citológico inicial comparada con la referenciada para la repetición del proceder, o la solicitud de biopsia tisular. La realización de la BAAF por médicos de asistencia, sin experiencia en la toma de muestra ni en el proceso técnico, contribuyó a obtenciones de muestra insuficientes.

Deficiencias en la calidad de los informes diagnósticos:

- Informes citopatológicos descriptivos: con información diagnóstica descriptiva de elementos aislados presentes en los extendidos y orientación negativa,

sospechosa o positiva de malignidad: LH o LNH, sin otra especificidad diagnóstica, o de metástasis.

- Informes Citopatológicos sin adecuada relación clínico-patológica: Diagnósticos diferenciales muy amplios con falta de integración de datos clínicos y sin correspondencia, en los linfomas con la taxonomía de la clasificación actual de la OMS de las neoplasias linfoides.
- En el hospital Mártires del 9 de abril, donde se realiza la investigación, los clínicos y pediatras solicitaban mejor orientación diagnóstica para el manejo clínico terapéutico tanto en los casos benignos, los que representaban el mayor porcentaje, como en los malignos en los cuales el diagnóstico diferencial era muy amplio y no estaba relacionado con las nuevas clasificaciones de la OMS de los linfomas. Los patólogos solicitaban la mayor información clínica posible y enviar los ganglios sin fijar para realizar impronta o raspado de superficies de corte previo a la fijación y obtener suficiente muestreo.

2.3. Discusión

A pesar de haber recibido entrenamientos en BAAF de órganos superficiales en 1992, previo a las clasificaciones REAL, 1994, y las de la OMS 2001-2008, la investigadora comienza a realizar BAAF desde 1993, no sólo de ganglios, sino de otros órganos con la finalidad de evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias. La interpretación de los aspirados ganglionares resultaba la más difícil, sobre todo

para el diagnóstico diferencial entre linfomas de células pequeñas, mixtos y linfadenopatías reactivas.

Pocas clasificaciones de tumores malignos han experimentado tantos cambios. Los tumores linfoides han sido profundamente estudiados incorporándose a las clasificaciones recientes los conocimientos adquiridos por estudios de inmunofenotipo, biología molecular y citogenética que han aclarado aspectos relacionados con ontogenia, etiopatogenia, evolución y pronóstico de las neoplasias linfoides. El inmunofenotipo también puede estudiarse en aspirados citológicos ya sea mediante CF o IC¹⁵¹⁻¹⁶⁰, pero hacer una adecuada interpretación citológica previa permitiría seleccionar los inmunorreactivos costosos basados en la sospecha citomorfológica y no a ciegas, haciendo más eficiente el proceder.

Al conocerse con la clasificación REAL desde 1994, que el inmunofenotipo era indispensable para la determinación de monoclonalidad, sobre todo en los LNH de estirpe B, más frecuentes, y carecer por completo de inmunorreactivos, llevó a los citopatólogos a emitir diagnósticos indeterminados, descriptivos o sospechosos: probable malignidad linfoide, aún más cuando la orientación clínica era escasa. Se solicitaban la repetición de las muestras y mayor información clínica. La citomorfolología y la clínica diferencial son las dos características básicas en las que se puede, sin inmunofenotipo, mejorar la interpretación diagnóstica.

Es posible plantear un diagnóstico diferencial según las entidades definidas por la clasificación de la OMS 2008, al interpretar integralmente características diferenciales, citomorfológicas, considerando primero el diagnóstico diferencial

morfológico, interrelacionado con las características clínicas inherentes a cada entidad.

Ante la solicitud de los clínicos de información acerca del compartimiento ganglionar hiperplásico: folicular, paracortical; si eran o no granulomatosas, y la posible vinculación de LNH con entidades planteadas en las clasificaciones recientes de los linfomas, era necesario obtener detalles citológicos morfológicos diferenciales y utilizar también las características clínicas ya definidas en las clasificaciones para cada entidad, que condujeran a un diagnóstico diferencial patológico, aunque no específico, sí más cercano al diagnóstico definitivo.

Aunque careciendo de inmunorreactivos para la subclasificación de los LNH, es imposible plantear una entidad diagnóstica específica; hacer una interpretación morfológica, que tome en cuenta el tipo celular predominante y su proporción con otros tipos celulares, el aspecto polimorfo o no polimorfo de los extendidos y la presencia o no de células inflamatorias no linfoides (microambiente inflamatorio) es factible lograr un espectro de diagnóstico diferencial más conciso.

Las deficiencias diagnósticas detectadas, la profundidad en el conocimiento de la patología linfoide, los sucesivos cambios en las clasificaciones diagnósticas con revelación de nuevas entidades y la necesidad de facilitar la interpretación diagnóstica, y/o mejorar el manejo clínico terapéutico de los pacientes, así como la exigencia clínica de obtener alguna información etiológica en casos benignos, motiva el diseño de una MDII, con la integración de características morfológicas y

clínicas que haga más preciso el diagnóstico, sobre todo en cuanto al diagnóstico diferencial.

2.4. Conclusiones parciales:

Los diagnósticos citológicos descriptivos y sin relación clínico patológica adecuada, predominan, son poco precisos y dificultan el manejo clínico terapéutico de los pacientes. Es necesario diseñar una metodología alternativa en la interpretación diagnóstica, integradora de aspectos morfológicos y clínicos para mejorar la precisión diagnóstica en departamentos con ausencia o escasez de inmunorreactivos.

CAPITULO 3

DISEÑO GENERAL DE LA METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA INTERPRETATIVA INTEGRADORA.

El principal aporte que brinda la citomorfología cuando los aspirados linfoides son suficientes en cantidad y están extendidos, fijados y teñidos con la calidad técnica requerida, es apreciar nítidamente detalles citomorfológicos individuales y diferenciales. La integración de los mismos en la interpretación diagnóstica y la correlación con el contexto clínico de cada caso aumentan la eficacia de la BAAF ganglionar como proceder inicial, básico para el manejo de pacientes con linfadenopatías, tanto aplicada a procesos benignos como malignos. En las neoplasias linfoides es necesario plantear un DD que esté en correspondencia con las clasificaciones de la OMS más recientes.

Objetivo: Diseñar una MDII, que permita diagnósticos diferenciales patológicos con citomorfología y clínica diferencial más eficientes.

3.1. Método:

Los hallazgos citopatológicos fueron organizados según la citomorfología presente basada fundamentalmente en el tamaño de las células predominantes y en el entorno del microambiente celular. La metodología elaborada fue establecida con criterios de la bibliografía revisada sobre el tema y los aportes de la investigadora.

La base metodológica del diseño se fundamentó en:

- Realizar un estudio morfológico basado en los tipos celulares predominantes en los extendidos: idéntica para patrones benignos y malignos.

- Integrar otros elementos diferenciales como necrosis mínima o severa, granuloma (microgranuloma ocasional), neutrófilos, conformando un DD morfológico más estrecho en las lesiones benignas, relacionado con la clínica, los resultados de estudios microbiológicos, serológicos y epidemiología de enfermedades, para precisar aún más el diagnóstico^{37, 73}.
- Asociar las enfermedades de la OMS relacionadas con cada patrón morfológico.
- Interpretación integradora de elementos morfológicos relacionados con expansión de compartimento ganglionar predominante y clínica.
- Establecer la relación clínico-patológica en los patrones definidos.

Para elaborar la MDII fue preciso conceptualizar los diferentes tipos de patrones de presentación morfológicos propuestos.

3.1.1. Patrón citomorfológico de presentación en linfadenopatías benignas.

3.1.1.1. Patrón de reconocimiento predominantemente folicular: Extendido polimorfo con células foliculares predominantes (centroblastos, centrocitos y linfocitos T, más células dendríticas esparcidas y muchos cuerpos macrofágicos tingibles (CMT)⁴². (Figuras 3 y 4). Las células foliculares dendríticas tienen núcleo similar al de los histiocitos con una cromatina granular, distribuida regularmente y nucléolo pequeño con citoplasma gris con Giemsa o verde azul con Pap dispuesto a manera de sincitio, diseminados en y alrededor del sincitio hay células linfoides pequeñas y grandes del centrogerminal, algunas con mitosis. La presencia de

otros tipos celulares como células monocitoides, epitelioides, plasmocitos, son más frecuentes en determinados procesos reactivos^{3, 35,37}.

No necrotizante y no granulomatoso.

a) Con plasmocitos normales numerosos.

- Castleman: Adenopatías múltiples, focales o multifocales, plasmocitos en variantes plasmocelular, células dendríticas numerosas en variante hialino vascular^{52, 161-164}.
- Artritis Reumatoide (AR): Típicamente presentación lenta e insidiosa, raramente aguda, inflamación crónica linfoplasmocitaria, frecuente historia familiar; 70% son HLADR^{6, 158-160,165}.
- Síndrome de Felty: Artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia⁴⁴.
- Otras enfermedades autoinmunes: plasmocitos numerosos; en lupus con cuerpos hematoxilínicos y necrosis focal^{39, 46, 55,164-167}.

b) Con eosinófilos numerosos.

- Enfermedad de Kimura: ocasional, célula endotelial, colágeno. Masa subcutánea en cabeza y cuello, linfadenopatía indolora cervical en jóvenes masculinos^{53, 54}.

c) Con células monocitoides: células de mediano tamaño, con halo distintivo de citoplasma claro y núcleo oval o afrijolado, con nucleolo poco evidente^{1, 35}.

PATRONES DE RECONOCIMIENTO CITOMORFOLÓGICOS BENIGNOS

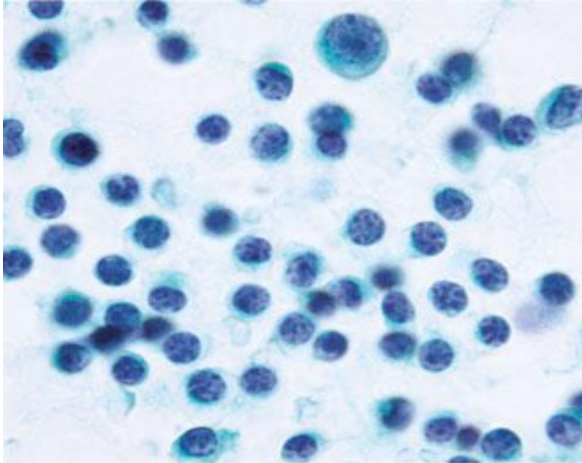


Figura 3. Predominantemente folicular. Celulascentrofolliculares con predominio de centrocytos.(Papanicolaou, mayor aumento)

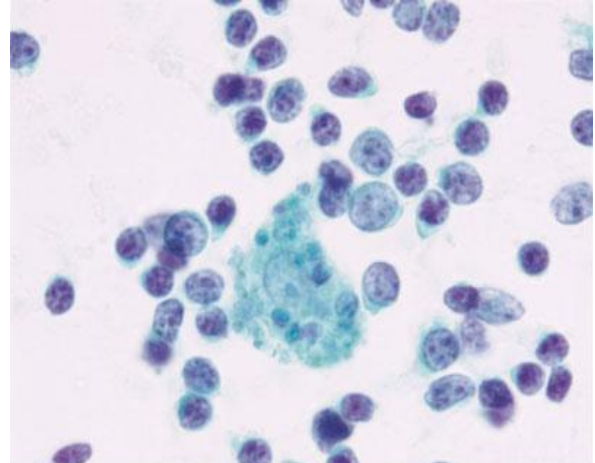


Figura 4. Predominantemente folicular. Cuerpo Macrofágico Tingible, centrocytos, centroblastos y ocasional célula dendrítica (Papanicolaou, mayor aumento)

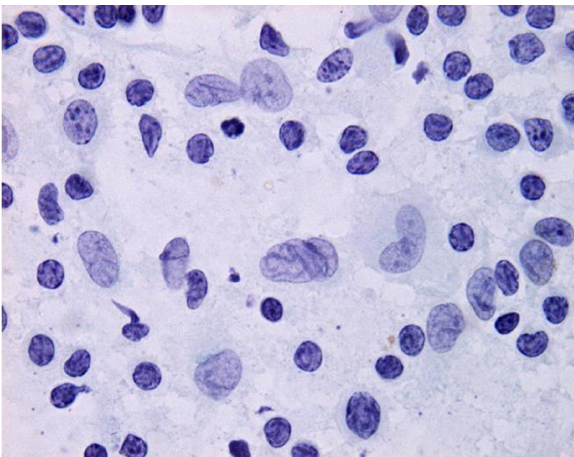


Figura 5. Predominantemente paracortical. Células dendríticas linfocitos, ocasional inmunoblasto.(Papanicolau, mayor aumento)

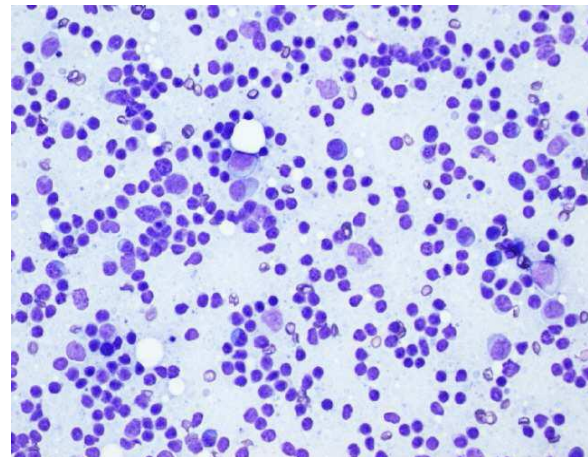


Figura 6. Inmunoblastos, linfocitos, células plasmocitoides (DiffQuik, mediano aumento)

- VIH: las linfadenopatías pueden constituir la manifestación temprana de la enfermedad, con células blásticas numerosas y mitosis. Los estudios serológicos son necesarios para una confirmación diagnóstica ^{1, 47, 85, 149}.
- Toxoplasmosis: ganglios cervicales posteriores, autolimitada, aunque puede producir un síndrome similar a mononucleosis infecciosa. Pueden observarse microgranulomas de células epitelioides y células monocitoides ^{1,37}.

Con microgranulomas y necrosis: Granulomas mal definidos con no más de cinco células epitelioides discohesivas y necrosis focal o extensa; se asocian tanto a procesos reactivos foliculares o paracorticales como a linfomas.

- Sífilis: además de lo descrito para aquellos con microgranulomas y necrosis hay células plasmáticas; serología positiva y lesiones extraganglionares características del estadio de la enfermedad ^{4,35}.
- VIH: además de hiperplasia folicular, microgranulomas o necrosis pueden verse asociada a otros procesos infecciosos oportunistas ¹⁶⁸.

Con necrosis, sin granulomas.

Enfermedad de Kawasaki: niños menores de 5 años, linfadenopatía, fiebre, conjuntivitis, estomatitis, eritema solar y palmar; puede remedar eritema multiforme, arteritis coronaria ¹³⁹.

3.1.1.2. Patrón de reconocimiento predominantemente paracortical: espectro celular polimorfo con diferenciación plasmocitoide, (inmunoblastos, linfocitos plasmocitoides y células plasmáticas), además linfocitos, células endoteliales,

células dendríticas interdigitantes y escasos cuerpos macrofágicos tingibles (CMT)^{37,50, 169, 170}.(Figuras 5 y 6).

Con necrosis, no granulomatoso.

Necrosis extensa importante.

- Enfermedad de Kikuchi: Predominio de sexo femenino, linfadenopatía cervical, fiebre leucopenia y síntomas gripales. Inmunoblastos, histiocitos crescénticos, espumosos y monocitos plasmocitoides¹⁷¹⁻¹⁷⁵.
- Herpes Simple-Zoster: Infecciones vesículo-ampollosas cutáneas y dolorosas recurrentes. Histiocitos, inclusiones intranucleares, núcleos en vidrio esmerilado en células grandes, multinucleación⁷³.
- Vasculitis sistémica con afectación ganglionar: Células con necrosis coagulativa¹⁷⁶.
- Infarto ganglionar: Antecedentes de infección, trauma, linfoma, radiación y quimioterapia¹⁷⁶.
- Mononucleosis infecciosa: necrosis focal, más frecuente que extensa. Células atípicas RS-like^{177, 178}.

Necrosis no importante, infiltrado polimorfo (inmunoblastos, células plasmáticas y eosinófilos).

- Hipersensibilidad a drogas: eósinófilos¹⁷⁹.
- Mononucleosis infecciosa (MI): inmunoblastos numerosos, atípicos, algunos similares a células RS, mitosis no atípicas frecuentes^{37,178-181}.

- Otras linfadenopatías virales. Hiperplasia plasmacítica en ancianos, relacionada con infección por virus Epstein Barr ¹⁷⁰.

No necrotizante y no granulomatosa.

- Linfadenitis dermatopática: asociada con dermatitis crónica, especialmente exfoliativa, usualmente en ganglios axilares e inguinales. Macrófagos con o sin melanina o hemosiderina, células dendríticas ¹⁶⁰.(Figuras 7 y 8).
- Desórdenes post trasplante: hiperplasia plasmacítica frecuente y expansión de linfocitos T paracorticales¹⁶.

3.1.1.3. Patrón de reconocimiento predominantemente granulomatoso: se observan colecciones de histiocitos epitelioides (más de cinco, bien definidos), pueden estar presentes células gigantes y necrosis. (Figuras 9 y 10).

- Enfermedad por arañazo de gato: Linfadenopatía dolorosa regional, trauma primario cutáneo, contacto con gatos, curso febril autolimitado. Células monocitoides¹⁸².
- Linfogranuloma venéreo: transmisión sexual por Chlamydia, linfadenopatía inguinal ¹⁷⁹.
- Tuberculosis: neutrófilos ocasionalmente ⁸⁵.
- VIH: debe indicarse tinciones con Grocot plata metenamina, Gram y PAS por la frecuente asociación de este patrón con microorganismos ácido alcohol resistente especialmente del complejo Mycobacterium avium (intracelular) ¹⁶⁸.

- Yersinia: muy infrecuente, necrosis focal y numerosos neutrófilos. Neumonía o sepsis asociadas a adenomegalias³⁷.

Granulomas con necrosis.

- Tuberculosis: necrosis extensa, células gigantes y linfocitos^{1,35}.
- VIH: puede remedar tuberculosis¹⁶⁸.

Granulomas con necrosis y neutrófilos.

- Micosis: necrosis más extensa en histoplasmosis, menos en criptococosis y blastomicosis; células gigantes^{159, 160, 183}.

Granulomas sin necrosis (conglomerados laxos con numerosas células epitelioides y/o células gigantes)^{159, 160}.

- Cuerpo extraño: con células gigantes y elementos foráneos.
- Sarcoidosis: en pacientes asintomáticos, con anormalidades en la radiografía de tórax, puede asociarse a artritis, uveítis, eritema nudoso, e hipercalcemia.
- Tuberculosis: ocasionalmente.
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLAI) numerosos histiocitos algunos atípicos¹⁸⁴.
- Enfermedad de Crohn: granulomas similares a los de intestino.

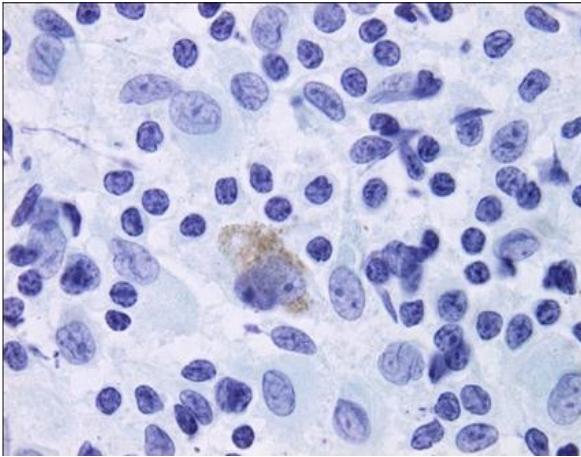


Figura 7. Predominantemente paracortical. Linfadenitis dermatopática (Papanicolau, mayor aumento)

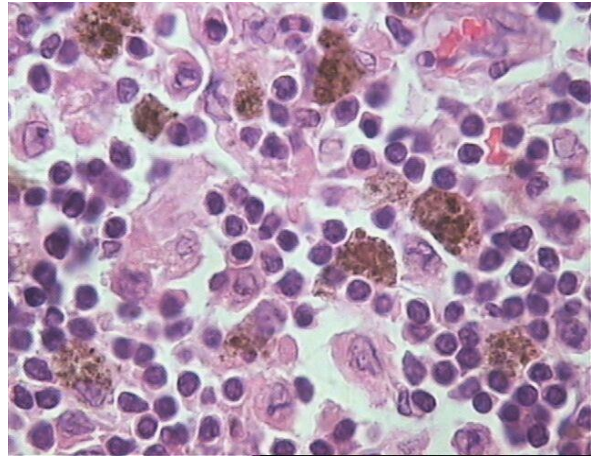


Figura 8. Linfadenitis dermatopática (Hematoxilina y Eosina, mayor aumento)

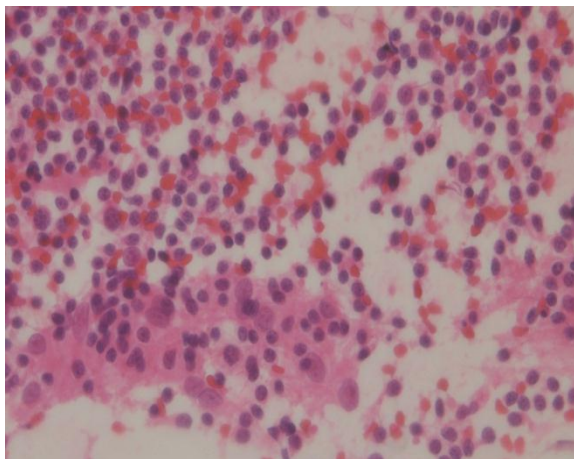


Figura 9. Predominantemente granulomatosa. Microgranuloma (Hematoxilina Eosina, mediano aumento)

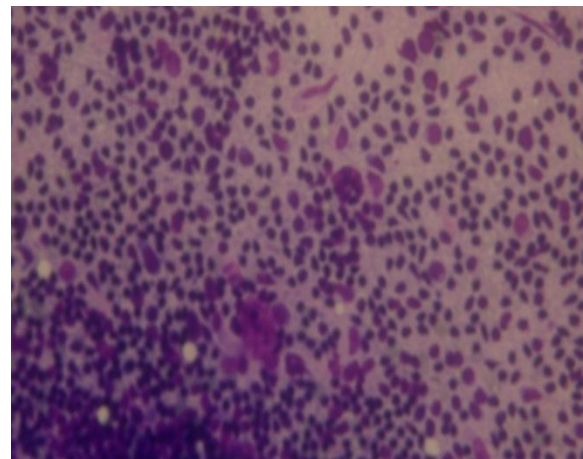


Figura 10. Predominantemente granulomatosa. (Hematoxilina Eosina, mediano aumento)

3.1.1.4. Patrón de reconocimiento predominantemente Sinusal: Numerosos histiocitos, y/o células dendríticas^{37,38}.

Histiocitos sin atipia, con citoplasma voluminoso.

- Enfermedad de Gaucher: acúmulo de células de Gaucher, (macrófagos con glucocerebrósidos). Trastorno del metabolismo de lípidos con compromiso de bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos¹⁷⁹.
- VIH: histiocitos voluminosos pueden remedar células de Gaucher⁴⁷.
- Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva (HSLM) o Enfermedad de Rosai- Dorfman: Histiocitos con fagocitosis de linfocitos, (emperipolesis) y también de células plasmáticas, hematíes y neutrófilos¹⁸⁵⁻¹⁸⁹.
- Enfermedad de Whipple: malabsorción, enteropatía, artritis, fiebre, defectos de nervios craneales. En ganglios, se observan colecciones de histiocitos espumosos, con numerosos bacilos PAS positivos; puede observarse lípido extracelular¹⁷⁹.
- Síndrome Hemofagocítico: asociado a infecciones con histiocitos con fagocitosis de hematíes y plaquetas. Puede ocurrir en linfomas de células B, T y NK, éstos dos últimos asociados frecuentemente a infección por Virus Epstein Barr¹⁹⁰.
- Infecciones: lepra lepromatosa, leishmania, hongos. Valorar epidemiología, distribución geográfica. Además, en linfomas, pueden observarse numerosos histiocitos^{6, 179}.

Histiocitos voluminosos con atipia.

Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva. Los Tumores de células dendríticas y accesorias, Histiocitosis maligna verdadera son malignos; el DD con linfomas de células grandes es imperante, exige estudios inmunofenotípicos¹⁹¹⁻¹⁹⁷.

3.1.2. Patrón citomorfológico de presentación en linfadenopatías malignas⁷³.

3.1.2.1. Patrón Citomorfológico de células pequeñas a medianas predominantes: Más del 50% de células linfoides pequeñas a medianas presentes en los extendidos.

a) Patrón Citomorfológico de células linfoides medianas. Numerosas mitosis y apoptosis: La inclusión de células medianas en el espectro de células pequeñas a medianas, y su asociación con aumento del número de mitosis y cuerpos apoptóticos permite incluir linfomas muy agresivos, no polimorfos para distinguirlos de otros agresivos con células grandes predominantes, la conducta terapéutica diferente amerita esta distinción. Estos linfomas no polimorfos con citología monótona, de células que a pesar de ser pequeñas a medianas de 10-20 micras, muestran numerosas figuras mitóticas y numerosos cuerpos apoptóticos denotan elevada proliferación y recambio celular considerándose como diagnósticos probables linfoma de Burkitt clásico, linfoma linfoblástico, y algunos linfomas del manto. La apoptosis es un evento común en malignidades de alto grado²⁰¹. (Figuras 11 y 12).

b) Patrón Citomorfológico de células pequeñas con ocasional célula grande: Células pequeñas predominantes, representan 80% o más de las células de los

extendidos y las células grandes presentes representan menos de un 20% en los extendidos. Permite distinguir otros tipos de linfoma, con o sin microambiente inflamatorio asociado que incluye a LH y LNH. Células pequeñas y grandes, pueden ser de naturaleza neoplásica o no. (Figuras 13 y 14).

c) Patrón Citomorfológico de células pequeñas, mixto: Las células pequeñas, linfoides o no, representan más de un 50% de las células, con células grandes interpuestas representando de un 20-49% en los extendidos. (Fig. 15 y16).

3.1.2.2. Patrón Citomorfológico de células linfoides grandes predominantes:

Predominio evidente de células grandes, más de 80% de células grandes, aunque un componente de células pequeñas esté presente. El tamaño nuclear varía desde discretamente mayor al núcleo de un histiocito a gigante. Las células varían desde medianamente uniformes a marcadamente pleomórficas. (Fig.17 y18).

3.1.2.3. Patrón citomorfológico de tumor de células con diferenciación plasmacítica:

Presencia casi exclusiva o pura de células con diferenciación plasmacítica: ya sean células plasmáticas o plasmablásticas, dispuestas en agregados, formando sábanas laxas. El aspirado es relativamente celular.

3.1.2.4. Patrón Citomorfológico de tumor de Células Reticulares Dendríticas y Accesorias:

Presencia predominante de células dendríticas del sistema inmune no fagocítico, en un fondo mixto de células reactivas o de células histiocítico/macrofágicas.

3.1.2.5. Patrón Citomorfológico de Tumor de Células No Linforreticulares:

Predominan células malignas metastásicas en ganglio linfático (Anexo 2 Fig. 4).

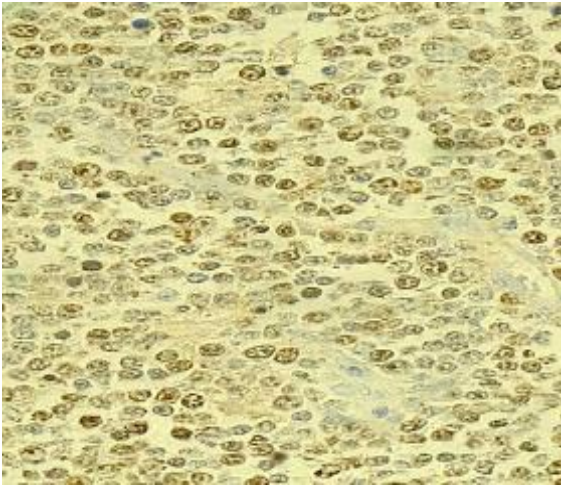


Figura11. Patrón de Células pequeñas a medianas con mitosis numerosas. Linfoma Linfoblástico. (Mayor aumento) IH TDT +

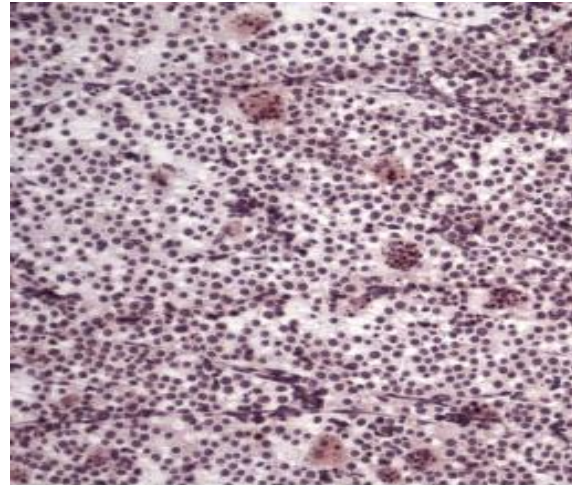


Figura12. Patrón de Células pequeñas a medianas, numerosos cuerpos apoptóticos. Linfoma de Burkitt.(H/E mediano aumento)

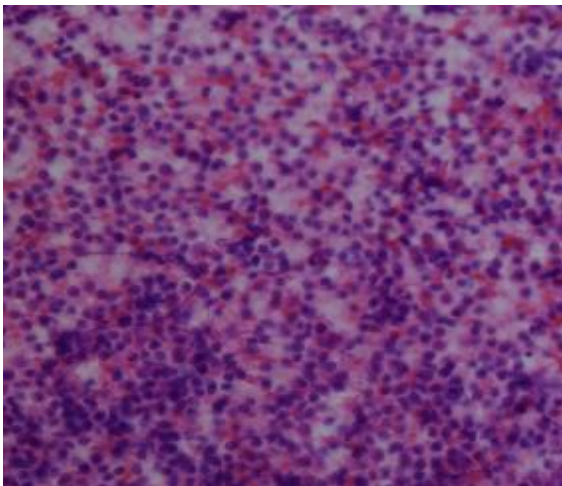


Figura 13. Patrón de células pequeñas predominantes con ocasionales células grandes, no polimorfo. Linfoma Linfocítico Pequeño. (H/E mediano aumento)

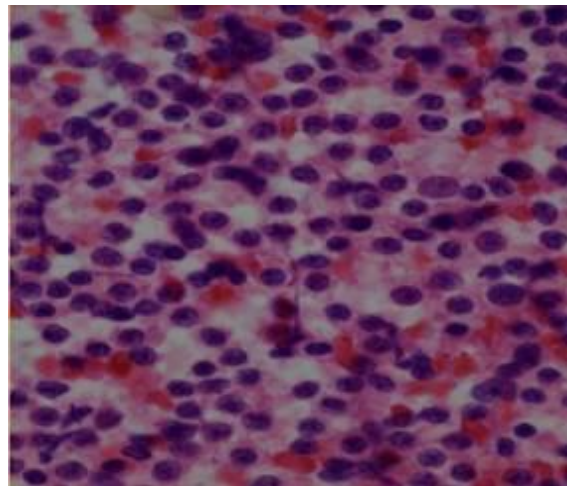


Figura 14. Patrón de células pequeñas predominantes con ocasionales células grandes, no polimorfo. Linfoma Linfocítico Pequeño. (H/E mayor aumento, aceite de inmersión)

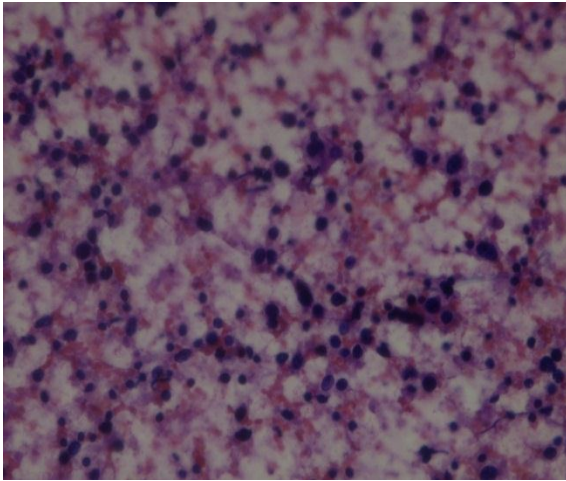


Figura 15. Patrón de células pequeñas, mixto polimorfo. Linfoma T NOS (H/E mediano aumento).

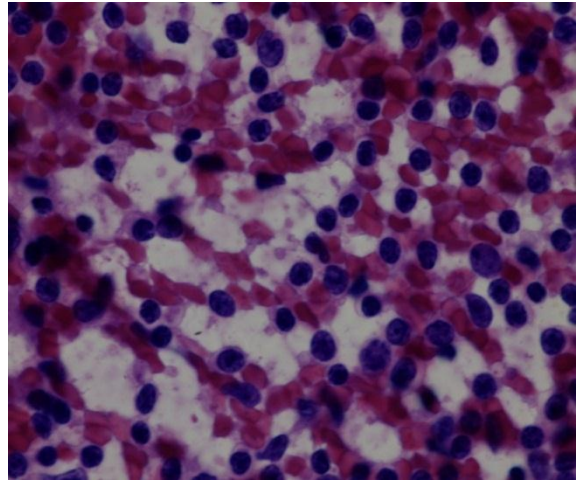


Figura 16. Patrón de células pequeñas, mixto dimorfo. Linfoma Folicular Grado 1-2 (H/E mayor aumento, aceite de inmersión).

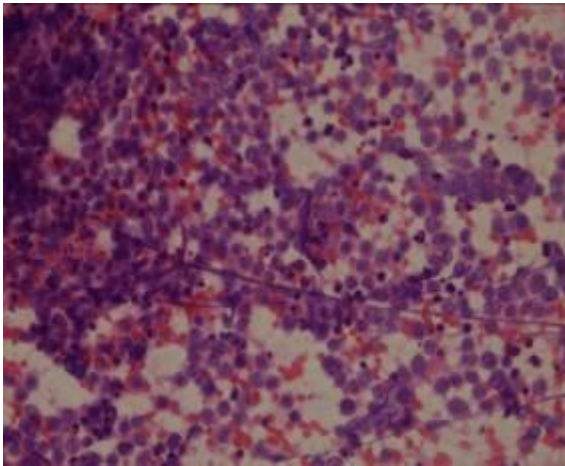


Figura 17. Patrón de Células Grandes Predominantes. Linfoma Difuso de Células Grandes B. (H/E mayor aumento).

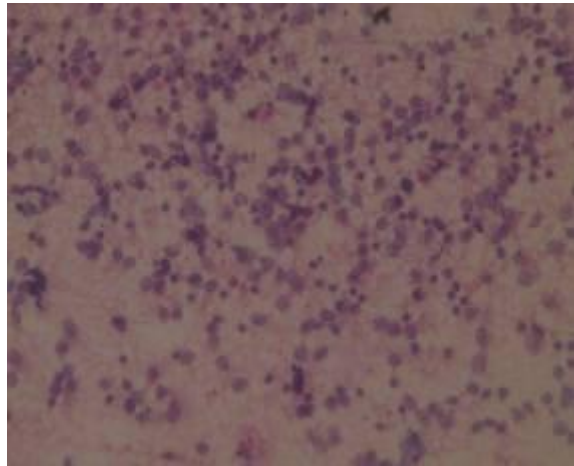


Figura 18. Patrón de Células Grandes Predominantes. Linfoma Difuso de Células Grandes B mediastinal. (H/E mayor aumento).

3.2. Resultados:

La metodología asume la integración de los patrones identificados con características morfológicas distintivas adicionales que permiten establecer algoritmos diagnósticos para lesiones benignas y malignas ¹⁹⁸.

El empleo del patrón predominantemente folicular se puede relacionar con cuadros no necrotizantes y no granulomatosos, con microgranulomas y necrosis y con necrosis sin granulomas. Cada una de estas agrupaciones se relaciona con enfermedades específicas como lo muestra el algoritmo de la figura 19.

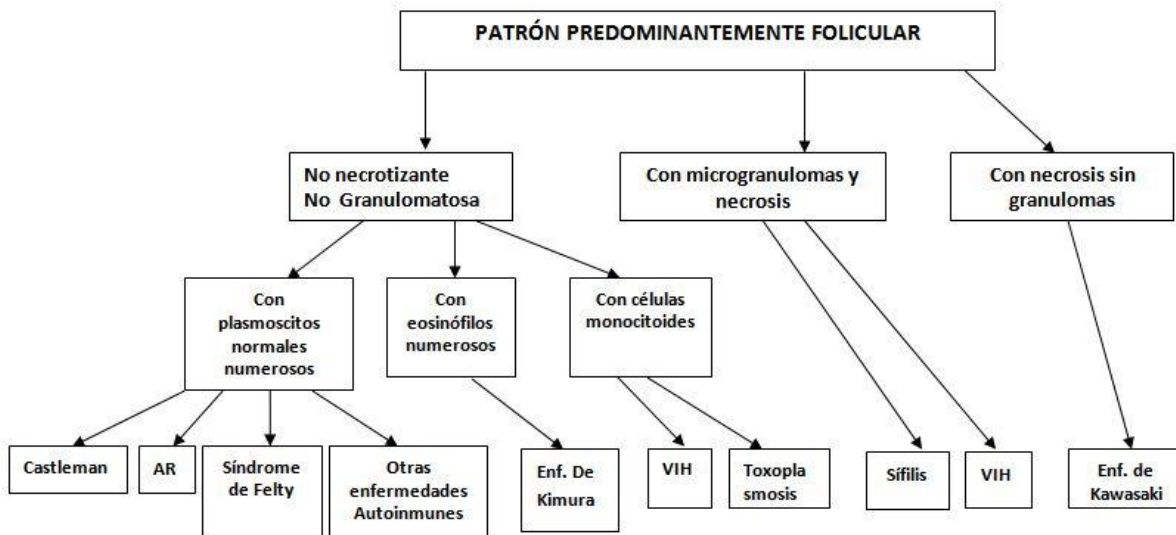


Figura 19. Algoritmo. Linfadenopatías benignas. Patrón predominantemente folicular.

El patrón predominantemente paracortical se subdivide en la presencia de necrosis sin granuloma y la ausencia de ambos elementos, en relación con enfermedades muy específicas. Se muestra en el algoritmo de la figura 20.

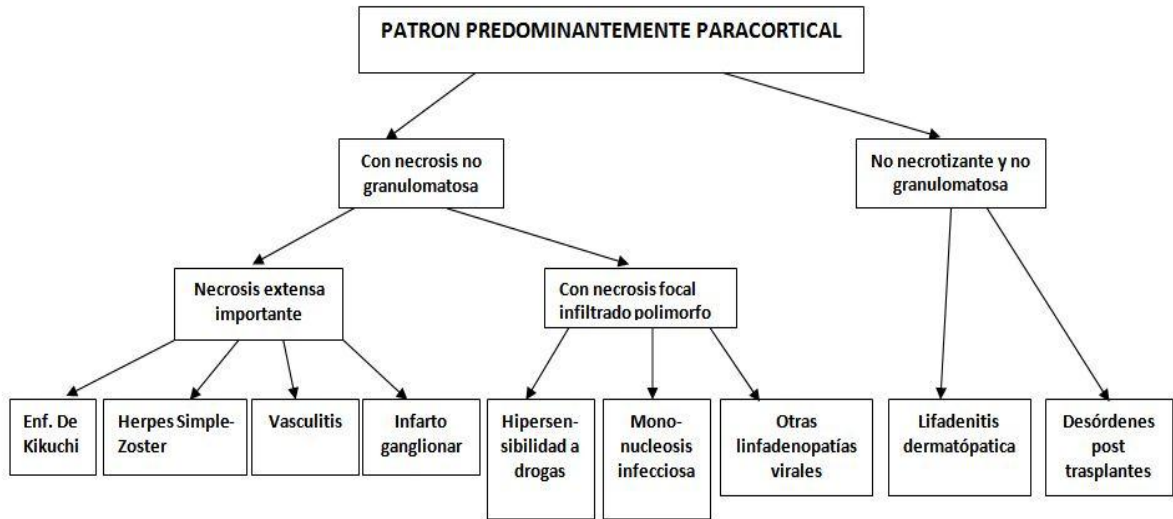


Figura 20. Algoritmo. Linfadenopatías benignas. Patrón predominantemente paracortical. Respecto al patrón predominantemente granulomatoso, estos se subdividen en la presencia de granulomas con o sin necrosis, resultando de interés particular la presencia de neutrófilos en la relacionada con necrosis. Cada variante se relaciona a entidades características como lo muestra el algoritmo de la figura 21.

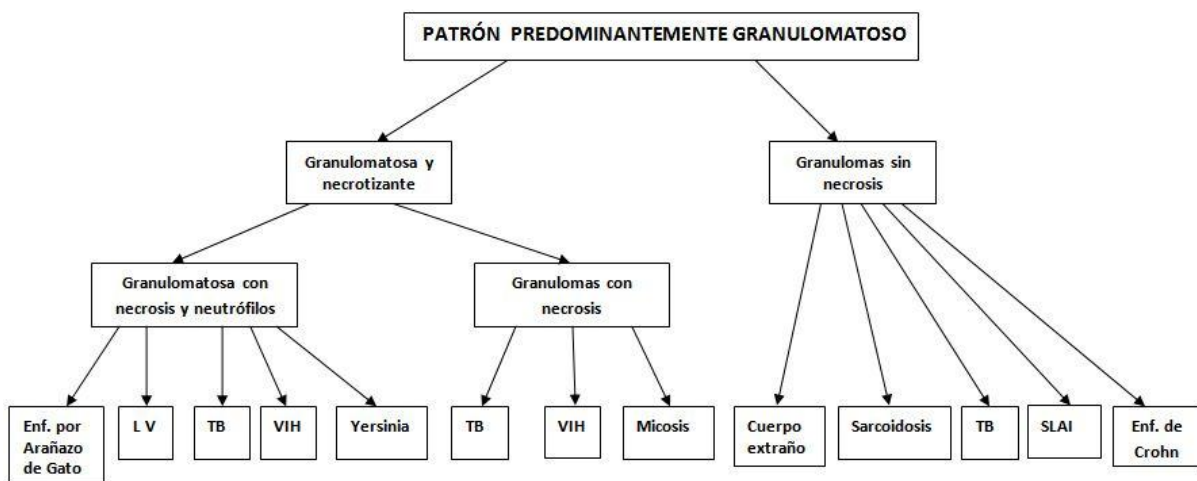


Figura 21. Algoritmo. Linfadenopatías benignas. Patrón predominantemente granulomatoso.

En el patrón de reconocimiento sinusoidal, se destacan la presencia de histiocitos voluminosos sin atipia y los que sí la tienen. Estos últimos se relacionan casi siempre con entidades malignas o potencialmente malignas como la enfermedad de Rossai Dorfman. Estos aspectos se observan en el algoritmo de la figura 22.

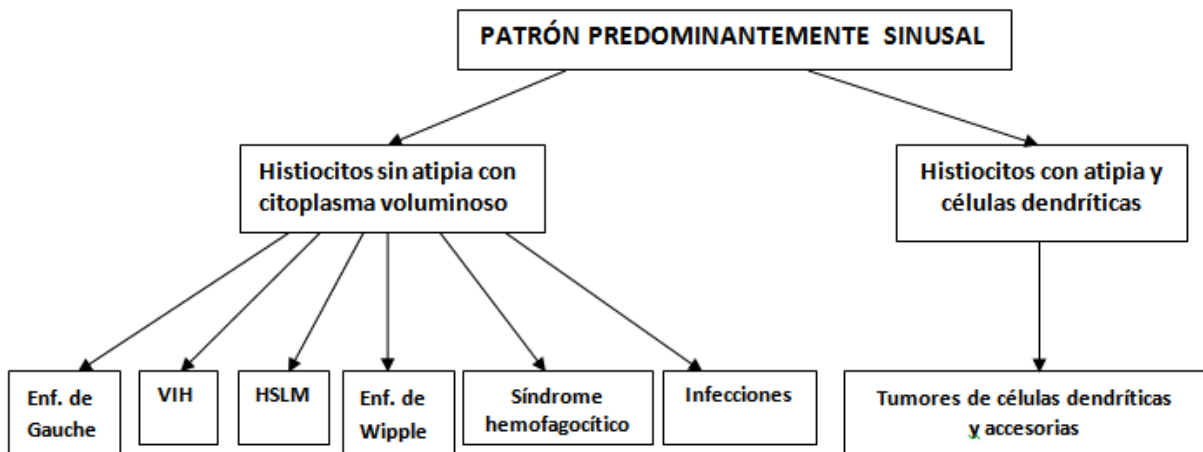


Figura 22. Algoritmo. Linfadenopatías benignas. Patrón predominantemente sinusal.

Vincular la interpretación citopatológica con la clínica de cada caso permitió sugerir la etiología diagnóstica de las enfermedades benignas ya comentadas, cumpliendo así el objetivo propuesto. En casos complejos donde se puede confundir un proceso reactivo benigno con uno maligno constituyendo una zona gris en el diagnóstico definitivo, el estudio histológico e inmunofenotípico se impone, y de ser necesario realizar estudios moleculares. En todos los casos resulta muy útil contar con información clínica del paciente, estudios serológicos y resultados de cultivos microbiológicos.

Con respecto a las lesiones malignas se observan en el algoritmo de las figuras 23 y 24, la incorporación de la relación porcentual en el patrón de células pequeñas predominantes y los subgrupos de células medianas con numerosas mitosis donde se encuentran los LNH muy agresivos, así como la identificación del microambiente inflamatorio que contribuye a desagregar aún más este patrón.

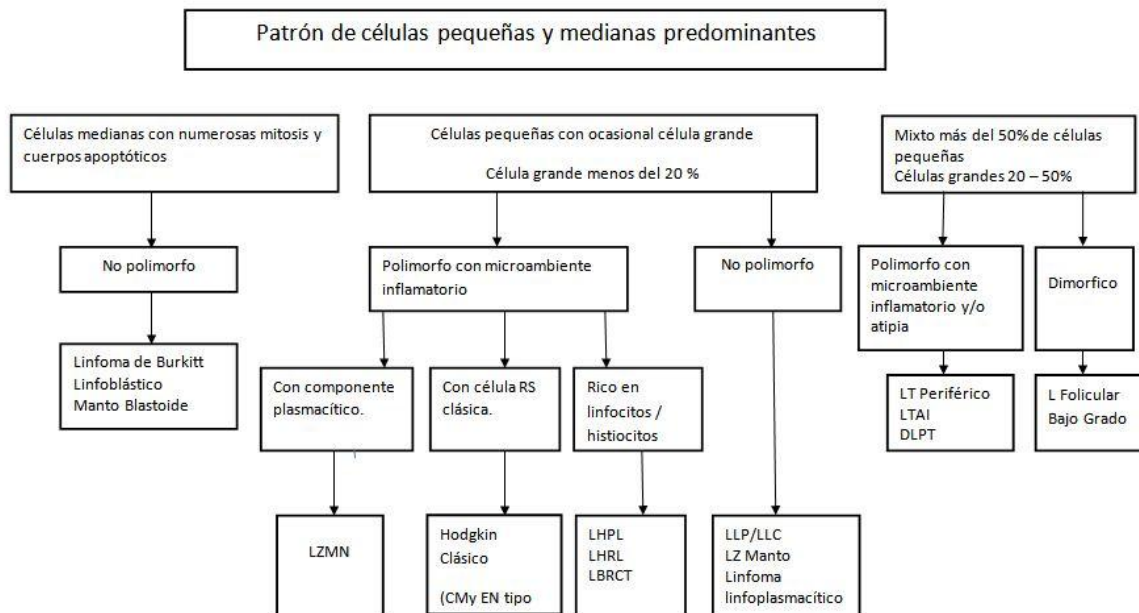


Figura 23. Algoritmo. Linfadenopatías malignas con patrón de reconocimiento citomorfológico de células pequeñas y medianas predominantes. Diagnóstico diferencial.

En otros subgrupos se separan los LNH con menos del 20% de células grandes de los mixtos, en el que las células grandes pueden representar hasta el 50% de la celularidad en los extendidos.

Utilidad de la integración de otros elementos morfológicos para el DD en lesiones malignas: Se logra mediante la singularización de cada patrón citomorfológico de presentación con la integración de elementos como: número de mitosis y frecuencia relativa de otro tipo celular acompañante no predominante, componente inflamatorio, logrando un DD más selectivo o específico, teniendo en cuenta a las entidades reflejadas en las clasificaciones más recientes de la OMS.

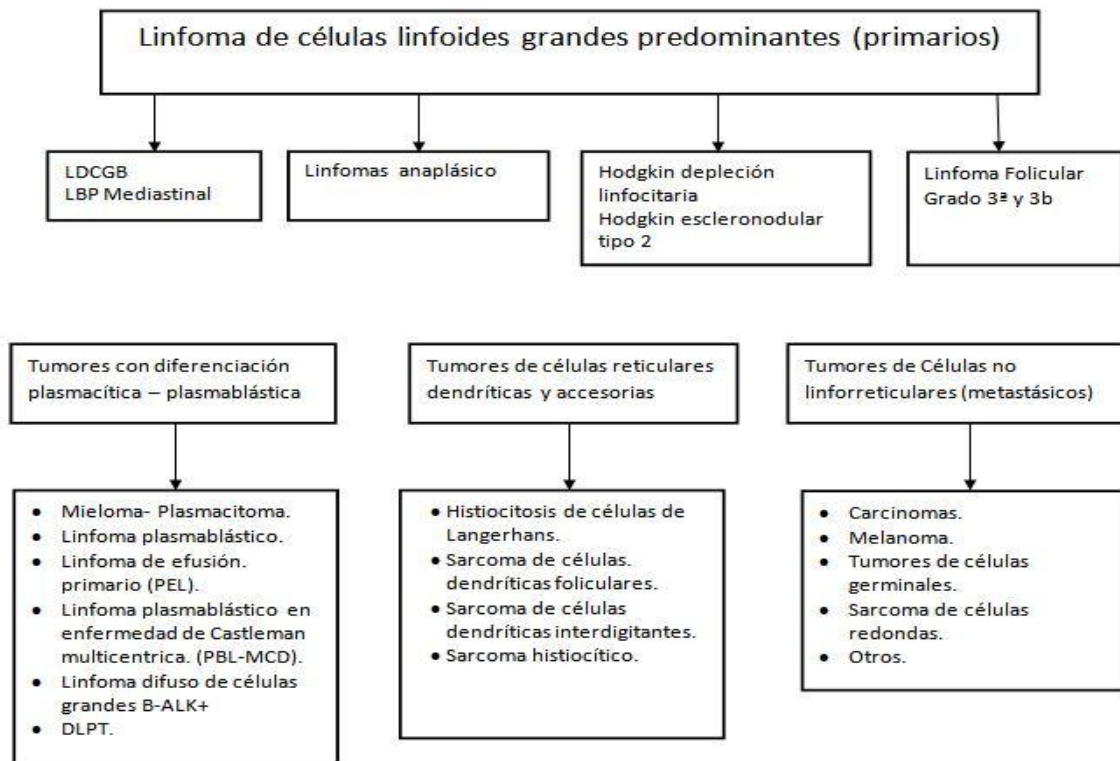


Figura 24. Algoritmo. Patrones de reconocimiento citomorfológicos de tumores de células grandes predominantes.

3.2.1. Microambiente inflamatorio en patrones de reconocimiento cito

morfológico: El microambiente celular local en el que están insertadas las células neoplásicas no sólo debe ser considerado como factor relacionado con la patogenia o el pronóstico, sino también debe considerarse como herramienta

diagnóstica. Cuando abundan las células inflamatorias(microambiente inflamatorio): dendríticas, monocito-macrofágicas, polimorfonucleares neutrófilos o eosinófilos, células plasmáticas, fibroblastos, células endoteliales; el extendido se torna polimorfo y puede distinguirse del aspecto no polimorfo cuando las células predominantes en su mayoría son linfoides. Ejemplos:

Patrón de células pequeñas predominantes con ocasionales células grandes, polimorfo con microambiente inflamatorio ^{75,197}.

- Linfoma Hodgkin. Célula grande: célula RS clásica y variantes.
- Linfoma B rico en células T/histiocitos. Célula grande B neoplásica.

Patrón de células pequeñas predominantes con ocasionales células grandes, no polimorfo: predominio de células pequeñas a medianas neoplásicas semejantes.

- Linfoma linfocítico pequeño. Célula grande prolinfocito, parainmunoblasto.
- Linfoma del manto clásico. Célula grande histiocito.
- Linfoma linfoplasmocítico. Célula grande histiocito

Patrón citológico de células pequeñas a medianas predominantes, mixto.

El patrón celular mixto desde el punto de vista citológico es un patrón polimorfo constituido por mezcla variable de células predominantes de tamaño pequeño a mediano que representan más de un 50%, y células grandes que representan de un 20-49% del extendido. En él se agrupan muchas entidades con diverso comportamiento biológico, coexisten células neoplásicas de tamaño y forma

variables con o sin atipia, anisocariosis, figuras mitóticas y citoplasma claro; con células inflamatorias como histiocitos/ monocitos y eósinófilos frecuentes.

Patrón dimórfico: Se desagrega este grupo con presencia de los dos tipos de células centrofoliculares, las células pequeñas a medianas (centrocitos) son las que predominan en relación a las grandes (centroblastos)

- Linfoma folicular grado 1-2

Otro grupo morfológico con polimorfismo celular puede ser identificado:

Polimorfo con microambiente inflamatorio y/o atipia: las células neoplásicas e inflamatorias coexisten en proporción variable.

- Linfoma T Angioinmunoblástico
- Linfomas T periféricos no específicos.

3.3. Discusión:

El empleo de una MDII de todos los elementos morfológicos del microambiente celular, en ganglios linfáticos afectados por patologías benignas o malignas, aporta patrones que permiten su asociación con las enfermedades más frecuentemente localizadas en estas estructuras. Son numerosos los trabajos que reportan sus principales diagnósticos en citopatología ganglionar; sus experiencias y resultados con o sin aplicación de técnicas auxiliares indispensables, según la disponibilidad de recursos en los laboratorios para el diagnóstico de casos complejos y malignidades linfoides.

Massarelli G 2009 por ejemplo, considera la arquitectura histológica como imprescindible para diagnóstico, sin embargo en sus patrones histológicos

diagnósticos hace una descripción detallada de las células que componen cada compartimento expandido, incluye patologías benignas y malignas, subclasifica los linfomas de células pequeñas en tres patrones morfológicos: proliferación difusa, proliferación folicular y proliferación de células grandes en un marco de células pequeñas, combina características estructurales con distribución relativa de tipos celulares, posteriormente les realiza estudio inmunofenotípico inicialmente, separando los linfomas de células B pequeñas de los de célula grande; no así los de células grandes y pequeñas que pueden ser B, T, o NK^{202,203}. En la MDII presentada, no se hace inmunofenotipaje inicial, sería conveniente al menos emplear IC con el marcador CD20. Las características plasmacíticas, no obstante pueden identificarse por morfología, en estos aspirados donde CD20 es negativa. En la MDII, los linfomas de células pequeñas y grandes se separan en patrón de células pequeñas con ocasional grande, y mixto polimórficos y dimórficos, con y sin microambiente inflamatorio, y-o reactivo identificable. Estos linfomas son los más difíciles de subclasificar y de diferenciar de hiperplasias reactivas atípicas, se considera más explícita la definición morfológica emitida en la investigación.

Bangerter M 2007, diagnostica y compara resultados de los aspirados linfoides basados en citomorfología con los de CF según clasificación de la OMS; la citomorfología en una casuística de 131 aspirados logró mejores resultados que la CF obteniendo 78% de diagnósticos exactos por citomorfología, y sólo 27% por CF⁹. En la MDII sólo se emite un diagnóstico diferencial y un algoritmo basado en

la clasificación OMS, no se emiten diagnósticos específicos, sí se sustenta en la clínica para aproximarse al diagnóstico definitivo, con inmunofenotipo y-o biopsia histopatológica.

Young y Al-Saleen, 1999, clasifica los LNH por citomorfología en dos tipos fundamentales: de células pequeñas y de células grandes, incluyen en los aspirados de células pequeñas a seis entidades según clasificación REAL, y establece aspectos citomorfológicos comparativos entre ellos, como forma: hendida, irregular, redonda; características cromáticas, presencia de células medianas y grandes interpuestas, con inmunofenotipo comparativo basados en CD10, CD5 y CD23 para subclasificarlos, son definidas las características clínicas de cada neoplasia²¹. En 2008, estos autores reportan una guía práctica para el DD refiriéndose a tres patrones fundamentales de células pequeñas, mixto de células pequeñas y grandes(predominantemente pequeñas) y de células grandes La MDII ha sido basada en muchas de sus diferencias morfológicas, adiciona porcentaje relativo de células pequeñas, medianas y grandes entre las entidades, incluye al LH fundamentalmente al clásico, en el que predominan células inflamatorias no linfoides pequeñas, considera dentro de los extendidos polimorfos la presencia de microambiente inflamatorio, atipia y pleomorfismo en un espectro variable de tamaños celulares; además, incorpora características clínicas diferenciales muy importantes para la interpretación clínico-patológica, en relación con el DD¹⁵.

En trabajos recientes como el de Senjug P y otros en 2010, se comparan resultados únicamente citomorfológicos con casos que se estudian con CF y

ambos procederes. Fueron evaluados cincuenta casos sospechosos de linfoma o LNH y diagnóstico diferencial, los valores de precisión diagnóstica oscilaron entre 85% y 98% resultando más elevadas en estas dos categorías que cuando los subclasifican, en la subclasificación muestran valores de sensibilidad y especificidad inferiores a 86%, que mejoran en un 5% cuando se analizan con ambos métodos, considerando válidos sus resultados para ofrecer rápida información clínica. Este reporte confirma la utilidad de los estudios basados en aspectos morfológicos, para distinguir linfadenopatías benignas de linfomas y también para subclasificar LNH con el empleo de ambos métodos²⁰. La MDII plantea un diagnóstico diferencial, no un diagnóstico exacto por emplear sólo citomorfología, con patrón de reconocimiento correspondiente.

En países en vías de desarrollo como India y Nigeria, una de las distinciones citomorfológicas más necesaria en las edades pediátricas es definir causas de linfadenopatías periféricas diagnosticándose casi en la mitad de los casos tuberculosis, con síntomas que simulan linfomas: LNH o LH, y diferenciarlos además de otros cambios reactivos no específicos, el compromiso ganglionar por TB, es el segundo en frecuencia superado sólo por los pulmones. El estudio se realiza basado en citomorfología. En Nigeria (Akinde OR 2011), las lesiones ganglionares las categorizaron en inflamatorias, LH, LNH y metastásicas, no se basan en las clasificaciones de la OMS ²⁰⁴⁻²⁰⁶. En la mayoría de los países africanos la tuberculosis y el VIH son las principales etiologías benignas, alcanzando gran experiencia en estas patologías, ambas con presencia de un

espectro morfológico amplio, las patologías malignas las clasifican en linfomas y metástasis. El espectro de diagnóstico diferencial varía según distribución geográfica y epidemiología.

En trabajos realizados en dos hospitales universitarios en China, 2008, se enfatiza en la utilidad diagnóstica de un estudio cuidadoso de la historia clínica, los diagnósticos emitidos fueron hiperplasia reactiva, inflamación, linfoma y metástasis de carcinoma. La celularidad inadecuada fue la principal causa de errores diagnósticos ²⁰⁷. En las linfadenopatías benignas distinguen inflamación, de hiperplasias reactivas, no valoran tipo de respuesta inflamatoria ni integran elementos celulares presentes, para establecer un diagnóstico diferencial con enfermedades asociadas, no relacionan inflamación con linfomas ni realizan el diagnóstico diferencial de los mismos basado en las clasificaciones de la OMS.

Mostafa MG, 1997, clasifica los aspirados benignos como linfadenitis granulomatosa, linfadenitis supurativa y cambios reactivos, recomiendan biopsia histológica para las clasificadas como cambios reactivos²⁰⁸.

Al-Mulhim AS, 2004 en Arabia Saudita comparan resultados de BAAF y de improntas citológicas en fresco de ganglios ²⁰⁹. Otros autores, sugieren el uso de IC y PCR, para evitar biopsias quirúrgicas y eligen tratamiento definitivo basado en los hallazgos de los aspirados solamente ⁸⁰. En la investigación se recomienda obtener improntas como complemento diagnóstico y como autoevaluación para acumular experiencia.

Tiffany T, 2010 utilizan paneles amplios de marcadores de inmunofenotipaje, subvaloran la citología como medio diagnóstico para los linfomas, o realizan estudios más complejos. Consideran la histología como único proceder válido y como características histológicas solo una relación de marcadores sin detalles arquitecturales²¹⁰. Enfatizan en características clínicas, de forma similar a la MDII.

Cremades A., 2009-10 reconoce tres patrones citomorfológicos: de células linfoides pequeñas, de células intermedias y de células grandes; homogéneo, o heterogéneo²¹, aspecto que no considera de igual forma la MDII¹⁸⁵. La MDII considera patrones mixtos de células pequeñas predominantes y grandes, polimorfismo referente a las distintas formas celulares, no siempre similares, aún cuando las células sean neoplásicas y presencia de microambiente inflamatorio.

Martins NR, 2006, en Brasil clasifica los aspirados como positivos (metástasis, linfoma e indeterminados), negativos e insatisfactorios, con valores de sensibilidad, especificidad y eficacia elevados, basados en citomorfología²¹¹. En la MDII, los aspirados indeterminados también se valoran como positivos (linfoma versus metástasis) aunque se considera la primera posibilidad como diagnóstico verdadero positivo, además se plantea diagnóstico diferencial.

Jaksic B tiene experiencia en el DD entre tipos específicos de linfomas (LH y Linfoma Anaplásico de Células Grandes). Caraway NP y Katz RL, exponen que los criterios citológicos siguen teniendo gran valor diagnóstico, en correspondencia con su base histopatológica siendo el reflejo una de otra con ventajas y limitaciones en ambos métodos⁵. Por otra parte, Mathur S, Dawar R y Verma A,

continúan haciendo la gradación de los LNH por citología, en este aspecto consideran una fortaleza los resultados de la BAAF ²¹².

En Cuba, en general, los diagnósticos negativos se emiten como hiperplasia reactiva benigna o granulomatosa, se reconocen los diagnósticos positivos como de bajo o alto grado de malignidad, LH o LNH, otros asocian tamaño celular con grado de malignidad en los LNH, no existe uniformidad en criterios entre diferentes instituciones.

La MDII puede vincular además la morfología con etiopatogenia y fisiopatología: mitosis con actividad proliferativa en linfomas agresivos, e inflamación con algunos tipos de linfomas, siendo importante en esta relación, factores tanto genéticos como inflamatorios que convergen a través de uno de los principales factores de transcripción involucrado en la génesis y progresión tumoral, NFkB ^{213, 214}. Por lo general se deduce que en los tumores con escasas células neoplásicas y ambiente polimorfo predominarían las señales de supervivencia y antiapoptóticas, mientras que en las neoplasias con alto índice proliferativo estarían involucradas más fuertemente anomalías en oncogenes y señales proliferativas, aunque un mecanismo desregulado no excluye a otro. Agentes infecciosos como *Helicobacter pylori*, virus como Epstein Barr, VIH, HTLV1, pudieran estar involucrados en la génesis de tipos específicos de linfomas que también muestran microambiente inflamatorio ⁸⁹. Otros desórdenes linfoproliferativos en los que coexisten disfunción inmune y/o virus ya sea HHV-8, VIH, VEB o más de uno de ellos pueden presentar un patrón con diferenciación plasmablastica predominante ^{216,217}.

La sospecha de linfoma, metástasis o proceso reactivo, para establecer una adecuada relación clínico patológica, requiere de la evaluación clínica del médico de asistencia basado en el examen físico general y estudios de laboratorio e imagenológicos, datos de interés en la historia clínica como edad, género y raza, curso de la enfermedad, síntomas sistémicos, antecedentes patológicos; el examen físico de las adenopatías; así como la presentación clínica al diagnóstico: compromiso nodal, predominante o no, superficial o profundo, diseminación extranodal o a médula ósea ^{9, 15, 35-37,73, 206}.

Si el tipo celular predominante correspondiente a cada entidad, tiene características morfológicas específicas que lo diferencien del resto de la población celular, constituye otro criterio morfológico adicional que puede considerarse en la interpretación diagnóstica, por ejemplo linfocito plasmocitoide con secreción de inmunoglobulinas, células RS clásicas o sus variantes, linfocitos monocitoides, células centrogerminales, histiocitos con o sin fagocitosis ^{7, 15, 18,42,73}.

Los aportes de la IC son de incuestionable valor para los diagnósticos definitivos de la patología ganglionar. No obstante la autora considera que estos pueden ser empleados con un uso racional, sustentados en el DD previo a través de la MDII, a la cual sugiere incorporar el análisis de los marcadores de IC, expuestos en los algoritmos mostrados en el anexo 3 (Figuras 1 y 2).

Las metástasis de origen desconocido son muy frecuentes en la práctica asistencial y la BAAF constituye una herramienta útil en estos casos, para ello es necesaria una estrecha complementación clínico patológica, son importantes las

características citomorfológicas, la inmunohistoquímica y los patrones clínicos de metástasis. Las malignidades metastásicas de sitios primarios desconocidos representan del 5-10% de todas las malignidades no cutáneas. Puede establecerse asociación de características citológicas con el órgano metastásico, siguiendo la incidencia clínica de órganos que metastizan con mayor frecuencia: mama, tiroides, páncreas, riñón, huesos cortos, ojos, bazo ^{1,35-37}.

Definir si el ganglio está comprometido por un linfoma o por metástasis de tumor poco diferenciado puede ofrecer también dificultades diagnósticas. Linfomas de células grandes pueden ofrecer serias dificultades diagnósticas, sobre todo cuando un carcinoma de células pequeñas o un adenocarcinoma poco diferenciado se presentan con un patrón discohesivo predominante. El linfoma anaplásico de células grandes puede también simular metástasis de carcinoma anaplásico y el melanoma maligno también debe ser considerado en el diagnóstico diferencial ^{25, 26}.

Identificar el tumor primario es necesario para predecir conducta, pronóstico y para determinar la terapia apropiada, lo que puede ser extremadamente difícil, ya que a veces el patrón de metástasis es atípico. La inmunohistoquímica es indispensable en casos complejos y el patrón clínico de las metástasis también debe ser tomado en consideración para un diagnóstico más certero. Conocer el origen de un tumor primario, es esencial cuando el ganglio metastático es la primera manifestación clínica de un tumor y este es poco diferenciado, en estos casos los resultados de la IC son de extrema importancia ²⁵⁻²⁷.

Se propone que para la aplicación y evaluación de la MDII sería necesario:

- Reevaluar los extendidos citológicos sin conocimiento del diagnóstico inicial ni del diagnóstico histopatológico.
- Comparar diagnósticos citomorfológicos previos con los emitidos después de aplicar la MDII.
- Utilizar como referencia el diagnóstico histológico para evaluar resultados y confiabilidad de la metodología diagnóstica.
- Seleccionar los marcadores de forma racional, según entidades planteadas en cada DD para la realización de IC, utilizando las láminas desteñidas de los extendidos citológicos.
- Subclasificar algunas de las entidades propuestas por la clasificación OMS 2008 de las neoplasias linfoides con óptima aplicación de CD20 y uso racional de otros inmunomarcadores.

3.4. Conclusiones parciales

La MDII diseñada permite identificar patrones de reconocimiento que conducen a realizar DD más concisos con integración de características diferenciales citomorfológicas y clínicas, para aumentar la precisión diagnóstica.

La MDII está basada en ejecutar de manera ordenada y lógica las tareas encaminadas a la reducción preliminar de la problemática diagnóstica, se sugiere un empleo racional de inmunorreactivos costosos, según DD planteados en la misma.

CAPITULO 4.

APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA INTERPRETATIVA INTEGRADORA PARA LAS LINFADENOPATIAS BENIGNAS Y MALIGNAS.

La MDII diseñada, fruto de la experiencia y preparación de la autora, debía aplicarse sobre los casos estudiados, por estas razones, se realizó la reevaluación de las láminas citopatológicas cuyos resultados se presentan en este capítulo.

Objetivos

- 1- Aplicar la MDII a los aspirados citológicos de procesos reactivos y malignos primarios ganglionares.
- 2- Evaluar resultados, mediante relación citohistológica con las modificaciones en los diagnósticos realizados con el empleo de la MDII.

4.1. Método:

Se realiza un estudio retrospectivo de los estudios citopatológicos aplicando la MDII. Se revisan los informes de BAAF ganglionar archivada en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Docente Intermunicipal “Mártires del 9 de Abril” de Sagua la Grande en un período de 15 años (1993-2007), evaluando la información diagnóstica emitida durante ese período.

Organización secuencial del proceso:

Obtención de la información: Se seleccionó el personal capacitado para desarrollar diferentes tareas no vinculados con el juicio diagnóstico.

Revisión de la fuente documental: archivo de solicitudes de diagnósticos por BAAF y archivo de solicitudes de estudio histológico. La secretaria del departamento, los técnicos y tecnólogos en Citohistopatología realizaron la búsqueda documental. Los diagnósticos no útiles de estos aspirados, se excluyeron de la investigación. Además de los informes diagnósticos fueron recogidos otros datos relacionados con la identificación del paciente, edad; año y número de inscripción. Se realizó una revisión exhaustiva de las solicitudes de la BAAF, incluyendo la de los casos con repetición del proceder por estudios dudosos y de las solicitudes de biopsia de patología quirúrgica de ganglios linfáticos para obtener mayor información clínica. Se adicionaron a los datos obtenidos, aspectos clínicos como: sitio de localización, si la adenopatía era única o múltiple, otros síntomas presentes en los informes y los exámenes de laboratorio clínico o imagenológicos realizados.

Selección de los aspirados linfoides del archivo de láminas de citología aspirativa. Los técnicos y tecnólogos en Citohistopatología realizaron la selección.

Revaluación de los extendidos citológicos linfoides: La investigadora aplica la MDII diseñada a los aspirados, de sus primeros 15 años de experiencia en diagnóstico citopatológico de órganos superficiales, con la información clínica obtenida de cada caso.

Relación cito-histopatológica: La secretaria identifica los casos con realización de BAAF y biopsia histológica. Entrega a los patólogos los estudios para la comparación de los resultados.

Universo y muestra: Constituido por 504 casos, los cuales se subdividieron en lesiones negativas de células neoplásicas (NCN), sospechosos (SCN), positivos (PCN) y en insuficientes sin o con atipia.

Obtención y preparación de las muestras: Los aspirados se realizaron con agujas finas calibre 25 a 27 de 0.5 a 0.4mm de diámetro, largas y cortas, con jeringuillas plásticas, empleando pistola de aspiración o citopunción. Los extendidos citológicos, fueron fijados en alcohol al 95% y coloreados con tinciones de Hematoxilina y Eosina, y Papanicolaou, montadas en láminas con cubreobjetos largos previamente rotulados con la identificación de la muestra. Los diagnósticos se realizaron con microscopios Olympus con lentes de 40x, 100x con empleo de aceite de inmersión.

Acciones del investigador: Aplicación de la MDII diseñada a los aspirados linfoides, de sus primeros 15 años de experiencia en diagnóstico citopatológico de órganos superficiales, la reevaluación fue realizada a ciegas, sin información diagnóstica previa, para identificación de patrón de reconocimiento y diagnóstico diferencial morfológico. La primera reevaluación tuvo como guía práctica para el diagnóstico de las neoplasias malignas el algoritmo mostrado en Anexo 2 (Figura1).

Realización de una segunda reevaluación valorando la presencia o no de microambiente inflamatorio en extendidos polimorfos con atipia y pleomorfismo.

Integración de datos clínicos, estableció diagnóstico diferencial integrando morfología y clínica.

Participó y controló todo el proceso investigativo para garantizar la ejecución sistemática de las tareas.

Revisión por los patólogos y acción del grupo multidisciplinario: Los patólogos revisaron y evaluaron las modificaciones diagnósticas posteriores a la aplicación de la metodología al compararlo con resultados citológicos iniciales. Compararon los resultados iniciales de los estudios citológicos según se expuso en el capítulo II con los obtenidos después de la aplicación de la MDII: diagnósticos diferenciales según patrones de reconocimiento, definidos en el capítulo precedente. Se contrastaron los resultados de la MDII con los del estándar de oro (diagnóstico histopatológico) de 165 ganglios linfáticos. Las biopsias quirúrgicas de estos ganglios fueron definidas por un grupo multidisciplinario integrado por clínico, laboratorista con entrenamiento en hematopatología, imagenólogo, patólogo y cirujano, que seguían los casos y las obtuvieron por excéresis de las lesiones. Los casos no realizados fueron casos negativos, cuyas adenopatías involucionaron o no progresaron durante un año de seguimiento, tuvieron diagnósticos de infecciones bien definidas por estudio microbiológico y serológicos, y las metástasis con tumores primarios conocidos por histología previa.

4.2. Procesamiento estadístico:

Se aplicaron técnicas de la estadística descriptiva y se confeccionaron tablas en las que se muestran los valores de los atributos de las variables en frecuencias absolutas y porcentajes.

De la estadística inferencial se empleó la prueba de homogeneidad de Chi Cuadrado aceptando un nivel de significación del 95 % ($p < 0,05$), de ahí que se considerarán los resultados según valor asociado de p en:

No significativos ($p > 0.05$)

Significativos ($p < 0.05$)

Muy significativos ($p < 0.01$)

Para realizar la valoración de las pruebas de precisión diagnóstica de sensibilidad y especificidad se aplicaron las fórmulas correspondientes según la tabla básica de contingencia.

Tabla 3. Tabla básica de contingencia:

| | | Daño según Patrón Oro | | |
|----------------------|----------|-----------------------|---------|-------|
| | | Presente | Ausente | |
| Daño según la prueba | Presente | a | b | a + b |
| | Ausente | c | d | c + d |
| | | a + c | b + d | N |

A= verdaderos positivos; la prueba sugirió correctamente la existencia de daño:

B= falsos positivos; la prueba sugirió la existencia de daño pero éste no existía

C= falsos negativos; la prueba sugirió la inexistencia de daño pero éste estaba presente

D= verdaderos negativos; la prueba sugirió correctamente la inexistencia del daño

Sensibilidad = proporción en la cual una prueba arroja un resultado anormal al ser aplicada sobre quienes padecen el daño.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP+FN} \times 100$$

Especificidad = proporción en la cual una prueba arroja un resultado normal al ser aplicada sobre quienes no padecen el daño.

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN+FP} \times 100$$

Valor Predictivo Positivo: proporción de verdaderos dañados entre todos los que la prueba anuncia como tales. Es la capacidad de una prueba para identificar a quienes están dañados.

$$\text{VPP} = \frac{VP}{VP+FP} \times 100$$

Valor Predictivo Negativo: proporción de verdaderos no dañados entre todos los que la prueba anuncia como tales. Es la capacidad de una prueba para anunciar a quienes no están dañados.

$$\text{VPN} = \frac{VN}{FN+VN} \times 100.$$

De discusión y síntesis

Una vez efectuadas la observación y medición del fenómeno objeto de estudio, los resultados obtenidos fueron analizados empleando los métodos teóricos de inducción-deducción y análisis-síntesis. Se contrastaron los datos primarios y los resultados del proceso de síntesis con reportes nacionales y foráneos, para

obtener las regularidades en respuesta a los objetivos del presente trabajo, arribando a conclusiones.

4.3. Resultados

Al aplicar la MDII fue posible identificar expansión predominante de los componentes celulares pertenecientes a compartimentos folicular y paracortical, así como los que conforman numerosos granulomas, correspondientes a patrón predominantemente folicular, paracortical y granulomatoso. Los casos con componentes celulares pertenecientes a más de un compartimento carecen de patrón de reconocimiento específico y fueron revaluados como mixtos. Tabla 3.

Tabla 3. Incidencia de compartimentos ganglionares afectados y de estudio histológico en casos benignos revaluados con la MDII.

| Compartimento afectado | Casos con diagnóstico citológico benigno | | De ellos con estudio histológico | |
|------------------------|--|-------|----------------------------------|------|
| | # | % | # | % |
| Folicular | 204 | 53.4 | 66 | 32.4 |
| Paracortical | 63 | 16.5 | 36 | 57.1 |
| Granulomatoso | 18 | 4.7 | 13 | 72.2 |
| Mixtos | 97 | 25.4 | 20 | 20.6 |
| Total | 382 | 100.0 | 135 | 35.3 |

4.3.1. Incidencia de patrones de reconocimiento según MDII en diagnósticos

benignos: El compartimento mayoritariamente expandido, correspondió al folicular, identificándose el patrón predominantemente folicular en más de la mitad de los aspirados 53,4%,(1 y 2) seguido por el paracortical 16.5%(3 y 4) con una

diferencia notable entre ambos. (Figura 25). Disminuyen los extendidos citológicos diagnosticados como hiperplasia reactiva sin otra especificación, pasando a engrosar los casos con patrones predominantemente folicular y paracortical, fundamentalmente.

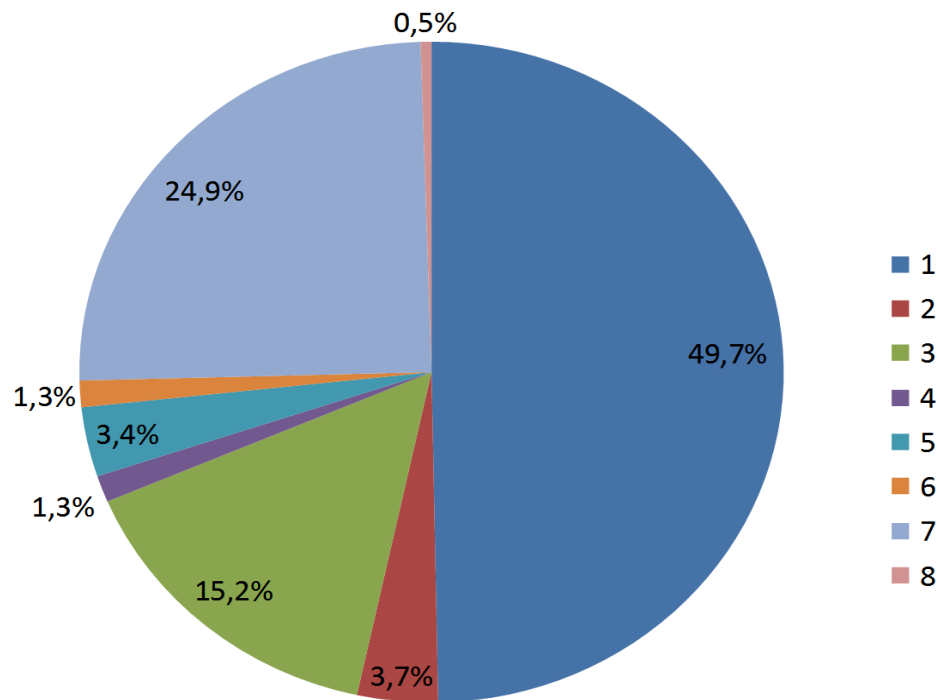


Figura 25. Incidencia de patrones de reconocimiento según MDII en diagnósticos benignos. Leyenda: (1). Predominantemente (Pred.) folicular no granulomatoso ni necrotizante. (2). Pred. folicular granulomatoso y/o necrotizante (3). Pred. paracortical sin necrosis importante, sin granulomas. (4). Pred. paracortical con necrosis importante sin granulomas.(5). Pred. granulomatoso con necrosis y neutrófilos. (6). Pred. granulomatoso sin necrosis. (7). Hiperplasia reactiva mixta. (8). Linfomas.

La mayoría de los extendidos con patrón predominantemente folicular no mostraron granulomas ni necrosis, en estos es importante integrar tipo de célula inflamatoria relevante asociada, plasmocitos, eosinófilos o células monocitoides para restringir aún más el diagnóstico diferencial. En 24.9% de los aspirados fue imposible plantear un patrón determinado al aplicar la MDII. El patrón paracortical

con o sin necrosis importante fue identificado en 16.5% de los aspirados, a pesar de ser el más difícil de reconocer. El patrón granulomatoso con necrosis y neutrófilos se evidenció en 3.4% de los casos, (5) y sin necrosis en 1.3% siendo el de menor incidencia (6). Dos casos fueron revaluados como linfomas (8).

La correlación citohistológica en casos benignos revaluados empleando la MDII (Tabla 4), fue elevada: patrón predominantemente folicular: 98.5%; el patrón predominantemente paracortical: 97.2%, y en el patrón predominantemente granulomatoso 100.0%. Fueron detectados dos casos positivos de células neoplásicas, no identificados inicialmente correspondientes a LLC y LHEN histológicamente.

Tabla 4. Correlación citohistológica en extendidos negativos revaluados con la MDII.

| | | Diagnóstico histológico | Con correlación citohistológica | | Sin correlación citohistológica | |
|---|---------------------------------|--|---------------------------------|-------|---------------------------------|-----|
| | | | # | % | # | % |
| Revaluación de diagnóstico citológico según metodología | Predominio folicular (n=66) | Hiperplasia folicular reactiva | 65 | 98.5 | 1 | 1.5 |
| | Predominio paracortical (n=36) | Hiperplasia paracortical, mixta pred paracortical. | 35 | 97.2 | 1 | 2.8 |
| | Predominio granulomatoso (n=13) | Linfadenitis granulomatosa | 13 | 100.0 | - | 0.0 |
| | Mixto | Linfadenitis crónica no | 18 | 100.0 | - | 0.0 |

| | | | | | | |
|-------|---------------------------------|---------------------------|-----|-------|----|-----|
| | (n=20) | específica | | | | |
| | Positivo de células neoplásicas | LLC 1 caso LHEN 1 caso | 2 | 100.0 | - | 0.0 |
| Total | | | 133 | 98.5 | 2* | 1.5 |

* Falsos negativos después del empleo de la metodología

La confección de algoritmos que representan los diagnósticos correspondientes a cada patrón de reconocimiento básico planteado, con la integración de necrosis, granulomas y otras células inflamatorias: neutrófilos, plasmocitos, eosinófilos y células monocitoides restringe aún más el espectro diferencial de enfermedades asociadas y facilita el juicio diagnóstico. (Figuras 19-22 en capítulo 3). La interpretación morfológica junto al contexto clínico es esencial.

Cuatro diagnósticos complejos previamente interpretados como hiperplasia linfoide atípica; fueron revaluados como predominantemente granulomatoso con necrosis; otro como predominantemente folicular y dos extendidos como predominantemente paracortical, uno con necrosis importante con células grandes atípicas y otro con inmunoblastos numerosos algunos tipo RS like. Ninguno de ellos fue diagnosticado histológicamente como linfoma. (Figuras 26-29).

Diagnósticos de hiperplasia linfoide atípica.

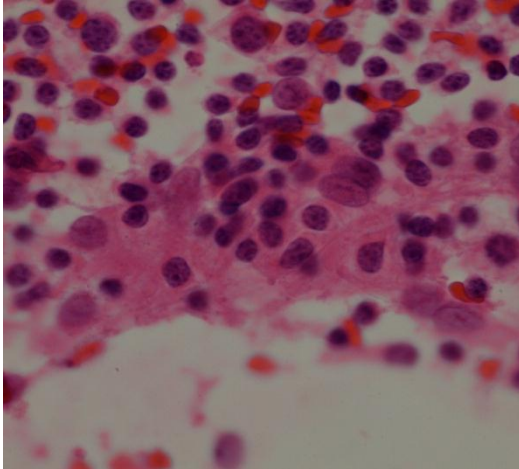


Figura 26. Hiperplasia predominantemente granulomatosa atípica.(H/E mayor aumento)

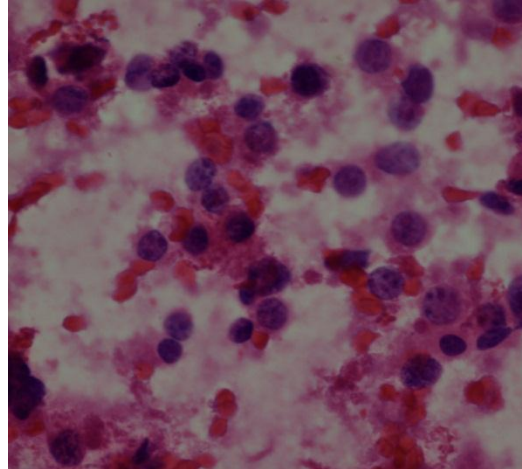


Figura 27. Hiperplasia predominantemente folicular simulando linfoma. (H/E mayor aumento).

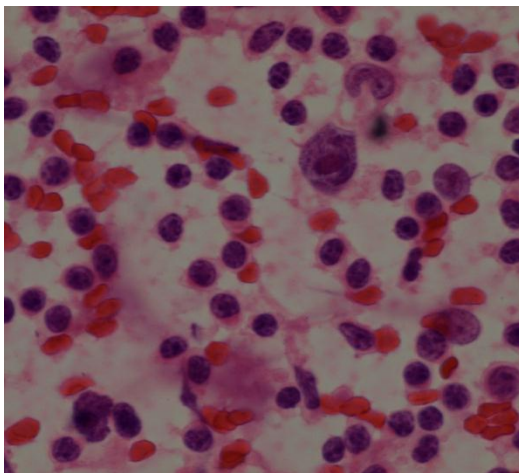


Figura 28. Hiperplasia predominantemente paracortical con inmunoblastos atípicos. (H/E mayor aumento).

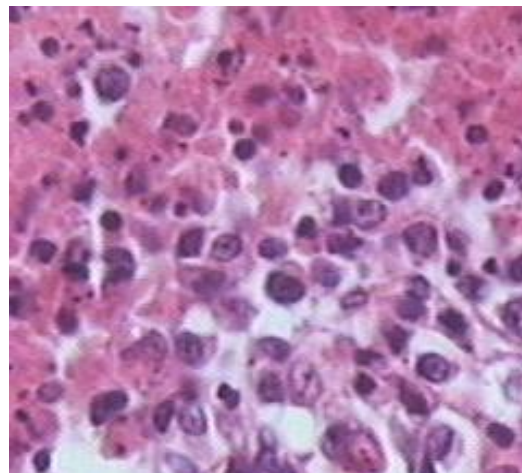


Figura 29. Hiperplasia predominantemente paracortical con necrosis. (H/E mayor aumento).

4.3.2. Valoración de diagnósticos falsos negativos.

Los falsos negativos después del empleo de la metodología resultaron:

- Diagnóstico de patrón predominantemente folicular sin necrosis ni granulomas, resultó histológicamente un linfoma folicular. La hiperplasia folicular reactiva a pesar de tener detalles morfológicos diferenciales con el linfoma folicular no deja de constituir un dilema diagnóstico en muchos casos.
- Diagnóstico de patrón predominantemente paracortical sin necrosis ni granulomas, resultó un LH celularidad mixta. En este caso la presencia de células grandes mononucleares, tipo inmunoblasto inclinó el diagnóstico a favor de mononucleosis en un paciente de 30 años. (Figura 30).

4.3.3. Modificación diagnóstica en aspirados negativos previos.

Dos casos con diagnóstico negativos previos por BAAF y revaluados como positivos con el empleo de la MDII fueron confirmados como verdaderos positivos en la histopatología: uno con diagnóstico citológico inicial de hiperplasia linfoide reactiva no específica discreta, mostró población no polimorfa de células pequeñas redondas predominantes con ocasional grande valorándose como DD LLC-LLP, LCM.(Figura 31). Se confirmó por medulograma, sangre periférica y BMO como LLC. En el otro caso, revaluado con la MDII, escasas células grandes (células tipo Hodgkin mononucleares), fueron identificadas en el fondo reactivo predominante, con neutrófilos y eosinófilos interpretándose como DD LHEN, sin poder excluir LHCM. (Figura 32).

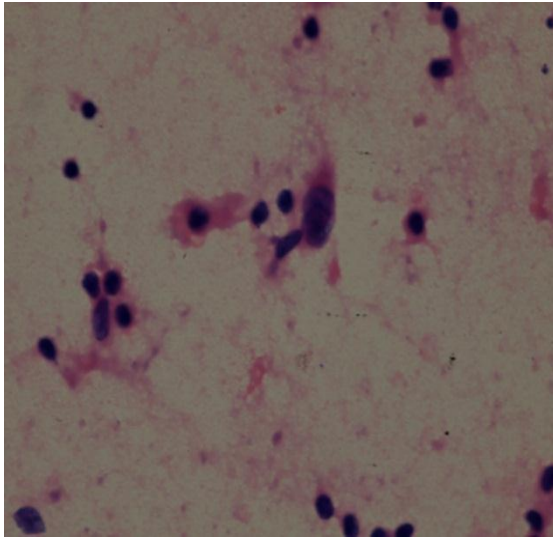


Figura 30. Células Hodgkin mononuclear simulando inmunoblasto. LHCM. Falso negativo con la MDDI. (H/E mayor aumento)

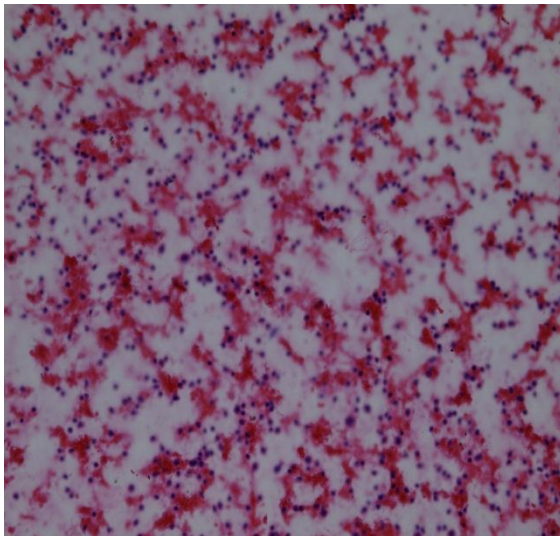


Figura 31. Patrón células pequeñas predominantes con ocasional grande diagnosticado en la MDII. LLC. (H/E menor aumento)

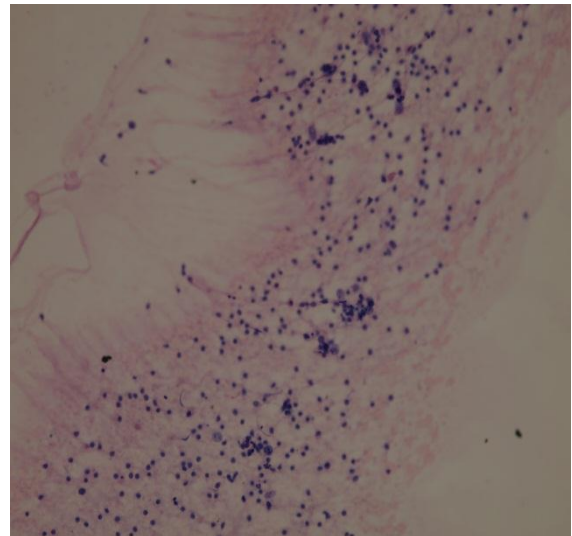


Figura 32. Patrón célula pequeña predominante con ocasional grande tipo Hodgkin mononuclear y RS Clásica. LHEN diagnosticado en la MDII. (H/E menor aumento)

4.3.4. Resultados de la reevaluación en aspirados sospechosos o positivos de linfoma previos.

Diagnóstico citológico previo:

- A. Sospechosos de linfoma (13), siete informados como probable malignidad linfoide (sospecha morfológica, con o sin clínica sospechosa); y seis insuficientes con clínica sospechosa con o sin atipia morfológica,(no excluir linfoma, se sugiere repetición de la BAAF), todos con estudio histológico. (Tabla 5).
- B. Positivos de linfoma siete, con estudio histológico. (Tabla 6).
- C. Linfoma vs metástasis dos, con estudio histológico. (Tabla 7).
- D. Metástasis 98 (90 con tumor primario identificado, 8 con estudio histológico del ganglio, sin tumor primario conocido).

Al aplicar la MDII fue posible diagnosticar como linfomas a casos sospechosos:

Los 13 casos sospechosos fueron reevaluados citológicamente como linfomas con un patrón de reconocimiento determinado, los cuales en la correlación citohistológica se correspondieron con verdaderos linfomas.

Con la aplicación de la MDII planteada en la investigación, fue posible diagnosticar linfomas no diagnosticados previamente, en casos inicialmente diagnosticados como probable malignidad linfoide debido a la mayor información clínica obtenida y a la identificación del patrón de reconocimiento citomorfológico. Los casos

insuficientes con atipia, se diagnosticaron como linfomas con la repetición del proceder con muestra suficiente y mayor información clínica.

Se planteó además el DD en cada caso, con un número inferior a cuatro entidades, una de ellas coincidente con el diagnóstico histopatológico definitivo.

Dos casos a pesar de la repetición de la BAAF no fueron útiles para diagnóstico por citología, a pesar de la sospecha clínica de linfoma.

Los seis casos diagnosticados al repetir la BAAF, revaluados con la MDII fueron interpretados como PCN con los patrones siguientes: dos fueron identificados como patrón de células grandes predominantes, ambos con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B por histología; dos como patrón de células pequeñas con ocasional célula grande, con células HRS, LH, sin especificar subtipo confirmados por histología como LH Celularidad Mixta. Otro caso se presentó como tumor con localización parotídea y se interpretó como linfoma de células pequeñas predominantes, extranodal, resultó histológicamente linfoma MALT de bajo grado con estudios inmunohistoquímicos, y un sexto caso con diagnóstico de linfoma de células pequeñas no polimorfo con ocasional célula grande fue confirmado como LLC/LLP histológicamente (Tabla 5)

Tabla 5. Modificación diagnóstica mediante la MDII a los sospechosos previos.

| | Aplicación de la metodología | | Histología |
|---------------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------|
| Diagnóstico citológico inicial | PCN. Patrón de reconocimiento citomorfológico | Diagnóstico Diferencial | Diag. histológico |
| | 026-1994. De células pequeñas predominantes, mixto polimorfo con atipia y necrosis | <u>LTP</u> nos, LAIT, LZMN | Linfoma T Lennert |

| | | | |
|---|--|---------------------------------|---------------------|
| Probable malignidad linfoide (Fig.34, 36-41) | 208-1994. De células pequeñas predominantes, con ocasionales células grandes, no polimorfo | LLP-LLC, LCM | LLC |
| | 38-1998. De células pequeñas predominantes, con ocasionales células grandes, polimorfo, con células HRS. | <u>LHCM</u> ; LHEN | LHCM |
| | 79-2000. De células grandes predominantes, mediastinal. | <u>LCGBM</u> , HEN | LCGBM |
| | 45-2002. De células pequeñas predominantes, con ocasionales células grandes, no polimorfo | LLP-LLC, <u>LCM</u> | LCM |
| | 57-2006. De células grandes predominantes. | LDCGB, LACG LFG3b, LHDL, | LDCGB |
| | 105-2007. De células pequeñas predominantes, mixto, dimórfico | <u>LFG1-2(bajo grado)</u> | LF G2 |
| Diagnósticos en la repetición de la BAAF a sospechosos previos insuficientes, con o sin atipia, no excluir malignidad linfoide.(Fig. 42-47). | | | |
| LNH de células grandes | 60-1998. De células grandes predominantes | <u>LDCGB</u> , LACG LHDL, LFG3B | LDCGB |
| LH | 43-1999. De células pequeñas predominantes, con ocasionales células grandes HRS, polimorfo con MAI | LHEN, <u>LHCM</u> | LHCM |
| LNH de células grandes | 72-2002. De células grandes predominantes | <u>LDCGB</u> , , LHDL, LFG3B | LDCGB |
| LH | 192-2004. De células pequeña predominantes, con ocasionales células grandes HRS, polimorfo con MAI | <u>LHEN</u> , LHCM | LHEN |
| Linfoma parotídeo | 96-2005. De células pequeñas predominantes. | <u>LNH, tipo MALT</u> | LNH MALT bajo grado |
| LNH de células pequeñas | 224-2006. Predominio de células pequeñas con ocasionales células grandes, no polimorfo. | <u>LLC-LLP</u> . LCM | LLC |

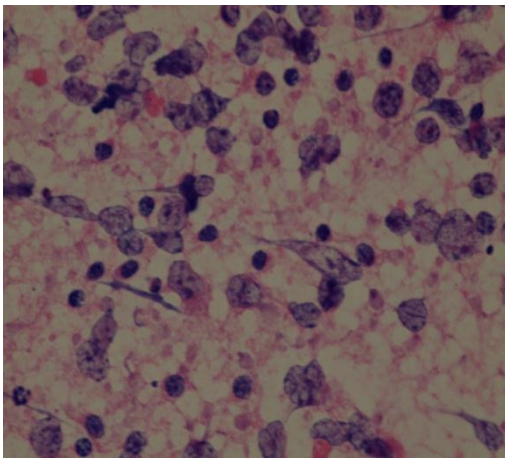


Figura 33. De células grandes predominantes, mediastinal LCGBM. (H/E mayor aumento aceite de inmersión).

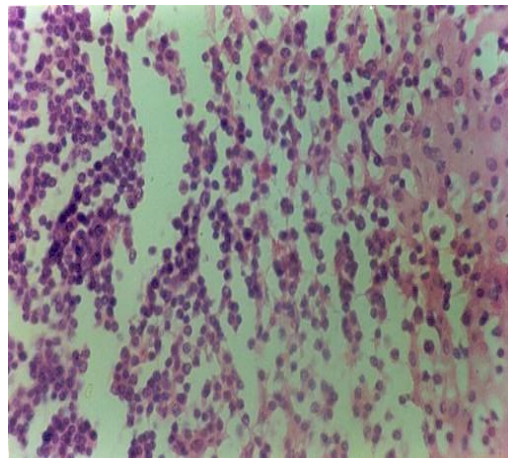


Figura 34. LNH de células pequeñas predominantes, mixto polimorfo con atipia LTNOS, tipo Lennert. (H/E mediano aumento).

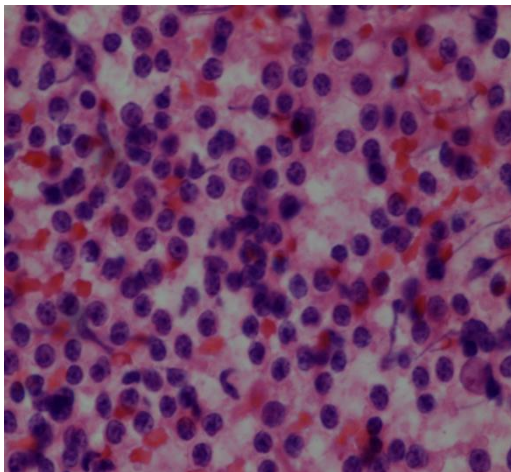


Figura 35. Linfoma de células pequeñas predominante, mixto, dimórfico LFG2. (H/E mayor aumento).

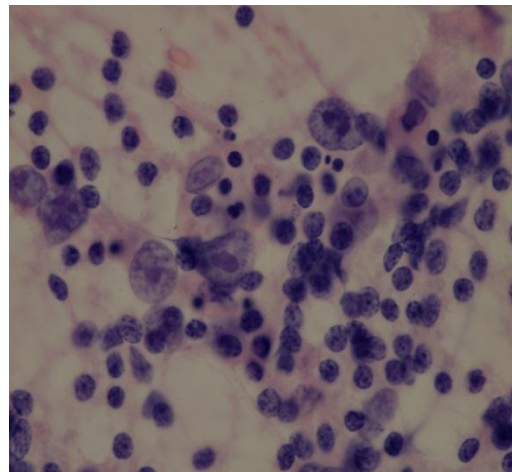


Figura 36. Linfoma de células pequeñas predominantes con ocasional célula grande, RS. Polimorfo. LHCM. (H/E mayor aumento).

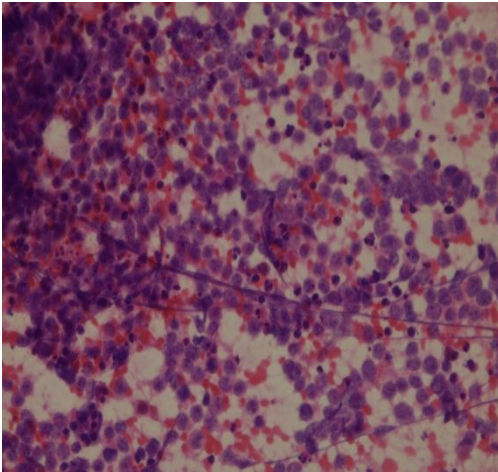


Figura 37. Linfoma de células grandes predominantes LDCGB. (H/E mediano aumento).

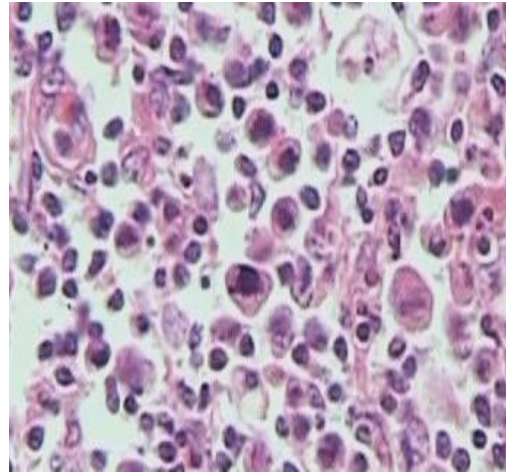


Figura 38. Linfoma de células grandes predominantes LCGB (H/E mayor aumento aceite de inmersión).

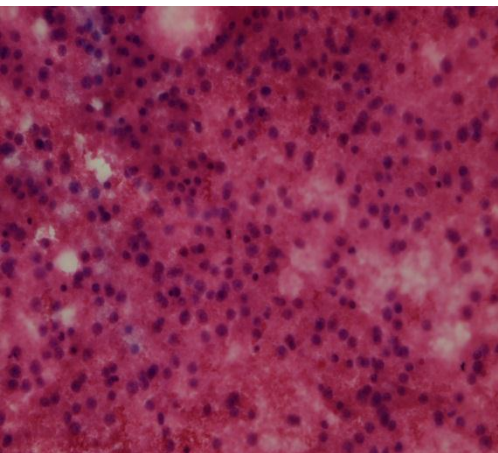


Figura 39. Patrón células grandes predominantes LCGB. (H/E mediano aumento).

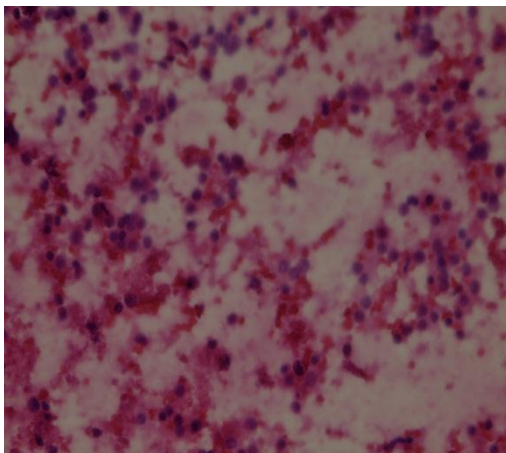


Figura 40. Patrón células grandes predominantes LCGB. (H/E mediano aumento).

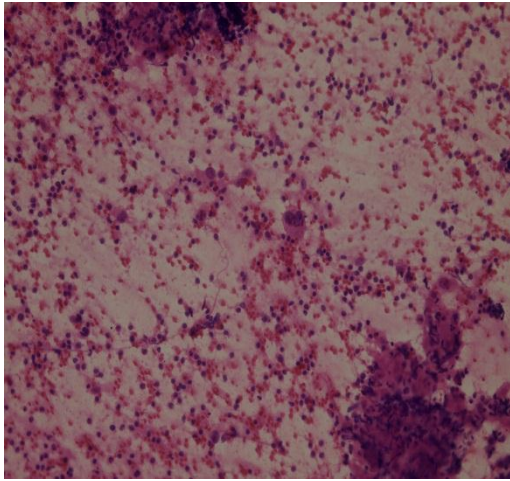


Figura 41. Patrón células pequeñas predominantes, ocasionales grandes RS. (H/E mediano aumento).

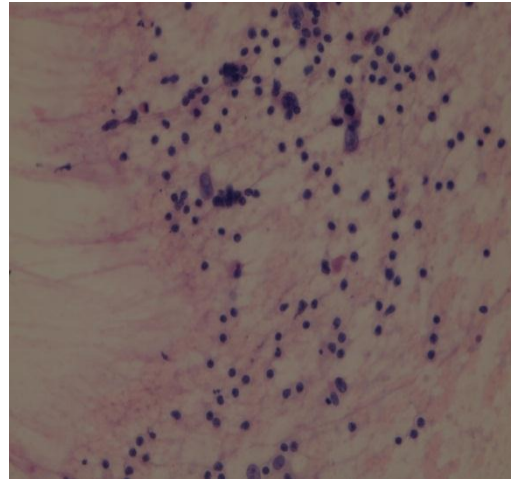


Figura 42. Patrón células pequeñas predominantes, ocasionales grandes RS. (H/E mediano aumento).

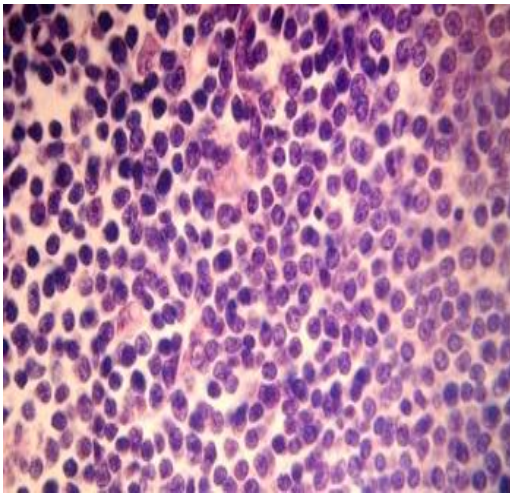


Figura 43. Células pequeñas a medianas monocitoides. MALT parotídeo (H/E mayor aumento).

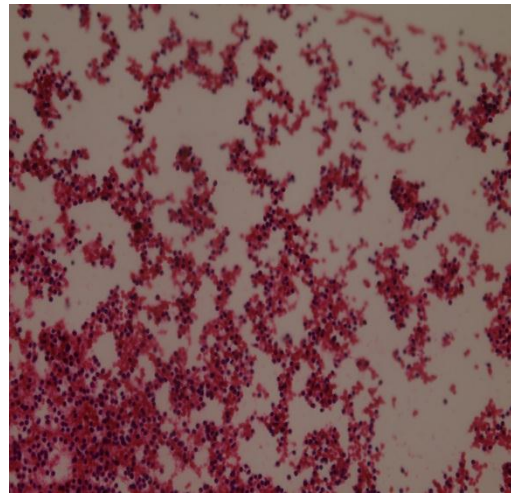


Figura 44. Patrón de células pequeñas predominantes ocasionales grandes. LLP-LLC. (H/E menor aumento).

Los siete casos previamente identificados como linfomas (Tabla 6) fueron confirmados en la reevaluación al aplicar la MDII con el patrón de reconocimiento citomorfológico y sus respectivos diagnósticos diferenciales.

Tabla 6. Modificación diagnóstica con la aplicación de la MDII en casos positivos de linfoma previos.

| Diagnóstico citológico previo de linfomas | Metodología diagnóstica | | Diagnóstico histológico |
|---|---|------------------------------------|--------------------------------------|
| | Patrón de reconocimiento Fig.48-54 | Diagnóstico diferencial | |
| LNH de células pequeñas | 93-2003. De células pequeñas predominantes con ocasionales células grandes, no polimorfo | <u>LLC-LLP</u> ; LCM, LFG1 | Linfoma linfocítico pequeño-LLC |
| LNH de alto grado | 304-2003. De células pequeñas predominantes, mixto, polimorfo, no células HRS | LTP, LAIT, L-LTA, LZMN | Linfoma inclasificable de alto grado |
| LNH de alto grado | 55-2004. De células grandes predominantes | LDCGB,LFG3b <u>LACG</u> , LHDL, | LACG, CD30+ |
| LH | 201-2005. De células pequeñas predominantes, con ocasionales células grandes HRS, polimorfo | LHEN; <u>LHCM</u> ; | LHCM |
| LH | 142-2006. De células pequeñas predominantes, con ocasionales células grandes HRS, polimorfo | <u>LHEN</u> ; LHCM; | LHEN |
| LNH de células pequeñas, de bajo grado | 222-2006. De células pequeñas predominantes con ocasionales células grandes, no polimorfo. | LLC/LLP; <u>LCM</u> , LFG1 | LCM |
| LNH de bajo grado | 005-2007. De células pequeñas predominantes, mixto, dimórfico | <u>LFG1-2</u> | Linfoma folicular G2 |

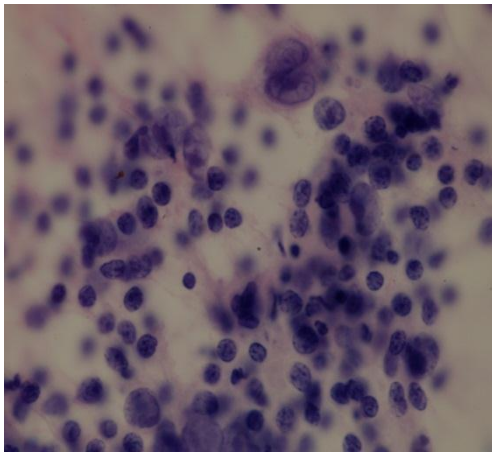


Figura 45. Linfoma de células pequeñas predominantes, ocasional célula grande RS polimorfo. LHEN. (H/E mayor aumento).

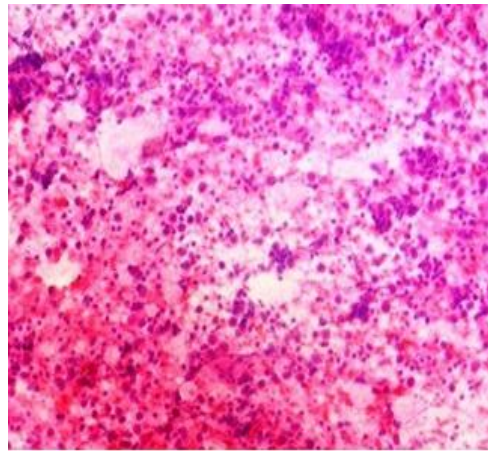


Figura 46. De células pequeñas predominantes, mixto, dimórfico. LFG1-2. (H/E mediano aumento).

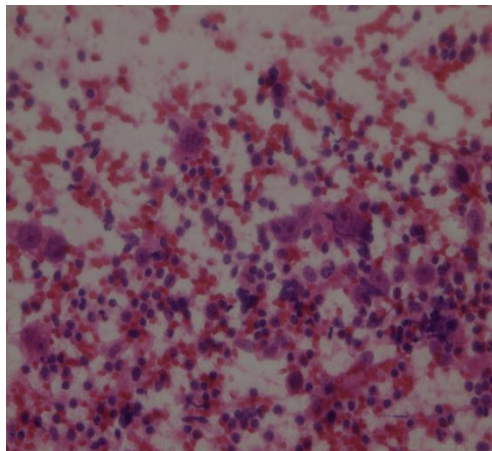


Figura 47. Linfoma de células pequeñas predominantes, ocasional célula grande RS, polimorfo LHCM. (H/E mediano aumento).

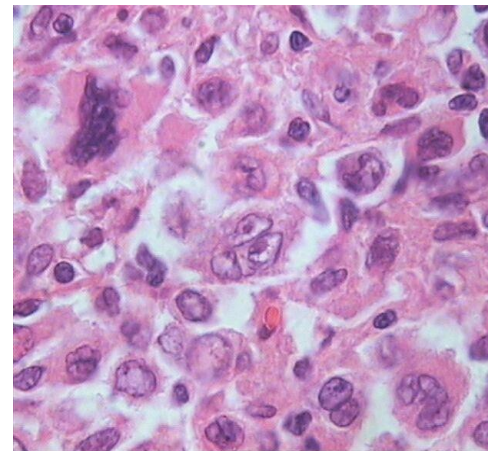


Figura 48. Linfoma de células grandes predominantes LACG. (H/E mayor aumento aceite de inmersión).

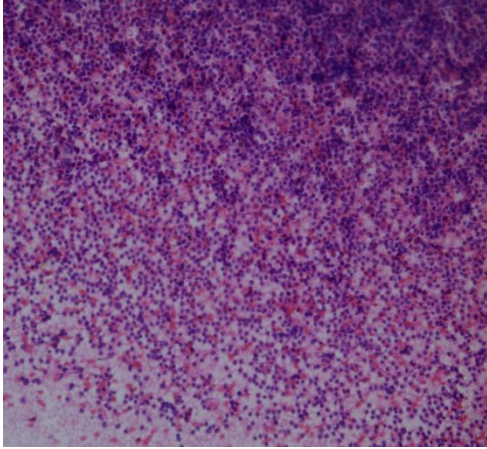


Figura 49. De células pequeñas predominante con ocasionales células grandes no polimorfo. LLC-LLP. (H/E menor aumento).

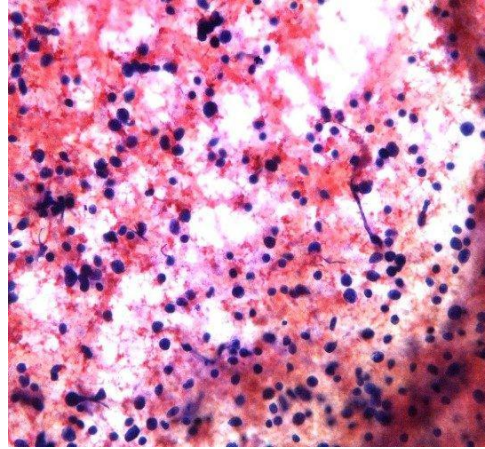


Figura 50. De células pequeñas predominantes mixto polimorfo. Linfoma inclasificable. (H/E mediano aumento).

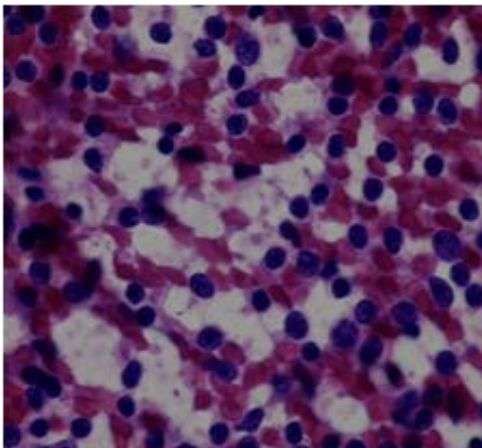


Figura 51. De células pequeñas con ocasional grande no polimorfo. LCM. (H/E mayor aumento).

Los dos casos con sospecha clínica de linfoma, sin tumor primario conocido (Tabla 7) fueron diagnosticados como linfoma, previo y posterior a la aplicación de la metodología, aunque la posibilidad de metástasis no fue del todo excluida y se planteó como DD. Uno de ellos se presentó como masa única voluminosa axilar, las células grandes mostraban discohesión, pleomorfismo, gran nucléolo y apariencia ocasional plasmocitoide, resultó histológicamente una metástasis de melanoma. El otro caso con información clínica de síndrome adénico, con adenopatías cervicales, histológicamente se correspondió con un carcinoma de células intermedias con probable tumor primario de pulmón, corroborado además por estudios imagenológicos.

Tabla 7. Linfoma versus Metástasis. Aplicación de la MDII.

| Aplicación de la MDII | | |
|--|---|--|
| Diag. Citológico con la aplicación de la MDII | Diag. Diferencial | Diag. histológico |
| 192-2001. Patrón células pequeñas a medianas, con ocasional grande, no polimorfo | LNH del manto, LBurkitt Metástasis de carcinoma poco diferenciado de células pequeñas. | Metástasis de carcinoma de células pequeñas. |
| 83-2007. Patrón célula grande predominante | LACG, LDCGB Metástasis de carcinoma anaplásico, melanoma. | Metástasis de melanoma amelanótico. |

Dos casos valorados en la revaluación como linfomas, uno de células medianas no polimorfo y otro de células grandes predominantes resultaron metástasis histológicamente, en estos casos es imprescindible el estudio inmunocitoquímico, siendo considerados como falsos positivos de linfoma,

aunque fueron incluidos como verdaderos positivos en los cálculos de sensibilidad general para detectar neoplasias malignas, linfoides o no. (Figuras 55 y 56).

Metástasis.

Todos los extendidos citológicos fueron inicialmente identificados como metastásicos, 90 de ellos tenían tumor primario identificado y ocho sin tumor primario conocido. Todos fueron revaluados como tumores de células no linforreticulares, metastásicos. El diagnóstico citológico previo, la revaluación con la aplicación de la metodología y el resultado del estudio histológico, en aquellos en que se encontraba realizado resultaron coincidentes, sin gran dificultad diagnóstica.

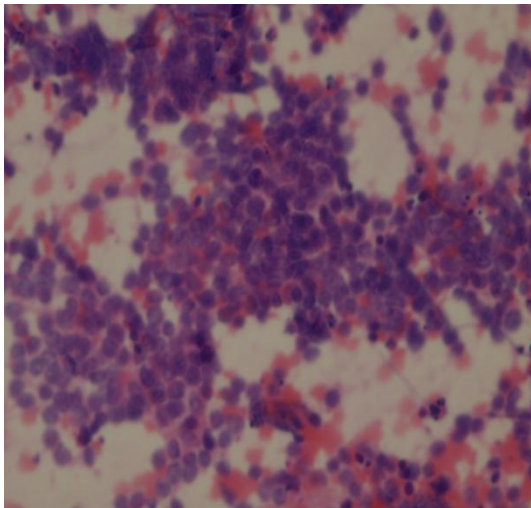


Figura 52. Patrón de células grandes predominantes (Falso Positivo de Linfoma, metástasis probable origen primario pulmonar). (H/E mayor aumento).

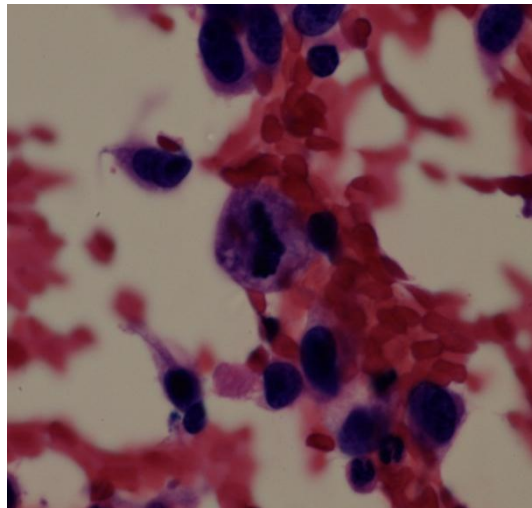


Figura 53. Patrón de células grandes predominantes (Falso Positivo de Linfoma, metástasis de melanoma amelanótico. (H/E mayor aumento aceite de inmersión).

4.4. Análisis de casos revaluados con la MDII. Correlación citohistológica.

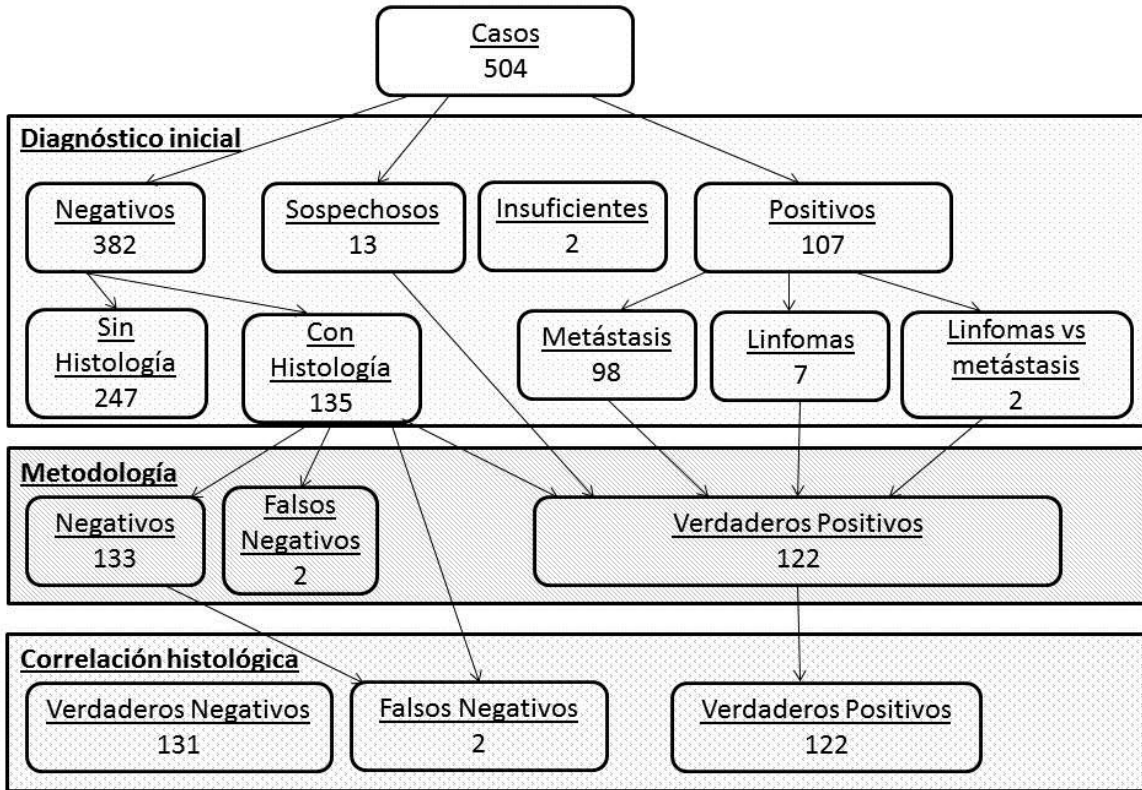


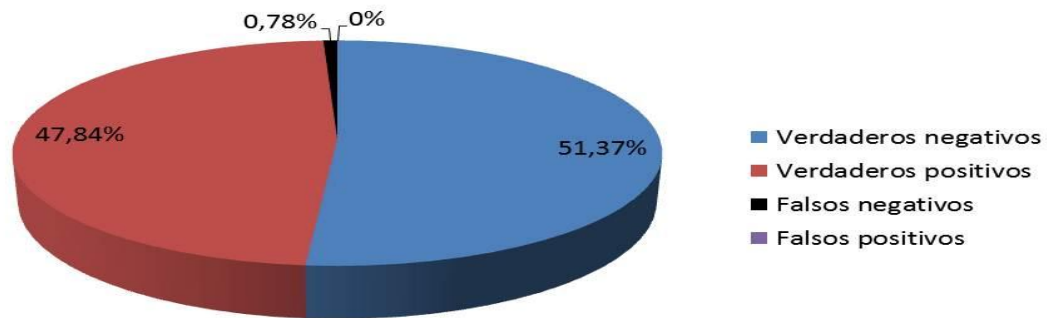
Figura 54: Diagrama de flujo. Fuente base de datos del departamento de Anatomía Patológica casos revisados y revaluados. (Anexo 4. Tabla 14)

En los casos verdaderos positivos fueron incluidas 98 metástasis por estudio histológico o imagenológico del tumor primario.

Los extendidos citológicos sin estudio histológico de 247 casos se corresponden con pacientes que se les repitió la BAAF con diagnóstico según MDII con patrón de reconocimiento benigno y evolución satisfactoria; pacientes que evolucionaron satisfactoriamente con desaparición de la linfadenopatía y/o síntomas, así como, pacientes que tuvieron seguimiento evolutivo en consulta, con linfadenopatía

pequeña, persistente, sin aparición de síntomas o nuevas linfadenopatías.

Correlación citohistológica de 255 casos examinados con la MDII



Sensibilidad y Especificidad general: incluye diagnósticos citológicos negativos y positivos (de linfomas y metástasis).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{(VP + FN)} \times 100 \quad \text{Sensibilidad} = \frac{122}{(122 + 2)} \times 100$$

$$\text{Sensibilidad} = 98.38\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{(FP + VN)} \times 100 \quad \text{Especificidad} = \frac{131}{(0 + 131)} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = 100\%$$

$$\text{VPN} = \frac{VN}{FN + VN} \times 100 \quad \text{VPN} = \frac{131}{2 + 131} \times 100 = 98.5\%$$

$$\text{VPP} = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 \quad \text{VPP} = \frac{122}{122 + 0} \times 100 = 100\%$$

Sensibilidad y Especificidad con respecto a linfomas.

$$\text{Sensibilidad: } \frac{VPL}{(VPL + FN)} \times 100 \quad \text{Sensibilidad} = \frac{22}{(22 + 2)} \times 100 = 91.66\% \quad \text{Especificidad} =$$

$$\frac{VN}{(FPL + VN)} \times 100 \quad \text{Especificidad} = \frac{131}{2 + 131} \times 100 = 98.5\%$$

VPL (Verdadero positivo de linfoma). FPL (Falso positivo de linfoma. Dos resultaron metástasis). FN (Falso negativo. Diagnosticado como linfoma por histología y como negativo por BAAF)

$$VPN = \frac{VN}{FN+VN} \quad VPN = \frac{133}{2+133} \times 100 = 98\%$$

$$VPP = \frac{VP}{VP+FP} \quad VPP = \frac{30}{30+2} \times 100 = 93\%$$

Validación de la eficiencia en la aplicación de la metodología por prueba estadística de Chi cuadrado. Resultados.

Tabla 8. Correlación histopatología-metodología

| RESULTADOS | HISTOLOGÍA | METODOLOGÍA |
|------------|------------|-------------|
| NEGATIVOS | 131 | 133 |
| POSITIVOS | 122 | 122 |

$X^2=0.007$ $p=0.9320$ $p > 0.05$ (n. s.)

Tabla 9. En resultados negativos previos

| RESULTADOS | HISTOLOGÍA | METODOLOGÍA |
|------------|------------|-------------|
| NCN | 131 | 133 |
| MALIGNO | 4 | 2 |

$X^2=0.682$ $p=0.4090$ $p > 0.05$ (n. s.)

Tabla 10. En resultados malignos previos

| RESULTADOS | HISTOLOGÍA | METODOLOGÍA |
|-------------------|-------------------|--------------------|
| LINFOMA | 20 | 22 |
| METÁSTASIS | 100* | 98 * |

* 90 identificado el tumor primario por histología o imagenología.

$X^2=0.317$

$p=0.5731$

$p > 0.05$ (n. s.)

Tabla 11. En los tres tipos de resultados, diferenciándose linfomas de metástasis.

| RESULTADOS | HISTOLOGÍA | METODOLOGÍA |
|-------------------|-------------------|--------------------|
| NEGATIVOS | 131 | 133 |
| LINFOMAS | 24 | 24 |
| METÁSTASIS | 10 | 8 |

$X^2=0.237$

$p=0.8881$

$p > 0.05$ (n. s.)

Los resultados no significativos ($p>0.05$) al aplicar la prueba de homogeneidad de Chi Cuadrado correspondiente siguiendo la distribución de X^2 , demuestran que la reevaluación se comporta en forma homogénea a la mostrada en el estudio histológico al tener en cuenta diagnósticos negativos, positivos de linfoma y metástasis, lo que se demuestra por la elevada correlación citohistológica encontrada en todos los tipos de diagnóstico.

4.5.Discusión.

En las linfadenopatías benignas se logró desagregar cada patrón y se

especificaron las enfermedades asociadas a cada uno de ellos ofreciendo una mejor orientación para el manejo clínico del paciente según algoritmos planteados. La correlación citohistológica en los casos revaluados con la MDII con diagnóstico citológico inicial benigno fue elevada 98.5%. Los cuatro aspirados previamente diagnosticados como hiperplasia linfoide atípica fueron interpretados con uno de los patrones de reconocimiento definidos en la investigación, lo que unido a los datos clínicos contribuyó a descartar una enfermedad maligna.

Uno de ellos interpretado como predominantemente granulomatoso mostraba colección de histiocitos epitelioides, necrosis y linfocitos, sin evidencia de células gigantes, ni atipia y resultaron histológicamente una linfadenitis granulomatosa con necrosis. En otro con patrón predominantemente folicular se evidenciaba una población polimorfa de células pequeñas y grandes tipo centroblastos, con ocasional cuerpo macrofágico tingible, difícil de diferenciar de un linfoma folicular, resultó histológicamente hiperplasia folicular con centros germinales transformados. Dos casos ofrecieron gran dificultad diagnóstica simulando uno, por la presencia de inmunoblastos atípicos tipo HRS, a linfomas de células pequeñas con ocasional célula grande HRS y el otro con células grandes atípicas, pleomórficas y necrosis a linfoma de células grandes. Histológicamente no se correspondieron con linfoma.

Al aspirar un ganglio linfático grande o en la fase de linfadenopatía generalizada se consideran signos de alerta para evitar diagnósticos falsos negativos, los siguientes; obtener en los aspirados: pocas células linfoides no excluir LNH con

esclerosis o LH; solo células linfoides pequeñas y corresponderse con LNH de células pequeñas centrofoliculares, o linfocítico pequeño, LH predominio linfocítico nodular o Linfoma B rico en células T; muchas células linfoides grandes, pero pocos cuerpos macrofágicos tingibles y resultar LNH de células grandes, o evidenciarse necrosis extensa y ser un LH, Linfomas T periféricos, Linfoma de Burkitt ^{46, 35,3754, 55} . Los extendidos constituidos predominantemente por células pequeñas son causas frecuentes de falsos negativos ^{1,8, 35-37,218, 219} .

Considerar los signos de alerta morfológicos en casos clínicamente sospechosos de linfoma, junto a características citomorfológicas diferenciales entre hiperplasia y linfoma folicular de bajo grado, ya expuestas, evitará errores diagnósticos por BAAF, aunque siempre ante sospecha clínica a pesar de diagnóstico benigno, es mandatorio realizar biopsia tisular ^{5, 42, 73}.(Anexo 3). Precisamente, los dos errores diagnósticos (FN) que fueron planteados en los 135 (1.48%) casos benignos en los resultados de la MDII se correspondieron con dos de las advertencias señaladas. En Brasil 2006, un estudio de BAAF de ganglios superficiales reporta diagnósticos FN en 1.88% algo superior a los de la MDII.

Las enfermedades benignas causantes de linfadenopatías dependen sobre todo de la distribución epidemiológica regional, de las condiciones higiénico-sanitarias y socioeconómicas, en países en vías de desarrollo algunos autores reportan altas cifras de diagnósticos falsos negativos con empleo de H/ E o Giemsa ²⁰⁶. En la MDII se utilizó H/E y Papanicolaou, con mejores resultados diagnósticos.

Hirachand S y otros, 2009 en Nepal, clasifican las citologías como hiperplasia reactiva, linfadenitis tuberculosa, linfadenitis granulomatosa y linfadenitis supurativa, la correlación citohistológica mayor fue la de linfadenitis tuberculosa 92.85%. Haque MA reporta como más frecuente diagnóstico por BAAF el de linfadenitis granulomatosa 40,35%, sin embargo el diagnóstico histológico duplica la cifra. Otros diagnósticos citológicos incluyen hiperplasia reactiva, linfadenitis tuberculosa y linfadenitis aguda y crónica no específica. Thomas JO y otros tienen sensibilidad de 75% y especificidad de 100% para tuberculosis ⁸⁵. En China, sin embargo logran determinar tipo específico de inflamación en 42.7 % de casos, el resto lo diagnostican como hiperplasia reactiva no específica ²⁰⁷. En India reportan valores de precisión diagnóstica de 69% para linfadenitis granulomatosa, 75% para linfadenitis supurativa y 95% para cambios reactivos ²⁰⁸. Según Adesuwa Olu-Eddo, 2006 ²⁰⁹, el diagnóstico de linfadenitis granulomatosa por tuberculosis constituye la mayor casuística dentro de los diagnósticos benignos en la infancia, el resto lo diagnostican como cambios reactivos no específicos, aunque el porcentaje de linfomas pediátricos es elevado, 32%.

En la MDII la correlación citohistológica fue superior según patrones de reconocimiento: folicular, paracortical y granulomatoso con valores de 98.5%, 97.2% y 100% respectivamente. Se plantea DD con las enfermedades más frecuentemente asociadas a cada uno de ellos, y se relacionan características clínicas de las mismas, facilitando la integración diagnóstica al patólogo.

Pocos autores realizan sus análisis estadísticos de linfomas, sin inmunofenotipaje basados en las clasificaciones 2001 y 2008 de la OMS a casos sospechosos y positivos de LNH, en reportes de Zeppa y otros, en 2010 analizan los resultados del DD obtenidos con ambos métodos, citomorfología (Cm) y CF, obteniendo valores superiores a los de la MDII con 94.9% y 99.4% de sensibilidad y especificidad, respectivamente y una correlación con el subtipo histológico de 95.7%^{30, 153}. Cuando han incluido hiperplasia reactiva benigna, LNH de novo y recurrentes, los valores de precisión y seguridad diagnóstica fueron: sensibilidad 93%; especificidad, 100%; VPP 100% y VPN, 91%, empleando Cm/CF, a pesar de utilizar CF el análisis estadístico revelado no muestra diferencias significativas con el de la MDII (VPN 98.5% y VPP 100%)¹⁵³.

Bangerter, 2007 y otros reportan valores de sensibilidad de 96.4% y especificidad de 85% con Cm y CF, sin embargo los resultados de sensibilidad mediante CF únicamente, son muy bajos⁹. Han sido reportados también resultados más exitosos con CF, (8% más que con Cm en LNH), aunque señalan las limitaciones de la CF cuando la muestra es inadecuada, concluyendo que la CF asociada a la morfología aumenta el potencial diagnóstico y la subclasificación de LNH (Demurtas A, 2010)¹⁵⁵. La gradación citomorfológica de la BAAF de LNH en bajo, intermedio y alto grado basada en tamaño celular solamente, fue correlacionada con grado histológico según Sistema Internacional de la Formulación de Trabajo, un diagnóstico preciso de LNH fue posible en 70.5% de 95 casos analizados y la correlación citohistológica de los grados fue posible en 68%. Los LNH de bajo

grado citológico mostraron mayor concordancia 93.3% con respecto al grado histológico, que los de intermedio y alto grado 61,4% y 64.55% respectivamente, (Mathur S; 2007) ²¹² consideran esta gradación como una herramienta morfológica para diagnosticar y gradar LNH en un número significativo de casos, útil para emplear en países en vías de desarrollo como India. La MDII, no establece gradación citológica de los linfomas, algunos centros nacionales sí.

En un centro de nivel secundario de atención, como en el que se realiza esta investigación, la complejidad del diagnóstico de los linfomas en región de cabeza y cuello fue demostrada; los linfomas constituyeron la segunda causa de malignidad precedida por los carcinomas metastásicos, siendo la sensibilidad y el VPN de cáncer 5% inferior cuando los linfomas son incluidos, (el Hag IA, 2003) ²¹⁹. Otros autores, confirman el rol limitado de la BAAF aún con CF, en igual localización anatómica para el diagnóstico definitivo de linfoma de Hodgkin y la subclasificación de LNH (Tarantino DR, 1998) ²²⁰. Resultados de 217 casos con correlación citohistológica mostraron sensibilidad general incluyendo las metástasis de 93.5%, y especificidad de 98.7%, VPP de 99% y VPN de 91.5%, (Oyafuso MS, 1992) ²²¹. Carr S, Visvanathan V, Hossain T, 2010 alcanzan valores de sensibilidad y especificidad de 81% y 91%²²². Los valores de precisión diagnóstica logrados por la MDII son superiores.

Otros reportan valores de precisión diagnóstica que oscilan entre 80-100%, con una media de 86.8%, inferior a los resultados logrados con la MDII (Adesawa O-E.N, Patra DK, 2007) ^{223, 224}. En Nigeria, 2011 los valores de precisión diagnóstica

para las neoplasias linfoides con citomorfología resultaron algo superiores al 80%, muy inferior al de las metástasis, planteando LH y LNH, sin otros diagnósticos diferenciales; la sensibilidad y especificidad general fue de 79.6% y 95.9%²⁰⁶. En China Lo CP y otros, 2007²²⁵, en extendidos de ganglios cervicales obtienen sensibilidad y especificidad general de 91.7% y 98.9%, respectivamente; la MDII logra valores superiores de precisión diagnóstica a los anteriormente comentados. Los diagnósticos citológicos falsos negativos de la investigación (dos) coinciden con algunos de los planteados por Stewart CJ, 1998, Linfoma Hodgkin y Linfoma Folicular²²⁶. Se coincide en la investigación con los criterios de varios autores respecto a casos dudosos o indeterminados a los que se debe exigir biopsia quirúrgica convencional para estudios histopatológicos con técnicas auxiliares. En ellos se puede valorar la arquitectura y extensión del proceso. Para determinar probable agente infeccioso, técnicas histoquímicas convencionales y FISH también son útiles. Departamentos que poseen técnicas para inmunofenotipaje recomiendan un panel básico de CF que incluye, CD45, CD10, CD19, CD20, CD3, CD4 y CD8, con empleo simultáneo de anticuerpos flurosceinados; otros marcadores diferenciales pueden ser necesarios para la subclasificación, CD79a, CD45Ro, CD15 y CD30⁶². La monoclonalidad puede determinarse en aspirados citológicos aplicando IC o CF. La IC realizada directamente sobre células preteñidas, también muestra resultados confiables^{3, 9, 10, 62, 183}. En casos con mayor problemática diagnóstica para emitir un juicio certero es posible y necesario realizar análisis de reordenamiento genético (SB; PCR; FISH, HIS)^{57, 58, 227-232}

aplicados a la BAAF. Estos son muy útiles sobre todo para el reordenamiento de genes de IgH y BCL2 para casos diferenciales con linfoma folicular, así como la t (11,14) para diferenciar con el linfoma de células del manto (LCM)^{55-58, 65,67}.

Teniendo muy en cuenta el sitio comprometido y los tipos específicos de linfomas presentes con localización profunda nodal, extranodal o cavitarios, es muy útil la aplicación de la BAAF percutánea guiada por ultrasonido como proceder menos invasivo que las intervenciones quirúrgicas^{18, 21, 25,233-237}, es factible aplicar la MDII en estos casos.

4.6. Conclusiones parciales

La MDII aplicada permitió mejorar los resultados diagnósticos emitidos en los estudios citológicos previos alcanzando valores elevados de sensibilidad (98,38%) y especificidad general (100%); con resultados superiores comparados con la mayoría de los reportes bibliográficos revisados, además fueron planteados diagnósticos diferenciales más restringidos y precisos, sugiriendo menor empleo de inmunorreactivos para la subclasificación de los linfomas con IC, sobre todo a casos con linfadenopatía o tumores linfoides con localización profunda.

CAPÍTULO 5. VALIDACIÓN DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO

INTERPRETATIVO DE LA BAAF

Para validar la MDII diseñada, fue necesario que otros observadores con experiencia en la citopatología linfoide pudieran comprobar la factibilidad de su aplicación, la reproducibilidad de la misma, la modificación en la interpretación diagnóstica referente a la metodología convencional usada en el país, al identificar el patrón de reconocimiento citopatológico y lograr un diagnóstico diferencial más conciso según el algoritmo citomorfológico propuesto con inclusión de las entidades de la clasificación de la OMS 2008 y con la integración diferencial de las características clínicas.

Objetivo: Comprobar la utilidad de la MDII con relación a la metodología convencional empleada en instituciones nacionales de salud.

5.1. Método

Se realiza un estudio retrospectivo observacional de casos con diagnóstico histopatológico de linfomas, durante 2010-2012.

Organización secuencial del proceso:

Obtención de la información: Se seleccionó el personal capacitado para desarrollar diferentes tareas no vinculados con el juicio diagnóstico.

Revisión de la fuente documental: archivo de solicitudes de diagnósticos por BAAF con diagnóstico citológico sospechoso o positivo de neoplasias linfoides. Se revisó en el archivo de inmunohistoquímica (IHQ) las biopsias de tejido linfoide de los casos previamente seleccionados, de estos casos se extrajeron además las boletas de estudios histopatológicos. La actividad fue realizada por las secretarias

de los departamentos seleccionados y tecnólogos en Citohistopatología realizaron la búsqueda documental. De los informes de resultados se recogieron la identificación del paciente, su edad, año y número de inscripción. Se realizó una revisión exhaustiva de las solicitudes de la BAAF y de biopsias con la IHQ de los casos. Se revisaron además los datos clínicos contenidos en dichos informes de solicitud de estudios.

Revisión del archivo de láminas de BAAF: para la selección de las láminas de los aspirados linfoides. Los tecnólogos en Citohistopatología realizaron la selección.

Relación cito-histopatológica: La secretaria identifica los casos con realización de BAAF y biopsia histológica. Entrega a los patólogos seleccionados los estudios para la comparación de los resultados.

Universo y muestra: Constituido por 32 casos, los cuales se subdividieron en lesiones SCN y PCN, es decir casos de mayor complejidad diagnóstica que acuden a estos centros.

Selección y preparación del personal: Se selecciona citopatólogos de centros de nivel terciario con un tiempo medio de experiencia de diez años, además de su dedicación a esta esfera en sus instituciones, todas de alto impacto a nivel nacional. Se realizó la preparación del personal a través de un entrenamiento de la autora referente a los patrones de reconocimiento y la explicación de la MDII con los algoritmos diagnósticos empleados, los cuales incluían los DD sustentados en la clasificación de la OMS del 2008, y la interpretación integral del microambiente celular tumoral neoplásico y reactivo:

Participaron especialistas con alta calificación en la temática:

- Jefa de la sección de Citopatología de la Sociedad Cubana de Anatomía Patológica y miembro de la Sociedad Latinoamericana de Citopatología.
- Jefa de la sección de Citopatología del CENRAP.
- Jefe de la sección de Hematopatología del CENRAP.
- Jefa del Departamento del Instituto Nacional de Hematología.

Los extendidos citológicos inicialmente diagnosticados en hospitales nacionales fueron reexaminados sin información diagnóstica previa.

Revisión por los patólogos: Los patólogos revisan y reevalúan las láminas citológicas de los aspirados linfoides, aplicando la MDII. Los resultados fueron compilados en un documento anexo. (Anexo 5. Tabla 15).

Acciones del investigador: Comparó los resultados iniciales de los estudios citológicos con los diagnósticos de los citopatólogos seleccionados aplicando la MDII y estos con los diagnósticos histopatológicos con IHQ emitidos como diagnósticos finales en centros de tercer nivel de atención de salud.

5.2. Estadística aplicada:

Aplicando técnicas de la estadística descriptiva se confeccionaron tablas en las que se expresan los valores de los atributos de las variables en frecuencias absolutas y porcentajes.

De la estadística inferencial se empleó la prueba de homogeneidad de Chi Cuadrado, aceptando un nivel de significación del 95 % ($p < 0,05$), de ahí que se considerarán los resultados según valor asociado de p en:

No significativos ($p > 0.05$)

Significativos ($p < 0.05$)

Muy significativos ($p < 0.01$)

5.3. Resultados:

Los resultados diagnósticos citológicos aplicando la MDII, teniendo en cuenta patrón de reconocimiento y los DD emitidos en los 32 casos revaluados fueron comparados con el resultado del diagnóstico histopatológico con IHQ, mostraron coincidencia entre una de las entidades planteadas en el DD de la MDII en el 100% de los casos.

Los resultados según valor de $p < 0.01$ muestran diferencias muy significativas entre los diagnósticos obtenidos mediante la aplicación de la metodología convencional y los de la MDII, demostraron la mayor eficiencia con la aplicación de la MDII.

Los casos discrepantes en la metodología convencional correspondieron a un caso con diagnóstico de LH sin correlación citohistológica resultó un linfoma de células grandes B rico en células T en la histopatología, este diagnóstico sí se tuvo en cuenta en el DD del patrón: células pequeñas inflamatorias con ocasional célula grande al aplicar la MDII. Otro mostró discrepancia entre el tamaño celular predominante, con diagnóstico inicial de linfoma de células grandes, histológicamente linfoma folicular grado 2 y patrón mixto con la MDII. El tercer caso mostró discrepancia en los grados, grado intermedio en el diagnóstico inicial y alto grado en la histología. El resto de los casos en la metodología convencional fueron sugestivos o sospechosos de linfomas de células grandes o pequeñas sin

otra aclaración morfológica adicional y en uno de ellos el diagnóstico inicial no fue concluyente de linfoma (probable origen linfoide). (Tabla 12).

Tabla 12. Diagnósticos citológicos convencionales y con la MDII. Concordancia citohistológica.

| Diagnóstico citológico | Positivo coincidente | Sospechoso, discrepante, dudoso |
|-------------------------------|-----------------------------|--|
| Convencional (32) | 25* | 7 |
| Metodología (32) | 32** | 0 |

* diagnóstico en general, con poca especificación

** la identificación del patrón de reconocimiento morfológico conduce a diagnóstico diferencial más preciso y eficiente

$$X^2=7.86 \quad p=0.05 \times 10^{-3} \quad p < 0.01$$

La restricción del diagnóstico diferencial es evidente, el 53.1% de los casos mostró sólo dos posibilidades diagnósticas (Tabla 13), resultando solo un caso con 4 DD, lo que representó el 3.0% de los diagnósticos realizados con la MDII.

Tabla 13. Relación del DD con el empleo de la MDII.

| Número de DD | # casos con 1-4 DD | % | % ACUM. |
|---------------------|---------------------------|----------|----------------|
| 1 | 2 | 6.1 | 6.1 |
| 2 | 17 | 54.5 | 53.1 |
| 3 | 12 | 36.4 | 97.0 |
| 4 | 1 | 3.0 | 100.0 |

5.4. Comentarios y Discusión de la MDII: En el 2001, la autora de la investigación confecciona un material de apoyo para la docencia de citotecnólogos, presentado para un Premio Anual de Salud. En el 2005, después de consultar con profesores de gran experiencia en citopatología del Hospital de postgrado “Hermanos Ameijeiras”, se recomendó valorar factibilidad de aplicar y evaluar resultados tomando como fuente láminas y documentos de archivo del departamento de Anatomía Patológica de BAAF del hospital Mártires del 9 de Abril. Posteriormente se reevalúan los extendidos aplicando los principios básicos de la MDII, se incorporan otras modificaciones morfológicas que conducen a reducir el espectro de diagnóstico diferencial de las entidades reflejadas en ambas clasificaciones histológicas de la OMS emitidas durante un intervalo de 15 años. Estos comentarios sustentan un trabajo sostenido que con los actuales resultados se consolidan, como fuente documental para la docencia y la práctica asistencial. La metodología de la investigación es fundamentalmente cualitativa, aunque al comparar datos antes y después de evaluar resultados es también cuantitativa.

Realizar un estudio citomorfológico detallado e integral de todos los elementos celulares presentes ya sea de células linfoides proliferantes, de células reactivas o inflamatorias no linfoides, y su distribución relativa, en el microambiente local refleja la interacción recíproca entre células linfoides neoplásicas con diferente capacidad proliferativa, diferenciativa e inmunogénica con células participantes en respuestas inmunes innata o adquirida y respuesta inflamatoria asociada al tumor, el rol de ambos componentes celulares en el desarrollo de los diversos tipos

tumorales conforman patrones con distinto grado de polimorfismo, apenas presente en los tumores muy agresivos con alto índice de proliferación y crecimiento, hasta muy manifiesto en otros donde la interacción local: inflamación, respuesta inmune y células tumorales son predominantes. Se concibe al microambiente celular local intratumoral como la consecuencia morfológica de la disfunción de sus mecanismos regulatorios en la proliferación y diferenciación linfoides por aberraciones genéticas, agentes infecciosos transformantes o disfunción inmune.

Utilizando tinciones convencionales con Hematoxilina y Eosina, Papanicolaou y/o Giemsa, y haciendo un estudio detallado de los extendidos linfoides pueden identificarse patrones de reconocimiento alternativos, diferentes, más integradores de características patológicas, (morfológicas y clínicas diferenciales) presentes tanto en enfermedades benignas, habituales o no, como en las neoplasias linfoides con localización ganglionar predominante. La modificación de los patrones de reconocimiento citomorfológicos habituales, conduce a un diagnóstico diferencial que incluye a las entidades definidas por la clasificación de la OMS 2008, cada una de las cuales con aspectos clínicos diferenciales inherentes, de manera que se pueda establecer un diagnóstico diferencial aún más restringido con mayor aproximación al diagnóstico definitivo que sí requiere de estudios inmunofenotípicos: inmunocitoquímica, inmunohistoquímica o citometría de flujo.

El empleo selectivo de inmunomarcadores según sospecha diagnóstica diferencial obtenida con la MDII, es sugerido en un algoritmo integrador para utilizar menor número, uno o dos, reactivos adicionales a CD20, para el diagnóstico definitivo,

aplicable a extendidos citológicos y/o a muestras histológicas. En casos morfológicamente clásicos y en el contexto clínico apropiado, edad, sitio de localización, presentación clínica, además de información serológica, imagenológica, compromiso de médula ósea lograr algunos diagnósticos citológicos exactos es posible antes de ser confirmado histológicamente.

La MDII, es factible de aplicar en departamentos con escasos reactivos para inmunofenotipaje en el país, y en otros en vías de desarrollo con limitados recursos, muy útil para presentaciones clínicas extraganglionares o ganglionares profundas al evitar cirugías extensas y riesgosas y como complemento diagnóstico en casos complejos junto a la histopatología, actuando de manera sinérgica ambos métodos de estudio. La etiopatogenia diversa, aunque común en algunas entidades relacionadas biológicamente y la relación recíproca, respuesta inmune del huésped, respuesta inflamatoria y tumor invoca a la inmunoterapia y/o politerapia como vía eficaz para combatir estos tumores.

5.5. Conclusiones parciales

La investigación corrobora que la MDII aporta:

- diagnósticos más específicos y detallados de la morfología en correspondencia con entidades definidas por la clasificación de la OMS.
- DD morfológico más preciso según proporción celular relativa en el microambiente celular tumoral, reactivo o neoplásico, con mayor coincidencia con el subtipo histológico, aún sin empleo de la IHQ, por integrar características morfológicas y clínicas diferenciales.

CONCLUSIONES FINALES

- Los diagnósticos citológicos descriptivos y sin relación clínico patológica adecuada emitidos inicialmente en el Hospital General “Mártires del 9 de Abril” no permiten un diagnóstico preciso y dificultan el manejo clínico terapéutico de los pacientes.
- La MDII diseñada y empleada muestra utilidad diagnóstica en los extendidos de BAAF de ganglios linfáticos al definir nuevos patrones de reconocimiento citomorfológicos basados en la distribución celular porcentual e identificar el microambiente inflamatorio asociado a tumor, atipias y/o pleomorfismo, y los signos de actividad proliferativa que reducen el espectro del DD entre las neoplasias linfoides, lo que conduce a mayor precisión diagnóstica.
- La MDII establece relación vinculante con aspectos etiopatogénicos y fisiopatológicos utilizándolos como herramienta diagnóstica.
- La MDII aplicada permitió mejorar los resultados diagnósticos emitidos en los estudios citológicos alcanzando valores elevados de sensibilidad y especificidad con DD más restringidos y precisos, sugiriendo menor empleo de inmunorreactivos para la subclasificación de los linfomas con IC.
- La metodología fue sometida a validación con favorables resultados, factible de aplicar en todos los departamentos de Anatomía Patológica del país.

RECOMENDACIONES

- Insertar los algoritmos diagnósticos procedentes de la MDII como fuente para la docencia de pre y postgrado y la investigación en la especialidad de Anatomía Patológica como aporte de la patología cubana.
- Proponer la aplicación de la metodología diagnóstica interpretativa integradora, aportada por la investigación, a otros hospitales del país con recursos similares a la entidad donde se ejecutó.
- Emplear los criterios de la MDII para ajustar las indicaciones de la IC e IHQ para el diagnóstico de tumores linfoides en centros donde se emplee.
- Emplear la BAAF linfoide con la MDII como estudio preliminar para arribar a un DD más eficaz, o como complemento de la biopsia histopatológica para el diagnóstico conclusivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pambuccian SE, Bardales RH. Lymph Node Cytopathology, Essentials in Cytopathology. New York: Springer Science+Business Media; 2011.pp1
- 2- Flor R, Vons C. How and when should peripheral lymphadenopathy be biopsied? .J Chir (Paris). 2003; 140(5):291-4.
- 3- Sneige N, Dekmezian RH, Katz RL, Fanning TV, Lukeman JL, Ordoñez NF, et al. Morphological and immunocytochemical evaluation of 220 fine needle aspirates of malignant lymphoma and lymphoid hyperplasia. Acta Cytol 1990; 3:4311–322.
- 4- Ioachim HL, Medeiros LJ. Ioachim's lymph node pathology, 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- 5- Katz RL. Controversy in fine-needle aspiration of lymph nodes. A territorial imperative? Am J Clin Pathol 1997; 108(4 suppl 1):S3–S5.
- 6- Rosai J. Lymph nodes. En: Surgical Pathology, Vol 2, capítulo 21. 10ma Ed. 2011.pp1772.
- 7- Hormoz E. Sixten Franze'n (1919–2008). Section Editor. Diagnostic Cytopathology. 2008; 36(11):832.
- 8- Stewart CJ, Duncan JA, Farquharson M, Richmond J. Fine needle aspiration cytology diagnosis of malignant lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. J Clin Pathol. 1998; 51(3):197-203.
- 9- Bangerter M, Brudler O, Heinrich B, Griesshamnuer M. Fine needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of non-

- Hodgkin's lymphoma based on the World Health Organization classification. *Acta Cytol.* 2007; 51(3):390-8.
- 10- Pinto AE, Cabeçadas J, Nóbrega SD, Mendonça E. Flow cytometric S-phase fraction as a complementary biological parameter for the cytological grading of non-Hodgkin's lymphoma. *Diagn Cytopathol.* 2003; 29(4):194-9.
- 11- Venkatraman L, Catherwood MA, Patterson A, Lioe TF, McCluggage WG, Anderson NH. Role of polymerase chain reaction and immunocytochemistry in the cytological assessment of lymphoid proliferations. *J Clin Pathol.* 2006; 59(11):1160-5.
- 12- Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd HW. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2010; 116(23):4916-25.
- 13- Muris JJ, Meijer CJ, Vos W, van Krieken JH, Jiwa NM, Ossenkoppele GJ, et al. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol.* 2006; 208(5):714-23.
- 14- Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie J, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(17):5494-502.
- 15- Jaffe ES. The 2008 WHO Classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology.* 2009; 523-531

- 16- Shimoyama Y, Asano N, Kojima M, Morishima S, Yamamoto K, Oyama T, Kinoshita T and Nakamura S. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: Diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. Review Article.-Pathology International 2009; 59: 835–843
- 17- Oschlies et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. Haematologica 2011, 96(2).
- 18- Campo E, Chott A , Kinney M C , Leoncini L , Meijer C J L M, Papadimitriou C S, et al. Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece Histopathology 2006; 48, 481–504.
- 19- Nedeljkov-Jancić R, Mihaljević B, Bogdanović A, Petrović M. Fine-needle aspiration cytology in Hodgkin's lymphoma. Vojnosanit Pregl. 2005; 62(3):195-200.
- 20- Senjug P, Ostović KT, Miletić Z, Lončarić CT, Stoos-Veić T, Gizdić B, Kaić G, Aralica G, Pejša V, Jaksić O. The accuracy of fine needle aspiration cytology and flow cytometry in evaluation of nodal and extranodal sites in patients with suspicion of lymphoma. Coll Antropol. 2010; 34(1):131-7.
- 21- Young NA, Al-Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. Cancer. 1999 Dec 25; 87(6):325-45.

- 22- Pasad RRA, Narasimhan R, Sankaran V, Veliath AJ. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of superficial lymphadenopathy: an analysis of 2,418 cases. *Diagn Cytopath* 1996; 15:382-386.
- 23- Zhang JR, Raza AS, GreavesTS, Cobb CJ. Fine-Needle Aspiration Diagnosis of Hodgkin Lymphoma Using Current WHO Classification: Re-Evaluation of Cases From 1999–2004 With New Proposals. *Diagn. Cytopathol* 2006;34:397–402.
- 24- Arabi H, Yousef N, Bandyopadhyay S, Feng J, Yoo G, Al-Abbadi MA Fine Needle Aspiration of Head and Neck Masses in the Operating Room: Accuracy and Potential Benefits. *Diagn. Cytopathol.* 2008;36:369–374.
- 25- Onofre, et al. FNA of Metastases of Unknown Primary Site. An algorithmic diagnostic approach utilizing cytomorphology and ancillary techniques. *Diagnostic Cytopathology* 2006;36(4 213):1-45
- 26- Cerilli LA, Wick MR. Metastatic malignancies of unknown origin: a histologic and cytologic approach to diagnosis. *Pathology Case Reviews.* July/August 2001; 6(4):137-145.
- 27- Dabbs D, Martin A Diagnostic Immunohistochemistry. Theranostic and genomic application. Chapter 5. Immunohistology of non Hodgkin Lymphoma. Third Edition. 2010. Philadelphia.pp156
- 26- Nasuti JF, Yu G, Boudousquie, Gupta P. Diagnostic value of lymph node fine needle aspiration cytology: an institutional experience of 387 cases observed over a 5-year period. *Cytopathol.* 2000; 11:18-31.

- 28- Lioe TF, Elliott H, Allen DC, Spence RAJ. The role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the investigation of superficial lymphadenopathy; uses and limitations of the technique. *Cytopathol.*1999; 10:291-297.
- 29- Dey P. Role of ancillary techniques in diagnosing and subclassifying non-Hodgkin's lymphomas on fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2006; 17:275–287.
- 30- Zeppa M.D. A critical Review of 307 cases with technical suggestion Fine Needle Cytology and Flow Citometry Immunophenotyping and Subclasification of Non Hodgkin Lymphoma Cancer.*Cancer Cytopathol* 2004;102:55–65.
- 31- Mathiot C, Decaudin D, Klijanienko J, Couturier J., Salomon A., Dumont J. Fine-Needle Aspiration Cytology Combined With Flow Cytometry Immunophenotyping Is a Rapid and Accurate Approach for the Evaluation of Suspicious Superficial Lymphoid Lesions. *Diagn. Cytopathol* 2006; 34:472–478.
- 32- Meda B A, Buss D H, Woodruff R D. et al. Diagnosis and sub classification of primary and recurrent lymphoma: the usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2000; 11(3)688–699.
- 33- Sigstad E, Dong H P, Davidson B, et al. The role of flow cytometric immunophenotyping in improving the diagnostic accuracy in referred fine-needle aspiration specimens. *Diagn Cytopathol.*2004; 31:159–163.
- 34- Caraway NP, Katz RL. Lymph Nodes. In: Koss (ed). *Koss's diagnostic cytology and its histopathologic bases*. Philadelphia, JB Lippincott 2006;1186-1228.

- 35- Young NA, Al Saleen T. Comprehensive Cytopathology Third edition Chapter 24. Lymph nodes Cytomorphology and Flow Cytometry .Elsevier Inc. 2008;671-711
- 36- De May R M. Aspirative cytology. Chapter 18. Lymph nodes cytology. In: DeMays Art Science of Cytopathology (CD-ROM).Copyright © 1999 by the American Society of Clinical Pathologists.
- 37- Massarelli G. Patofisiología del ganglio linfático: de la función a la morfología. Conferencia; 2009. Curso de linfomas Hosp. Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.
- 38- Kojima M, Nakamura S, Yamane Y, Tanaka H, Masawa N. Autoimmune disease-associated lymphadenopathy from dermatomyositis. A case report. Pathol Res Pract. 2003; 199(10):691-4.
- 39- Kardos TF, Kornstein NJ, Frable WJ. Cytology and immunocytology of infectious mononucleosis in fine needle aspirates of lymph nodes. Acta Cytol 1988; 32(5):722-726.
- 41- Chang CC, Osipov V, Wheaton S, Tripp H, et al. Follicular hyperplasia, follicular lysis, and progressive transformation of germinal centers. A sequential spectrum of morphologic evolution in lymphoid hyperplasia. Am J Clin Pathol 2003;120(3):322-6.May
- 42- Kishimoto K. Kitamura T. Fujita K. TateG, Mitsuya T. Cytologic Differential Diagnosis of Follicular Lymphoma Grades 1 and 2 From Reactive Follicular Hyperplasia: Cytologic Features of Fine-Needle Aspiration Smears With Pap Stain and Fluorescence In Situ Hybridization Analysis to Detect t

- (14;18)(q32;q21) Chromosomal Translocation. *Diagnostic Cytopathology* 2005; 34(1):11.
- 43-Tallada N. Citología del ganglio linfático. Conferencia; XXVIII Curso Internacional de Citología; octubre 19-23 1998; Clínica Madrid, Madrid.
- 44- Hossein Saboorian M, Ashfaq R. The use of fine needle aspiration biopsy in the evaluation of lymphadenopathy. *Seminar in: diagnostic pathology* 2001;18(2):110-123.
- 45-Skoog R, Tani E. Lymph nodes. In: W Gray, GT McKee (ed). *Diagnostic Cytopathology*. UK, Elsevier Science 2003. p 501-536.
- 46- Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y, et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int*. 2000; 50(4):304-12.
- 47-Wannakrairot P, Leong T, Leong A. The morphological spectrum of lymphadenopathy in HIV infected patients. *Pathology* 2007; 39(2):223 – 227.
- 48- Krishnan J, Danon AD, Frizzera G. Reactive lymphadenopathies and atypical lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 1993; 99(4):385-96.
- 49-Strickler JG, Fedeli F, Horwitz CA, Copenhaver CM, Frizzera G. Infectious mononucleosis in lymphoid tissue. Histopathology, in situ hybridization, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1993; 117(3):269-78.
- 50-R Martínez P, González. PAAF de linfadenopatías con hiperplasia paracortical reactiva .VIII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 2006. *Citopatología*. Disponible en: <http://conganat.cs.urjc.es>.

- 51-Kumar B, Karki S, Paudyal P. Diagnosis of Sinus Histiocytosis With Massive Lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease) by Fine Needle Aspiration. *Cytology Diagn. Cytopathol.* 2008; 36:691–695.
- 52-Owens CL, Weir EG, Ali SZ. Cytopathologic findings in "POEMS" syndrome associated with Castleman disease. *Diagn Cytopathol.* 2007 Aug; 35(8):512-5.
- 53-Ramchandani PL, Sabesan T, Hussein K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia masquerading as Kimura disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun; 43(3):249-52.
- 54-Acocella A, Catelani C, Nardi P. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: a case report of orbital involvement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jan; 63(1):140-4.
- 55-Aiello A, Delia D, Giardini R, et al. PCR analysis of IgH and bcl2 gene rearrangement in the diagnosis of follicular lymphoma in lymph node fine needle aspiration. A critical appraisal. *Diagn Mol Pathol* 1997; 6:154–160.
- 56-Aubin J, Davi F, Nguyen Solomon F, et al. Description of a novel FR1 IgH PCR strategy and its comparison with three other strategies for the detection of clonality in B cell malignancies. *Leukaemia* 1995; 9:471–479.
- 57-Vianello F, Tison T, Radossi P. et al Detection of B-cell monoclonality in fine needle aspiration by PCR analysis. *Leuk Lymphoma* 1998; 29:179–185.
- 58-Jeffers MD, McCorrison J, Farquharson MA, et al. Analysis of clonality in cytologic material using the polymerase chain reaction (PCR). *Cytopathology* 1997; 8:114–121.

- 59-Ballo MS, Guy CD. Percutaneous Fine-Needle Aspiration of Gastrointestinal Wall Lesions With Image Guidance. *Diagnost cytopathol* 2001; 24:16-20.
- 60-Pugh JL, Nirag C. Jhala. Diagnosis of Deep-Seated Lymphoma and Leukemia by Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:703-709.
- 61-López M V, Parrilla M .Atlas de ecocitopatología diagnóstica de lesiones abdominales. 2007; Capítulo 9:345-439.
- 62-Onofre ASC, Pomjanski N, Buckstegge B, Boř cking A. Immunocytochemical Typing of Primary Tumors on Fine-NeedleAspiration Cytologies of Lymph Nodes. *Diagn.Cytopathol.*2008; 36:207–215.
- 63-Robson A. Immunocytochemistry and the diagnosis of cutaneous lymphoma. *Histopathology* 2010; 56:71–90.
- 64-Lee Harris N, Jaffe E, SChan J, Cleary M, Delsol G, Piris M.A. Pileri S, Muller-Hermelink H, et al. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(5):1361-1392.
- 65-Safley AM, Buckley PJ, Creager AJ, Dash RC, Dodd LG, Goodman BK,et al. .The value of fluorescence in situ hybridization and polymerase chain reaction in the diagnosis of B-cell non-Hodgkin lymphoma by fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 128(12):1395-403. 2004 ISSN: 1543-2165.
- 66- Andrew J. Changing Practice in Haematopathology: the impact of new technologies and better understanding of pathogenesis. *Histopathology* 2011; 58:1–3.

- 67-Abdel-Reheim, et al Sensitivity of IGH PCR to detect clonal B-Cell Proliferations. Arch Path Lab Med 1996; 120:357.
- 68-Richmond J; Bryant R; Trotman W; Beatty B; Lunde J: FISH detection of t(14;18) in follicular lymphoma on Papanicolaou-stained archival cytology slides.Cancer 2006; 108(3):198-204.
- 69-Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008; 112:4384-4399.
- 70-Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 7: 204–213.
- 71-Smith A, Roman E, Howel D, et al. The Haematological Malignancy Research Network (HMRN): a new information strategy for population based epidemiology and health service research.Br. J. Haematol. 2009; 148:739–753.
- 72-Grulich AE, Vajdic CM, and Cozen W. Altered Immunity as a Risk Factor for Non-Hodgkin Lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(3).
- 73-Faurés Vergara L. Citopatología de Ganglio Linfático. Estrategias diagnósticas en linfadenopatías benignas y malignas. XXV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Patología. X Congreso de la Sociedad Cubana de Anatomía Patológica. 2005 Octubre 17-21; La Habana, Cuba. ISBN 959-7164-93-0.

- 74-Stelow EB, Policarpio-Nicolas M L, Sudduth K, Le Gallo R D. Burkitt Lymphoma. *Diagnostic Cytopathology* 2008; 36(3):172.
- 75-Faurés L. Células Neoplásicas y microambiente inflamatorio en Linfomas no Hodgkin de Células Grandes B (LDCGB). Respuesta Inmune y efecto tumoral. Conferencia; Primer Congreso de Patología Quirúrgica de la División Cubana de la Internacional Academy of Pathology. XI Congreso de la Sociedad Cubana de Anatomía Patológica. 2009 Feb 18-21; La Habana. Cuba.
- 76-Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, et al. T-cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity. *J Clin Oncol* 2002;12:69-77.
- 77-Bellan C, Stefano L, Giulia DF, Rogena EA, Lorenzo L. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma:a practical approach. *Hematol Oncol* 2009; 27:182–185. DOI: 10.1002.
- 78-Sajeev S, Siddaraju N. A Comparative Analysis of Fine-Needle Capillary Cytology vs. Fine-Needle Aspiration Cytology in Superficial Lymph Node Lesions. *Diagn. Cytopathol.* 2009; 37:787–791.
- 79-Xianfeng F,Zhao XF. Pitfalls in diagnostic hematopathology. Part II. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3(1):39-46.
- 80-Ulmann JE, Koprowska I, Engle RL. A cytological study of lymph node imprints. *Cancer* 1958; 11(3):507–524.
- 81-Kolonic SO, Prasek-Kudrna K, Roso V, Radic-Kristo D, Planinc-Peraica A, Dzebro S, et al. Value of fine-needle aspiration cytology in diagnosis of Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma: one centre experience. Fuente: *Coll Antropol* 2010; 34(1):75-9.

- 82-Cohen MC, Sean M. Strategy for Efficient Handling of Fresh Tumor Needle Biopsies that Allows Histological and Cytopathological Assessment. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36:285–289.
- 83-Neto J F. Utilidad de los patrones morfológicos a menor aumento en el diagnóstico de las neoplasias malignas linfoides primarias de ganglio linfático. TTR para optar por el título de especialista de primer grado en Anatomía Patológica. Hospital Hnos. Ameijeiras: La Habana; 2006
- 84-Elsheikh TM. FNA of Metastases of Unknown Primary Site. An algorithmic diagnostic approach utilizing cytomorphology and ancillary techniques. *Diagnostic Cytopathology* 2006; 36:1-45.
- 85-Thomas JO, Adeyi D, Amanguno H. Fine-needle aspiration in the management of peripheral lymphadenopathy in a developing country. *Diagn Cytopathol.*1999; 21(3):159-62.
- 86- Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G. From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol.*1998;9(6):607-12.
- 87-Ohara T, Morishita T, Suzuki H, Hibi, T.Cerhan, J. R. et al. Genetic variation in immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;110: 4455–4463.
- 88-Levine AJ. The common mechanisms of transformation by the small DNA tumor viruses: the inactivation of tumor suppressor gene products: P53. *Virology* 2009; 384:285–93.

- 89-Faurés L. Agentes infecciosos: Helicobacter pylori, y virus Epstein Barr(EBV). Su relación con inflamación y linfomas. X Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 2009. Patología Quirúrgica. Comunicación 1718. Disponible en: <http://www.conganat.org/10congreso/>
- 90-Sherif A, Rezk MD, Lawrence M, Weiss MD. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. Human Pathology .2007; 38: 1293–1304.
- 91- Wong HH, Wang J. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. Leuk Lymphoma. 2009 Mar; 50(3):335-40.
- 92- Ko YH, Park S, Kim K, Kim SJ, Kim WS. Aggressive natural killer cell leukemia: is Epstein-Barr virus negativity an indicator of a favorable prognosis? Acta Haematol. 2008; 120(4):199-206.
- 93-Ng SB, Khoury JD. Epstein-Barr virus in lymphoproliferative processes: an update for the diagnostic pathologist. Adv Anat Pathol. 2009 Jan; 16(1):40-55.
- 94-Shale M, Kanfer E, Panaccione R, Ghosh S. Hepatosplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. Gut. 2008; 57:1639–1641.
- 95-de Leval L, Rickman DS, Thielen C, Reynies A, Huang YL, Delsol G, et al. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. Blood. 2007; 109:4952–4963.
- 96-Huang Y, Moreau A, Dupuis J, Streubel B, Petit B, Le Gouill S, et al. Peripheral T-cell lymphomas with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cells (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. Am J Surg Pathol. 2009;33:682–690.

- 97-Attygalle A, Al-Jehani R, Diss TC, Munson P, Liu H, Du MQ, Isaacson PG, Dogan A. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood*.2002; 99:627–633.
- 98-Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A. Expression of CXCL13, a chemokine highly upregulated in germinal center T-helper cells, distinguishes angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Mod Pathol*. 2006;19: 1101–1107.
- 99-Downward J, Hahn WC. Genetic and cellular mechanisms of oncogenesis. *Current Opinion in Genetics & Development* 2009; 19:1–3.
- 100-Mourad N, Mounier N, Briere J, Raffoux E, Delmer A, Feller A, Meijer CJ, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood*. 2008; 111:4463–4470.
- 101- Liping Xu. Ankylosing spondylitis combined with angioimmunoblastic T cell lymphoma. *BMJ Case Reports* 2011; 2011:4245. Disponible en: <http://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.05.2011.4245.long>
- 102-Zhang Y, Deng Y. One case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Prac J Med & Pharm* 2009; 26:96.
- 103-Yang W, Lin J, Wei H. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma one case and document analysis. *CIM* 2008; 3:486–7.
- 104-Lipford EH, Smith HR, Pittaluga S, Jaffe ES, Steinberg AD, Cossman J. Clonality of angioimmunoblastic lymphadenopathy and implications for its evolution to malignant lymphoma. *J Clin Invest*. 1987; 79:637–642.

- 105-ten Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Meijer CJ. ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects- a review. *J Pathol* 2003; 200: 4-15.
- 106-Fornari A, Piva R, Chiarle R, Novero D, Inghirami G. Anaplastic large cell lymphoma: one or more entities among T-cell lymphoma? *Hematol Oncol* 2009;27:161–170.
- 107-Huang Y, Moreau A, Dupuis J, Streubel B, Petit B, Le Gouill S, et al. Peripheral T-cell lymphomas with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cells (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33:682–690.
- 108-Hilchey SP, De A, Rimsza LM, Bankert RB, Bernstein SH. Follicular lymphoma intratumoral CD4+CD25+GITR+ regulatory T cells potently suppress CD3/CD28-costimulated autologous and allogeneic CD8+CD25- and CD4+CD25- T cells. *J Immunol*. 2007;178:4051–4061.
- 109-Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, Gorgün G, Le Dieu R, Blum W, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest*. 2008;118(7):2427-37.
- 110-Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 2009;30:899–911.
- 111-Tzankov A, Meier C, Hirschmann P, Went P, Pileri SA, Dirnhofer S. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T cells with

- improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2008; 93:193–200.
- 112-Ito T, Hanabuchi S, Wang YH, Park WR, Arima K, Bover L, et al. Two functional subsets of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus and periphery. *Immunity*. 2008; 28:870–880.
- 113-Sehn LH. Optimal Use of Prognostic Factors in Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematology* 2006;2006: 295-302.
- 114-Montserrat E. New Prognostic Markers in CLL. *American Society of Hematology* 2006;2006:279-284.
- 115- de Jong D, Balagué Ponz O. The molecular background of aggressive B cell lymphomas as a basis for targeted therapy. *J Pathol* 2011; 223:274–282
- 116-Navarro A. MicroRNA Expression, Chromosomal Alterations, and Immunoglobulin Variable Heavy Chain Hypermutations in Mantle Cell Lymphomas. *Cancer Res* 2009;69(17):7071–8.
- 117-Willenbrock K, Bräuninger A, Hansmann ML. Frequent occurrence of B-cell lymphomas in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and proliferation of Epstein-Barr virus-infected cells in early cases. *Br J Haematol*. 2007; 138(6):733-9.
- 118-Ghia P, Circosta P, Scielzo C, Vallario A, Camporeale A, Granziero L, et al. Differential effects on CLL cell survival exerted by different microenvironmental elements. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;294:135-45.

- 119-Catrina Reading F, Schlette EJ, Stewart JM, Keating MJ, Katz RL, Caraway NP. Fine-needle aspiration biopsy findings in patients with small lymphocytic lymphoma transformed to Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2007; 128(4):571
- 120-Pileri SA, Falini B. Mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2009;94(11):1488.
- 121-Mangseth K, Helgeland L, Klos J, Molven A, Karsten Vintermyr O. Improved Diagnostic Segregation of Mantle Cell Lymphoma by Determination of Cyclin D1/D3 Expression Ratio in Formalin-fixed Tissue. *Diagn Mol Pathol* 2009;18: 150–155.
- 122-Fernández V, Hartmann E, Ott G, Campo E, Rosenwalr A. Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma: All Oncogenic Roads Lead to Dysregulation of Cell Cycle and DNA Damage Response Pathways. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:6364-6369.
- 123-Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature.* 2010; 463(7277):88-92
- 124-Lossos IS. Molecular Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma *J. Clin Oncol* 2005; 23:6351-6357.
- 125-Tzankov A, Heiss S, Ebner S, Sterlacci W, Schaefer G, Augustin F, Fieg M, Dirnhofer S. Angiogenesis in nodal B cell lymphomas: a high throughput study. Histopathology, B and T cell markers. Chapter 4th. *Journal of Clinical -* 482. *Pathology* 2007;60: 476.

- 126-Efeyan A, Garcia-Cao I, Herranz D, Velasco-Miguel S. Policing of oncogene activity by p53. Oncogenes, rather than DNA damage, may provide the key signal to p53 to trigger tumour suppression. *Nature*. 2006; 443(14):159.
- 127-Racke Frederic Karl, Borowitz Michael. Precursor B- and T-Cell Neoplasms. In: Jaffe E.S, Harris NL, Vardiman J, Campo E, Arber D. editors. Hematopathology section 3, chapter 41: 629-639. Elsevier Expert Consult 2010.
- 128-Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer Res* 2008; 68:7693–706.
- 129-Epstein MA, Henle G, Achong BG, Barr YM. Morphological and biological studies on a virusin cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J Exp Med* 1965; 121:761–70.
- 130-Andersson J. Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma. *Herpes*. 2006; 13(1):12-6.
- 131-Vilchez RA, Finch CJ, Jorgensen JL, Butel JS. The clinical epidemiology of Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. *Medicine (Baltimore)*.2003; 82(2):77-81.
- 132-Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology* 2005;2:16.
- 133-Cho HS, Kim IS, Park HC, Ahn MJ, Lee YY, Park CK. A case of severe chronic active Epstein-Barr virus infection with T-cell lymphoproliferative disorder. *Korean J Intern Med*. 2004;19(2):124-7.

- 134-Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, Sullivan RJ, Bower M, Dezube BJ. HIV-associated multicentric Castleman's disease. 2008. *Am. J. Hematol.* 83:498–503.
- 135-Feng YF, Wu QL, Zong YS. Correlation of immunophenotype of sinonasal non-Hodgkin's lymphoma to Epstein-Barr virus infection. *Ai Zheng.* 2007;26(11):1170-6.
- 136-Farinh, P. Gascoyne RD. Molecular Pathogenesis of Mucosa- Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6370-6378.
- 137-Adam P, Schmausser B, Göbeler-Kolve M, Müller-Hermelink HK, Eck M .Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphomas of MALT type exclusively express toll-like receptor 4 in contrast to other lymphomas infiltrating the stomach. *Annals of Oncology* 2008 19(3):566-569.
- 138-Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, Cesarman E, Said J, Knowles DM. KSHV-Positive Solid Lymphomas Represent an Extra-Cavitary Variant of Primary Effusion Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28:1401-1416.
- 139-Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332:1186–91.
- 140-Martinez-Delgado B. Differential expression of NF-kappaB pathway genes among peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 2005;19: 2254–2263.
- 141-Baud V, Karin M. Is NFkB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nature reviews* 2009;8: 33.

- 142-Solinas G, Germano G, Mantovani A, et al. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 1065–73.
- 143-Bunt, S. K. et al. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression. *Cancer Res.* 2007; 67: 10019–10026.
- 144-Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30:1073–1081.
- 145-Stout RD, Watkins SK, Suttles J. Functional plasticity of macrophages: in situ reprogramming of tumor-associated macrophages. *J Leukoc Biol* 2009; 86:1105–1109.
- 146-Schmitz R, Hansmann ML, Bohle V, Martin-Subero JI, Hartmann S, Mechtersheimer G, et al. TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Exp Med.* 2009; 206(5):981-9.
- 146-Aster JC, Blacklow SC, Pear WS. Notch signalling in T-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma and other haematological malignancies *J Pathol* 2011; 223: 262–273.
- 147-Pittaluga S, Bijnens L, Teodorovic I, Hagenbeek A, Meerwaldt JH, Somers R, et al. Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for Cooperative Group subtyped according to the Revised European-American

- Classification of Lymphoid Neoplasms: a comparison with the Working Formulation. *Blood* 1996; 87:4358-67.
- 148-Chan JK, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:543-60.
- 149-Chan JK. Is the REAL classification for real? Do we need a separate classification for cutaneous lymphomas? *Adv Anat Pathol* 1997; 4:359-369.
- 150-Lixin Rui, Roland Schmitz, Michele Ceribelli & & Louis M Staudt Malignant pirates of the immune system. *NATURE IMMUNOLOGY | REVIEW Nature Immunology* 2011; 12, 933–940 () doi:10.1038/ni.2094 Published online 20 September 2011. Fin . capítulo 1
- 151-Schmid S, Tinguely M, Cione P, Moch H, Bode B. Flow cytometry as an accurate tool to complement fine needle aspiration cytology in the diagnosis of low grade malignant lymphomas. *Cytopathology*. 2011; 22(6):397-406.
- 152-Ensani F, Mehravaran S, Irvanlou G, Aghaipoor M, Vaeli S, Hajati E, et al. Fine-needle aspiration cytology and flow cytometric immunophenotyping in diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphoma in comparison to histopathology. *Diagn Cytopathol*. 2012; 40(4):305-10.
- 153-Zeppa P, Vigliar E, Cozzolino I, Troncone G, Picardi M, De Renzo A, et al. Fine needle aspiration cytology and flow cytometry immunophenotyping of non-Hodgkin lymphoma: can we do better? *Cytopathology*. 2010; 21(5):300-10.

- 154-Zhang S, Abreo F, Lowery-Nordberg M, Veillon DM, Cotelingam JD. The role of fluorescence in situ hybridization and polymerase chain reaction in the diagnosis and classification of lymphoproliferative disorders on fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol.* 2010; 118(2):105-12.
- 155-Stacchini A, Carucci P, Pacchioni D, Accinelli G, Demurtas A, Aliberti S. Diagnosis of deep-seated lymphomas by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration combined with flow cytometry. *Cytopathology.* 2012; 23(1):50-6.
- 156-Barrena S, Almeida J, Del Carmen García-Macias M, López A, Rasillo A, Sayagués JM, et al. Flow cytometry immunophenotyping of fine-needle aspiration specimens: utility in the diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphomas. *Histopathology.* 2011; 58(6):906-18.
- 157-Borowitz MJ, Chan JK. B-Lymphoblastic Leukaemia / Lymphoma, with recurrent genetic abnormalities en WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
- 158-Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. *Patología Estructural y Funcional.* 6 ed. Madrid. McGRAW-HILL.INTERAMERICANA; 2000.
- 159- Sternberg SS, Donald A, Darryl C, Stacey EM, Oberman HA. *Diagnostic Surgical Pathology* 3 ed. Philadelphia; 1999:1413-1464.
- 160-Ackerman, RJ. *Ackerman's Surgical Pathology* .8 ed. St Louis Missouri: Mosby; 1996.

- 161-Lee J, Ban JY, Won KY, Kim GY, Lim SJ, Lee S, Kim YW, et al. Expression of EGFR and follicular dendritic markers in lymphoid follicles from patients with Castleman's disease. *Oncol Rep.* 2008; 20(4):851-6.
- 162-Massarelli G, Soggia G, Tanda F. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. *Am J Clin Pathol.* 1980; 73(3):423-6.
- 163-Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol.* 1983; 7(3):211-31.
- 164-Motoori T, Hosomura Y, Tanaka H, Sakata N, Masawa N. Atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation from rheumatoid arthritis: a case report. *Pathol Res Pract.* 2006;202(1):51-4.
- 165-Kojima M, Yamane Y, Itoh H, Tanaka H, Sugihara S, Masawa N, Nakamura S. Epstein-Barr virus-related lymph node lesion resembling autoimmune disease-like clinicopathological findings in elderly patients. Report of three cases. *APMIS.* 2003; 111(12):1083-8.
- 166-Kojima M, Sugiura I, Itoh H, Shimizu K, Murayama K, Motoori T, Shimano S, Masawa N, Nakamura S. Histological varieties of Epstein-Barr virus-related lymph node lesion resembling autoimmune disease-like clinicopathological findings in middle-aged and elderly patients: a study of six cases. *Pathol Res Pract.* 2006;202(8):609-15.

- 167-Kojima M, Motoori T, Asano S, Nakamura S. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol Res Pract.* 2007;203(6):423-31.
- 168-Wannakrairot P; Leong T; Leong A. The morphological spectrum of lymphadenopathy in HIV infected patients. *Pathology* 2007; 39(2):223 – 227.
- 169-Mtkihiro Shamoto, Akiko Osada, Masanori Shinzato, Chiyuki Kaneko, Asako Yoshida. Do epidermal Langerhans cells, migrating from skin lesions, induce the paracortical hyperplasia of dermatopathic lymphadenopathy?. *Pathology International.* 1996;46(5):348–354.
- 170-Kojima M, Morita Y, Nakamura N, Shimizu K, Murayama K, Nakamura S. Plasmacytic hyperplasia in age-related Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders: a report of two cases. *Pathol Res Pract.* 2008;204(4):267-72.
- 171-Ohshima K, Karube K, Hamasaki M, Makimoto Y, Fujii A, Kawano R, et al. Apoptosis and cell cycle-associated gene expression profiling of histiocytic necrotising lymphadenitis. *Eur J Haematol.* 2004;72(5):322-9.
- 172-Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(1):141-52.
- 173-Famularo G, Giustiniani MC, Marasco A, Minisola G et al. Kikuchi Fujimoto Lymphadenitis: case report and literature review. *Am J Hematol.* 2003;74(1):60-3.

- 174-Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(7):798-809.
- 175-Viallard JF, Parrens M, Lazaro E, Caubet O, Pellegrin JL. Subacute necrotizing lymphadenitis or Kikuchi-Fujimoto disease. *Presse Med.* 2007; 36(11 Pt 2):1683-93.
- 176-Faurés L, Abreu O, Machado I. Angiocentricidad e infarto ganglionar precediendo el diagnóstico de linfoma T periférico tipo Lennert. VI congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica, Cuba. Uninet 2004
info.conganat@infomed.sld.cu.
- 177-Nathwani BN, Brynes RK. Reactive immunoblastic proliferations. *Acta Cytol.* 1990; 34(3):304-10.
- 178-Childs CC, Parham DM, Berard CW. Infectious mononucleosis. The spectrum of morphologic changes simulating lymphoma in lymph nodes and tonsils. *Am J Surg Pathol.* 1987; 11(2):122-32.
- 179-Epstein J, Agarwal-Antal, Danner D, Ruska, K.. Pattern Recognition. Lymph Nodes. John Hopkins Atlas of Surgical Pathology on CD- Rom. Bounds Views Version 3.11.13. 1992-1996.
- 180-Weaver DK. Atypical lymphadenopathies of the head and neck. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1981; 15(1):1-24.
- 181-MW, Steeper TA, Horwitz ChA et al. Fine needle aspiration of lymph nodes in patients with acute infectious mononucleosis. *Diagn Cytopathol* 1990; 6(5):323-329.

- 182-Lamps LW, Scott MA. Cat-scratch disease: historic, clinical, and pathologic perspectives. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121 Suppl: 571-80.
- 183-Zuño A. Aspectos clínicos de la blastomicosis sudamericana (Paracoccidioidomicosis) en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2002; 19(1):43-47.
- 184-Idutsu K, Abe Y, Matsushima T, Sada E, Ohtsuka R, Kiyasu J, et al. Two young adult cases of Epstein-Barr virus associated-hemophagocytic lymphohistiocytosis with monoclonal proliferation of virus-infected cell within a short period after primary infection. *Rinsho Ketsueki.* 2008; 49(11):1541-7.
- 185-Cremades A. Conferencia de linfomas. Curso Valencia Cuba Sta Clara. Conferencia; 2009.Feb Hospital Arnaldo Milián
- 186-Lossos IS, Okon E, Bogomolski-Yahalom V, Ron N, Polliack A. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a patient with isolated renotesticular involvement after cure of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 1997; 74(1):41-44.
- 187-Al-Saad K, Thorner P, Ngan BY, Gerstle JT, Kulkarni AV, Babyn P, et al. Extranodal Rosai-Dorfman Disease with Multifocal Bone and Epidural Involvement Causing Recurrent Spinal Cord Compression. *Pediatr Dev Pathol.* 2005; 8(5):593-8.
- 188-Maia DM, Dorfman RF. Focal changes of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) associated with nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease. *Hum Pathol.* 1995; 26(12):1378-1382.

- 189-Lu D, Estalilla OC, Manning JT Jr, Medeiros LJ. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and malignant lymphoma involving the same lymph node: a report of four cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2000; 13(4):414-419.
- 190-Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Reviews* 2007; 21:245–253.
- 191-Marteen E. The Langerhans cell Histiocytosis Files Revealed. *British Journal of Haematology* 2002;116:3.
- 192-Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JK, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology.* 2002;41(1):1-29.
- 193-Sakata N, Toguchi N, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T. Development of Langerhans cell histiocytosis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(4):924-7.
- 194-Malhotra P, Tandon R, Singh N, Arora VK, Bhatia A. Cytoplasmic processes: A distinct cytomorphologic feature of Langerhans cell histiocytosis. *Acta Cytol* 2005;49:580-581.
- 195-Jayaram G. Cytoplasmic process as a diagnostic aid in Langerhans cell histiocytosis. 2007; 51:833-834.
- 196-Chong López A, Borrajero Martínez I, Pérez Suarez J. Linfoma no Hodgkin extranodal de células T/Nk tipo nasal: Presentación de un caso .X Congreso Virtual Hispanoamericano 2010

- 197-Orii T, Takeda H, Kawata S, Maeda K, Yamakawa M. Differential immunophenotypic analysis of dendritic cell tumours. *J Clin Pathol* 2010; 63:497-503
- 198-Faurés L. Nuevas estrategias en el diagnóstico citopatológico de las lesiones ganglionares. Tema libre; enero 1 2006: Jornada Provincial de Anatomía Patológica. Hospital Arnaldo Milián Castro. Santa Clara. Cuba.
- 199-Faurés L. Algoritmo diagnóstico citológico en las neoplasias linfoides. Conferencia; Feb. 25 2011: Jornada Provincial de la Filial de Anatomía Patológica. Sta Clara. Cuba.
- 200-Faurés L. Interacción entre células neoplásicas y microambiente inflamatorio en Linfomas Hodgkin. Supervivencia de células neoplásicas. Póster Electrónico; febrero 18-21 2009. Primer Congreso de Patología Quirúrgica de la División Cubana de la Internacional Academy of Pathology. XI Congreso de la Sociedad Cubana de Anatomía Patológica, Hotel Nacional de Cuba. La Habana; 2009.
- 201-Gregory CD, Pound JD. Cell death in the neighbourhood: direct microenvironmental effects of apoptosis in normal and neoplastic tissues. *Journal of Pathology*. Published online 25 October 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)
- 202-Massarelli G. Linfoma de células pequeñas. Conferencia. Curso introducción al diagnóstico del ganglio linfático. La Habana 21-22 de mayo, 2009

- 203-Massarelli G. Metodología diagnóstica y patrones morfológicos básicos. Conferencia. Curso introducción al diagnóstico del ganglio linfático. La Habana 21-22 de mayo, 2009
- 204-Handa U, Palta A, Mohan H, Punia RP. Fine needle aspiration diagnosis of tuberculous lymphadenitis. Trop Doct. 2002 Jul; 32(3):147-9.
- 205-Adeniji KA, Anjorin AS. Peripheral lymphadenopathy in Nigeria.. Afr J Med Med Sci. 2000 Sep-Dec; 29(3-4):233-7.
- 206-Akinde OR, Abudu EK, Anunobi CC, Daramola AO, Banjo AA, Abdulkareem FB, Osunkalu VO. Accuracy of fine needle aspiration in the diagnosis of peripheral lymph node enlargements. Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. Nig Q J Hosp Med. 2011 Jan-Mar; 21(1):59-63
- 207-Sun HB, Zheng XF, Zhang J, Zhonghua B, Xue BL, Zhi Z. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy of cervical lymph node: a study of 580 cases. 2008 Oct; 37(10):693-7.
- 208-Mostafa MG, Chiemchanya S, Srivannaboon S, Nitiyanant P. Accuracy of fine needle aspiration cytology in the evaluation of peripheral lymphadenopathy. J Med Assoc Thai. 1997 Sep; 80 Suppl 1:S155-61.
- 209-Al-Mulhim AS, Al-Ghamdi AM, Al-Marzooq YM, Hashish HM, Mohammad HA, Ali AM, Gharib IA. The role of fine needle aspiration cytology and imprint cytology in cervical lymphadenopathy. Saudi Med J. 2004 Jul; 25(7):862-5.
- 210-Tiffany T, Kevin T, Quek R, Tao M, Tan SY, Tan I, Lim ST. Peripheral T-Cell Lymphoma: Review and Updates of Current Management Strategies. Adv Hematol. 2010; 2010: 624040.

- 211- Martins MR, da Cunha Santos D. Fine needle aspiration Cytology in the diagnosis of superficial lymphadenopathy: a 5-year Brazilian experience. *Diagnostic Cytopathology*.2006;34:130-134
- 212-Mathur S; Dawar R; Verma K Diagnosis and grading of non-Hodgkin's lymphomas on fine needle aspiration cytology. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50(1):46-50.
- 213-Álvaro T, de la Cruz-Merino L, Henao-Carrasco F, Villar Rodríguez JL, Baz DV, Codes M, de Villena M, Provencio M. Tumor Microenvironment and Immune Effects of Antineoplastic Therapy in Lymphoproliferative Syndromes. *J Biomed Biotechnol*. 2010;. pii: 846-872.
- 214-Faurés L. Citopatología Ganglionar. Nueva metodología diagnóstica. Conferencia; Jun 10 2000: I Taller Nacional Integrador de Salud Undoso. Filial Universitaria Lidia Doce. Sagua la Grande. Cuba.
- 215-Tyler J. Curiel. Tregs and rethinking cancer immunotherapy. *J Clin Invest*. 2007; 117(5):1167–1174. .
- 216-Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, Lin O, Comenzo R, Coleman M, Portlock C, Noy A.CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogenous spectrum in both HIV-positive and -negative patients .*Ann Oncol*. 2004; 15(11):1673-9.
- 217-Cioc AM, Allen C, Kalmar JR, Suster S, Baiocchi R, Nuovo GJ. Oral plasmablastic lymphomas in AIDS patients are associated with human herpesvirus 8. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(1):41-6.

- 218-Franke S, Wlodarska I, Maes B, Vandenberghe P, Achten R, Hagemeyer A, De Wolf-Peeters C. Comparative Genomic Hybridization Pattern Distinguishes T-Cell/Histiocyte-Rich B-Cell Lymphoma from Nodular Lymphocyte Predominance Hodgkin's Lymphoma. *American Journal of Pathology*. 2002;161:1861-186.
- 219-el Hag IA, Chiedozi LC, al Reyees FA, Kollur SM. Fine needle aspiration cytology of head and neck masses. Seven years' experience in a secondary care hospital. *Acta Cytol*. 2003 May-Jun; 47(3):387-92.
- 220-Tarantino DR, McHenry CR, Strickland T, Khiyami A. The role of fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry in the evaluation of persistent neck adenopathy. *Am J Surg*. 1998 Nov; 176(5):413-7.
- 221-Oyafuso MS, Longatto Filho A, Ikeda MK. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of lesions of the head and neck excluding the thyroid and salivary glands. *Tumori*. 1992 Apr 30;78(2):134-6
- 222-Carr S, Visvanathan V, Hossain T, Uppal S, Chengot P, Woodhead CJ. How good are we at fine needle aspiration cytology? *J Laryngol Otol*. 2010 Jul;124(7):765-6. Epub 2010 Apr 20
- 223-Adesuwa Olu-Eddo N, Egbagbe EE. Peripheral lymphadenopathy in Nigerian children. *Peripheral lymphadenopathy in Nigerian children. Niger J Clin Pract*. 2006 Dec;9(2):134-8.
- 224-Patra DK, Nath S, Biswas K, De J, Sarkar R. Diagnostic evaluation of childhood cervical lymphadenopathy by fine needle aspiration cytology. *J Indian Med Assoc*. 2007 Dec;105(12):694-6, 698-9.

- 225-Lo CP, Chen CY, Chin SC, Lee KW, Hsueh CJ, Juan CJ, Kao HW, Huang GS. Detection of suspicious malignant cervical lymph nodes of unknown origin: diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with nodal size and central necrosis correlate. *DetCan Assoc Radiol J.* 2007 Dec; 58(5):286-91.
- 226-Stewart CJ, Farquharson MA, Kerr T, McCorrison J. Immunoglobulin light chain mRNA detected by in situ hybridisation in diagnostic fine needle aspiration cytology specimens. *J Clin Pathol.* 1996;49:749–754
- 227-Katz RL, Hirsch-Ginsberg C, Childs C, Dekmezian R, Fanning T, Ordóñez N, Cabanillis F, Sneige N. The role of gene rearrangements for antigen receptors in the diagnosis of lymphoma obtained by fine needle aspiration. A study of 63 cases with concomitant immunophenotyping. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96:479–490.
- 228-Maroto A, Rodríguez-Peralto JL, Martínez MA, Martínez M, de Agustín P. A single primer pair immunoglobulin polymerase chain reaction assay as a useful tool in fine needle aspiration biopsy differential diagnosis of lymphoid malignancies. *Cancer* 2003; 99:180–185.
- 229-Hu E, Horning S, Flynn S, Brown S, Warnke R, Sklar J. Diagnosis of B cell lymphoma by analysis of immunoglobulin gene rearrangements in biopsy specimens obtained by fine needle aspiration. *J Clin Oncol.* 1986; 4(3):278-83.
- 230-Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000; 403(6769):503-11.

- 231-Barroca H, Marques C, Candeias J. Fine needle aspiration cytology diagnosis, flow cytometry immunophenotyping and histology in clinically suspected lymphoproliferative disorder: a comparative study. *Acta Cytol* 2008; 52(2):124-32.
- 232-Watkins AJ, Huang Y, Ye H, Chanudet E, Johnson N, Hamoudi R, et al. Splenic marginal zone lymphoma: characterization of 7q deletion and its value in diagnosis. *J Pathol*. 2010; 220(4):461-74.
- 233-Siddiqui MT, Pitelka LA, Gattuso P. Extranodal Lymphomas: Review of Clinicopathologic and Cytologic Features. *Diagn. Cytopathol.*2009;37:220–229.
- 234-Ng SB, Lai KW, Murugaya S, Lee KM, Loong SL, Fook-Chong S, Tao M, Sng I. Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas: a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol*. 2004; 17(9):1097-107.
- 235-Alam K, Maheshwari V, Haider N, Siddiqui F, Jain A. & Khan A : Fine needle aspiration cytology (FNAC), a handy tool for metastatic lymphadenopathy. *The Internet Journal of Pathology*. 2010 Volume 10 Number 2.

ANEXO 1**CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULAS B, T Y NK MADURAS. (2008)****Neoplasias de células B maduras**

Leucemia linfocítica crónica-linfoma linfocítico pequeño

Linfoma de la zona marginal esplénico

Leucemia de células peludas

Leucemia/linfoma esplénico inclasificable*

 Linfoma de células B pequeñas de la pulpa roja difuso esplénico*

 Variante de leucemia de células peludas*

Linfoma Linfoplasmacítico.

Macroglobulinemia de Waldenström.

Enfermedad de cadenas pesadas.

 Enfermedad de cadenas pesadas Alpha.

 Enfermedad de cadenas pesadas Gamma.

 Enfermedad de cadenas pesadas Mu.

Mieloma de células plasmáticas.

Plasmocitoma solitario de hueso.

Plasmocitoma extraóseo.

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

Linfoma de la zona marginal nodal.

 Linfoma de la zona marginal nodal pediátrico.*

Linfoma folicular.

- Linfoma folicular pediátrico*
 - Linfoma centrofolicular primario cutáneo.
 - Linfoma de células del manto.
 - Linfoma de célula grande B difuso (DLBCL), NOS.
 - Linfoma de célula grande B rico en células T/hist DLBCL primario del SNC
 - DLBCL EBV+ de la ancianidad*
 - DLBCL asociado con inflamación crónica.
 - Granulomatosis Linfomatoide.
 - Linfoma de célula grande B primario mediastinal (tímico)
 - Linfoma de célula Grande B Intravascular.
 - DLBCL primario cutáneo, de las extremidades
 - Linfoma de célula Grande B, ALK+.
 - Linfoma plasmablástico.
 - Linfoma de célula grande B originado en enfermedad de Castleman multicéntrica.asociada a HHV8.
 - Linfoma primario de efusión
 - Linfoma de Burkitt
 - Linfoma de células B inclasificable, con características intermedias entre DLBCL y linfoma de Burkitt.
 - Linfoma de células B inclasificable, con características intermedias entre DLBCL y linfoma de Hodgkin clásico
- Neoplasias de células T y células NK maduras**
- Leucemia de células T prolinfocítica

Leucemia linfocítica de células T granulares grandes.

Desorden linfoproliferativo crónico de células NK*

Leucemia de células NK agresiva

Enfermedad linfoproliferativa de células T Sistémico EBV+ de la infancia.

Linfoma Hydroavacciniforme-like

Leucemia/linfoma de células T del adulto

Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal.

Linfoma de células T asociado a Enteropatía

Linfoma de células T hepatoesplénico.

Linfoma de células T subcutáneo paniculitis-like.

Mycosis fungoide.

Síndrome de Sézary.

Desórdenes linfoproliferativos de células T CD30, primario cutáneo.

Papulosis linfomatoide.

Linfoma de células grandes anaplásico, primario cutáneo.

Linfoma de células T gamma-delta primario cutáneo.

Linfoma de células T CD8+ citotóxico, epidermotrópico agresivo, primario cutáneo*

Linfoma de células T CD4+ pequeñas/ medianas, primario cutáneo*

Linfoma de células T, NOS

Linfoma de células T angioimmunoblástico.

Linfoma de células grandes anaplásico, ALK+

Linfoma de células grandes anaplásico ALK-*

Linfoma Hodgkin

Linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular.

Linfoma Hodgkin clásico.

Linfoma Hodgkin clásico esclerosis nodular.

Linfoma Hodgkin clásico rico en linfocitos.

Linfoma Hodgkin clásico celularidad mixta.

Linfoma Hodgkin clásico depletado en linfocitos.

Desórdenes linfoproliferativos posttransplante (PTLD)

Lesiones tempranas

Hiperplasia plasmacítica.

PTLD polimórfico mononucleosis infecciosa like.

PTLD (B- and T/NK-cell types)† monomórfico.

PTLD† tipo Linfoma Hodgkin clásico.

ANEXO 2

Algoritmo como guía práctica para el Diagnóstico Diferencial de las neoplasias linfoides, confeccionado en 2005, por la investigadora como material de apoyo para la docencia de residentes, citotecnólogos y de postgrado, consultado con expertos, utilizado en la primera reevaluación diagnóstica, valorando factibilidad y resultados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Mártires del 9 de Abril, que no cuenta con inmuno-reactivos

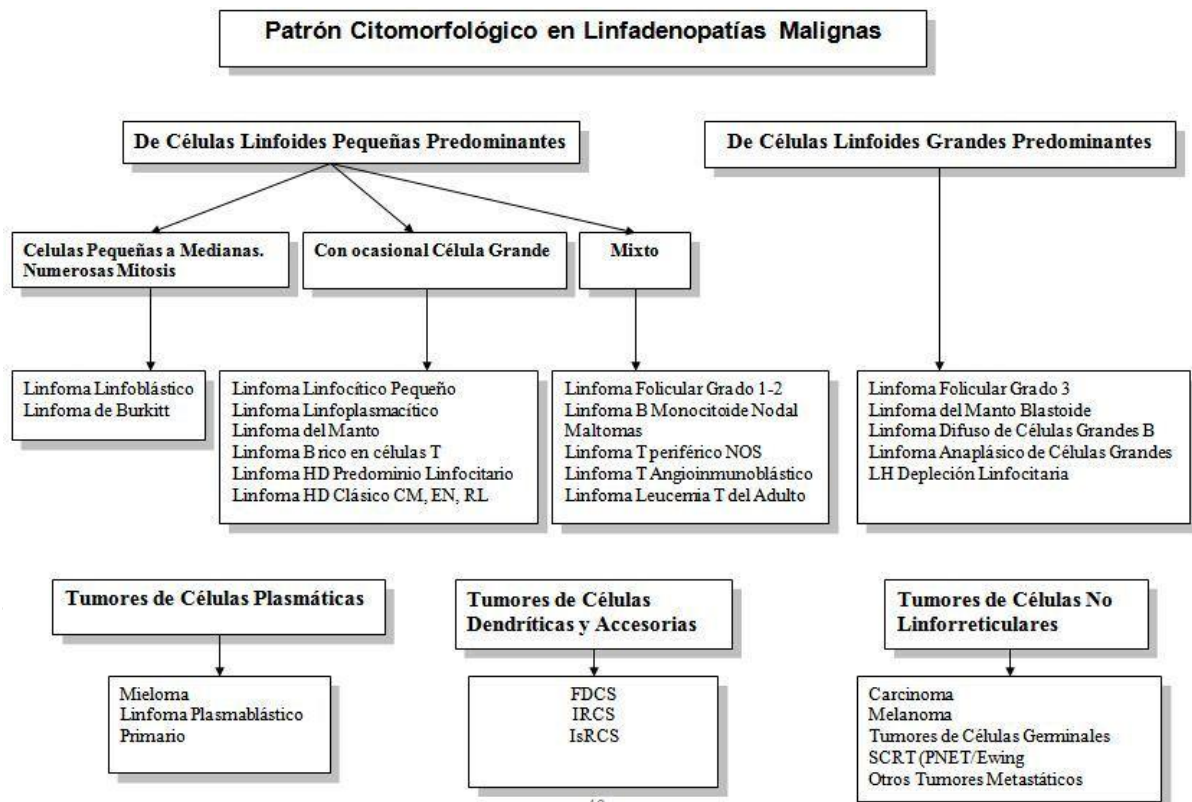


Figura 1. Algoritmo diagnóstico citomorfológico de linfadenopatías malignas utilizado en la primera reevaluación diagnóstica.

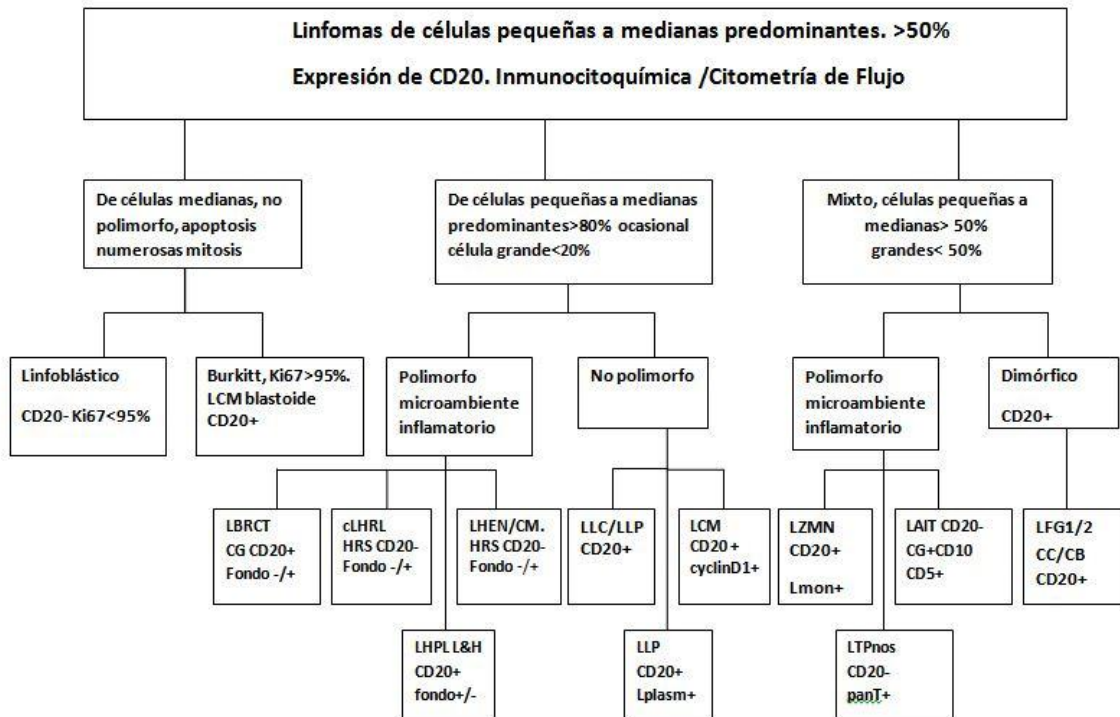


Figura 2. Algoritmo diagnóstico integrador. Linfomas con patrón de células pequeñas a medianas. Microambiente celular neoplásico y reactivo acompañante. Inmunofenotipo con aplicación de CD20 como marcador fundamental. Diagnóstico diferencial.

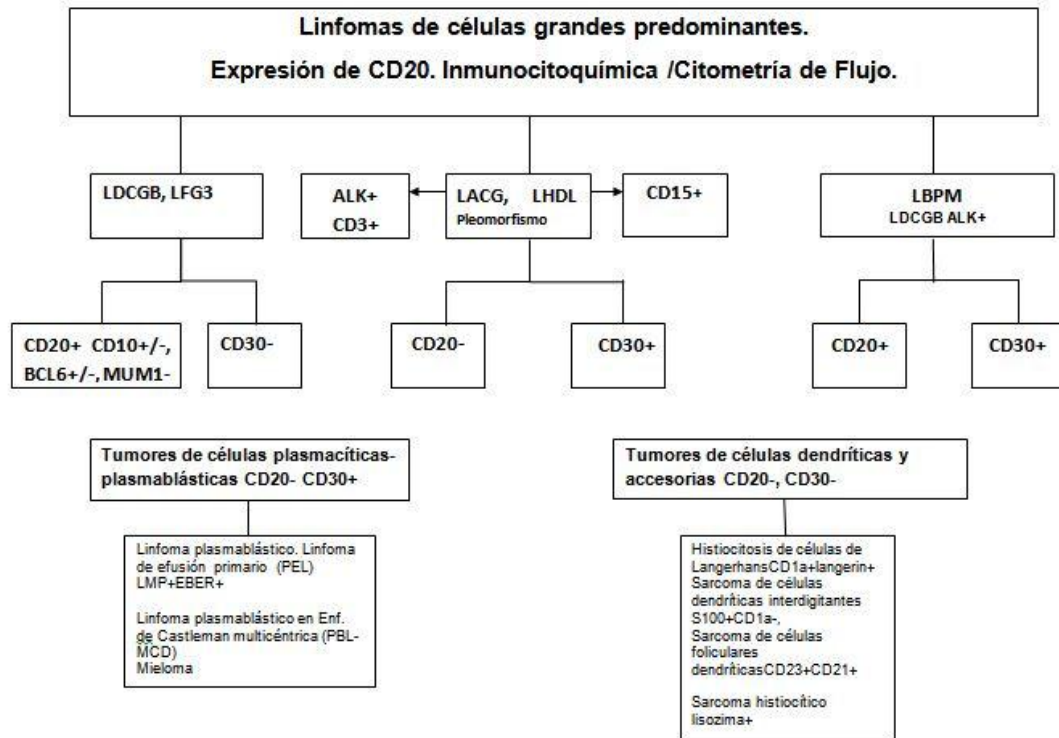


Figura 3. Algoritmo tumores de células grandes. Diagnóstico diferencial. Empleo de CD20 y CD30 como marcadores fundamentales.

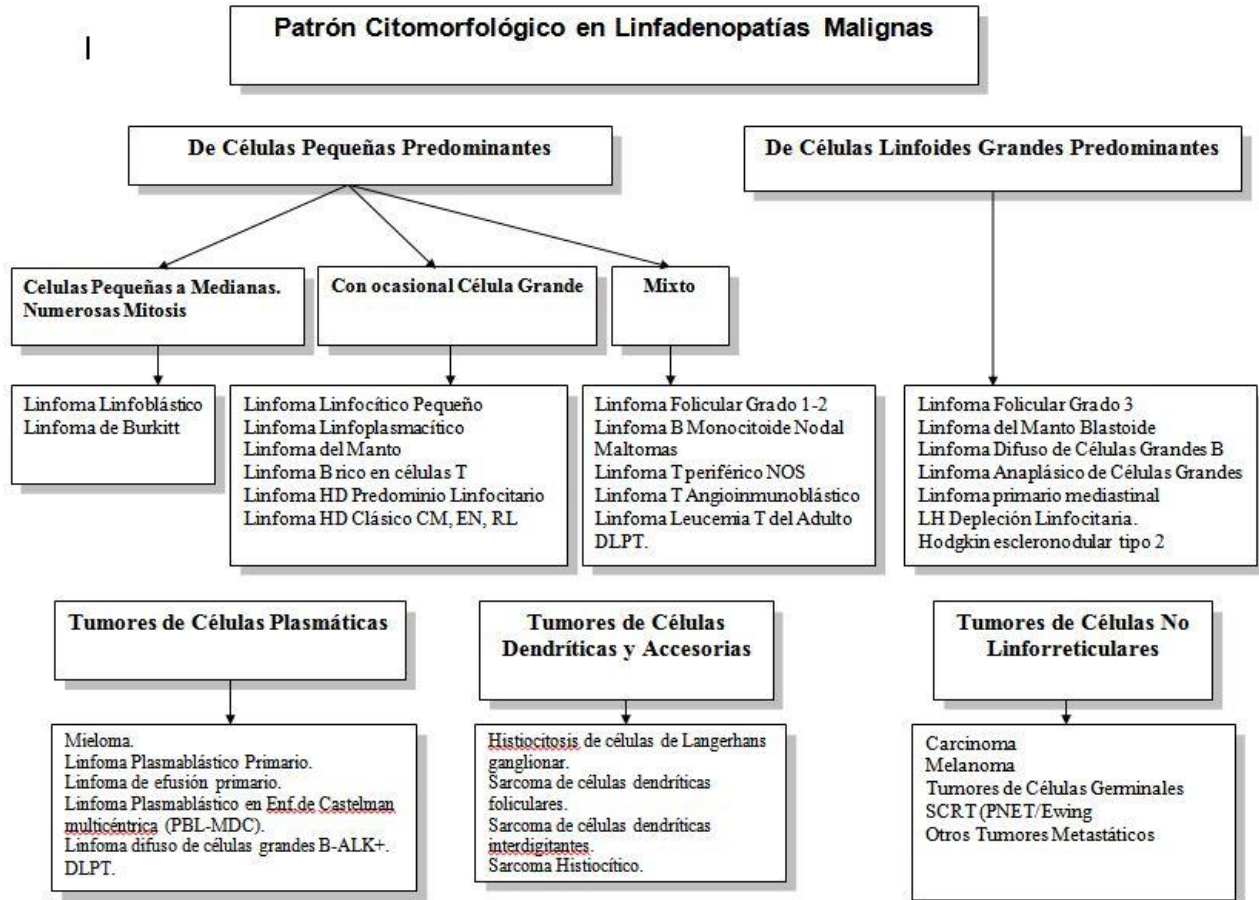


Figura 4. Algoritmo general para el diagnóstico citomorfológico de las neoplasias malignas linfoides o no en ganglio linfático.

ANEXO 3

Signos de alerta morfológicos en casos complejos. Hiperplasia reactiva *versus* Linfoma. No excluir linfoma citológicamente. Indicar biopsia quirúrgica.

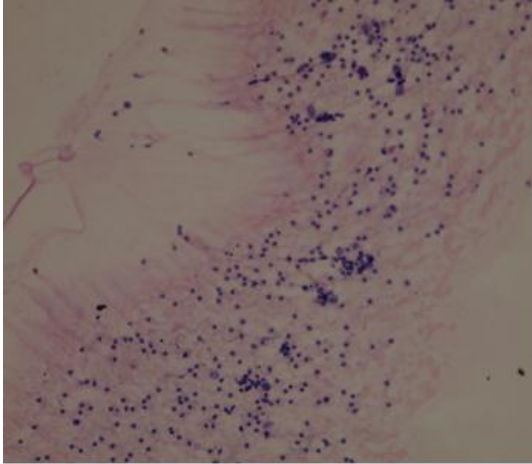


Figura 33. Escasas células linfoides en linfoma Hodgkin. (H/E menoraumento).

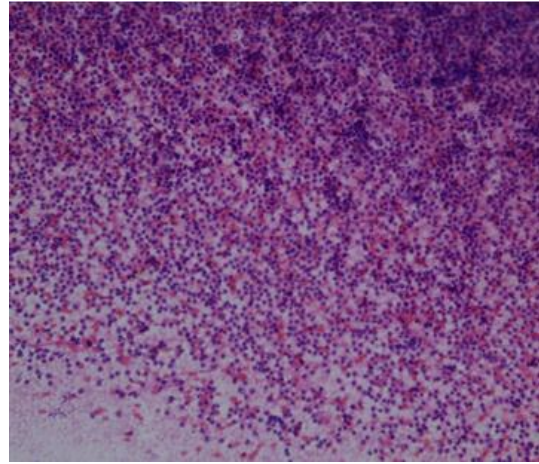


Figura 34. Sólo células pequeñas en linfoma linfocítico pequeñas /LLC.(H/E menoraumento)

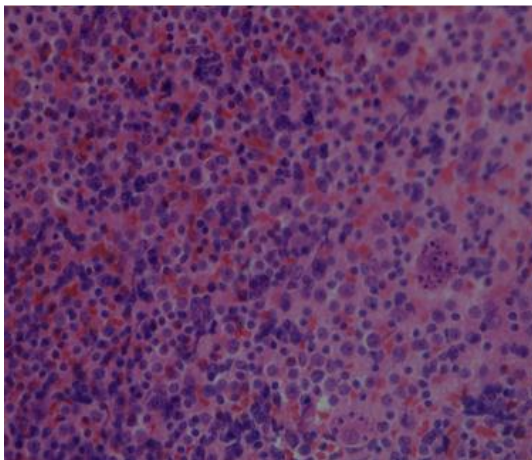


Figura 35. Muchas células grandes, pocos CMT en Linfoma Folicular 3A.(H/E medianoaumento)

ANEXO 4

Tabla 14. Casos evaluados diagnóstico citológico previo y con la aplicación de la MDII. Correlación citohistológica

| Casos evaluados. Clínica aportada | Diagnóstico citológico inicial | MDII. Patrón de Reconocimiento. DD. | Diagnóstico histopatológico |
|---|---|---|--|
| Caso 1. 009-93 ITN 18a Cervical, único | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 2. 010-93 MCC 72a, cervical, ronquera, fumador | PCN células anaplásicas, núcleos pleomorfos hiper cromáticos | PCN. Metástasis de carcinoma escamoso | Metástasis de carcinoma epidermoide, pulmón. laringe |
| Caso 3.0 78-93 AGR 16a cervical bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos y plasmocitos, aislado MCT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia paracortical reactiva |
| Caso 4 123-93 PTR 42a Paquete cervical posterior | NCN, células epitelioides, granulomas, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, sin necrosis | Linfadenitis granulomatosa, no necrotizante |
| Caso 5 187-93 OCV 18a cervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 6 190- 93 CGR 25a inguinal unilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT escasos, inmunoblastos, necrosis | NCN. Pred paracortical con necrosis | Hiperplasia paracortical reactiva, de probable etiología viral |
| Caso 7 191-93 20a cervical, única | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocitocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 8 201-93 axilar, 30a | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 9 202-93, 18a axilar, bilateral | NCN, células epitelioides, granulomas, PMN, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, con necrosis | Linfadenitis granulomatosa necrotizante, valorar Enf por arañazo se gato |
| Caso 10 215-93, 31a, latero cervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT, inmunoblastos sin atipia | NCN, Valorar hiperplasia pred paracortical | Linfadenitis paracortical com numerosos inmunoblastos |
| Caso 11 021-94 | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocitocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular sin | Hiperplasia folicular reactiva |

| | | | |
|---|---|--|--|
| 44a Cervical posterior, pequeñas | | necrosis ni granulomas | |
| Caso12 026-94 78a Inguinal bilateral, múltiples, fiebre, toma del estado general | SCN. PML. Células linfoides atípicas de variable tamaño, hiperchromatismo, irregularidad nuclear, histiocitos sin atipia, necrosis, mitosis | PCN. De células pequeñas predominantes, mixto polimorfo con atipia y necrosis | Linfoma T NOS, tipo Lennert |
| Caso 13. 29-94, 33a cervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, ocasional células grandes | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Linfoma folicular grado1 (FN) |
| Caso 14 66-94 70a cervical, única, buen estado general | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, PMN | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 15 67-94 40a inguinal, unilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, aislados eosinófilos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 16. 98-44, cervical bilateral | NCN, células epitelioides, granulomas, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, sin necrosis | Linfadenitis granulomatosa, no necrotizante |
| Caso 17 109-94 35a epitroclear | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 18. 126 36a, antecedentes de lesión cutánea genital | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT inmunoblastos, necrosis | NCN. Pred. paracortical con necrosis | Hiperplasia paracortical reactiva, de probable etiología viral |
| Caso 19 127-94 42a, pre esternal | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocitocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 20 208-94 78a Linfadenopatías voluminosas múltiples, anemia | SCN.PML. Células linfoides pequeñas redondas, aspecto monomorfo, no CMT, no mitosis | PCN. De células pequeñas no polimorfo con ocasional célula grande DDLLC-LLP; LCM, LFBG | LLC-LLP |
| Caso 21 161-94 37a pequeñas cervicales, asintomático | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 22 170-94 TPM 22a axilar grande | NCN, células epitelioides, granulomas, PMN, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, con necrosis | Linfadenitis granulomatosa necrotizante, valorar Enf por arañazo se gato |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Caso 23 173-94 YPR 8a cervical pequeño, asintomático, amigdalitis a repetición | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT, inmunoblastos dispersos sin atipia | NCN, Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso 24 185-94 TRM Cervical bilateral, pequeñas | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocitocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 25 192-94 ACR 68a, latero- cervical pequeñas | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 26 199-94 JPQ 25a, antecedentes de LES | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 27. 229-94, HPR 33acervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 28 230-94 MRP 72a cervical,única, buen estado general | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, aislados eosinófilos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 29. 233-94 LPH 45a inguinal, bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 30. 2 98-94, JHK cervical bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos y plasmocitos, aislado CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia paracortical reactiva |
| Caso 31. 299 -94 THP | NCN, células epitelioides, granulomas, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, sin necrosis | Linfadenitis granulomatosa, no necrotizante |
| Caso 32. 301-94 APP,cervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso33. 15-95 RPR 34a axilar bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 36. 16-95 OPP cervical única | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, agregados linfocitocíticos | NCN. Pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 37 17-95 | NCN. Linf. en diversos estadios, | NCN. Pred. | Hiperplasia |

| | | | |
|--|---|--|---|
| PPM 30a cervical, única | inmunoblastos y plasmocitos, aislado CMT | Paracortical Sin necrosis ni granulomas | paracortical reactiva |
| Caso 38. 63-95 IPM 27a inguinal | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, aislados eosinófilos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 39 70-95 TMC 66a supraclavicular, pérdida de peso | NCN, células epitelioides, granulomas, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, con necrosis y PMN | Linfadenitis granulomatosa, necrotizante supurativa |
| Caso 40 71-95 32a, cervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 41 89-95 JCV 30a cervical , grande | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, necrosis | NCN. Pred paracortical con necrosis. Valorar etiología viral | Linfoma Hodgkin celularidad mixta (FN) |
| Caso 43 90-95 ERM 35, pérdida de peso, paquetes axilares , cervicales | SCN. Células clásicas de RS , bi y multinucleadas, eosinófilos, plasmocitos, linfocitos pequeños | PCN De células pequeñas predominantes, con ocasionales células grandes, polimorfo, con células HRS.DD EN-CM | LHCM |
| Caso 44 117-95 13ª cervical anterior | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 45 118 - 95URG 75a, expectoración hemoptoica, Rx de torax sugestivo de TB | NCN, células epitelioides, granulomas, CMT, ocasional célula gigante, necrosis | NCN, Pred. Granulomatosa, con necrosis, cultivo | Linfadenitis granulomatosa necrotizante, valorar TB, cultivo |
| Caso 46 23- 96 JGG postercervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT, inmunoblastos dispersos sin atipia | NCN, Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso 47. 24-96 TAQ Linfadenopatías múltiples, cervicales, intraabdominales | Probable malignidad linfoide (PML), células pequeñas hendidas y grandes no hendidas, con nucléolos, no CMT | PCN. De células pequeñas predominantes, mixto, dimórfico | LFG2 |
| Caso 48 37-96 MFC 54a axilar izquierda | PCN. Células sueltas, con atipia, nucleoladas, sabanas tridimensionales | PCN. Metástasis. Valora origen mamario | Metástasis de carcinoma, probable origen mamario |
| Caso 49. 45-96 MHR | NCN. Agregados linfocíticos, numerosos CMT, células linfocitos | NCN, pred folicular sin necrosis ni | Hiperplasia folicular reactiva |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Cervical 45a | pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. Hiperplasia folicular | granulomas | |
| Caso 50 46-96 FDR 14a axilar | NCN. Extendidos polimorfos con agregados de histiocitos epitelioides compatibles con Hiperplasia granulomatosa | NCN. Pred granulomatosa, sin necrosis ni neutrófilos | Linfadenitis granulomatosa, no necrotizante |
| Caso 51 88-96 TRT Cervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, agregados linfohistiocíticos | NCN. Pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 52 07-97 PDA88a epitrocLEAR | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 53 08-97 SCM 33a axilar bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, agregados linfohistiocíticos | NCN. Pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 54 25-97 RPP 12a cervical | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 55 66-97 JPS 66a supraclavicular | NCN. Agregados linfohistiocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. Hiperplasia folicular | NCN, pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 56 104-97 APR cervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT, inmunoblastos dispersos sin atipia | NCN, Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso 57 013-98 RBG 28aCervical, bilateral | NCN polimorfismo, células epitelioides dispersas, CMT, Agregados linfohistiocíticos | NCN. Predominantemente folicular ocasionalmente granulomatosa y/o necrotizante (microgranulomas y necrosis focal) | Linfadenitis toxoplásmica. Estudios serológicos |
| Caso 58 24-98 TPB, 33a cervical, pequeña | NCN células linfoides en diversos estadios, CMT, inmunoblastos, plasmocitos, eosinófilos | NCN. Predominantemente paracortical sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia linfocitaria mixta |
| Caso 59 37-98 MNT44a submandibular | NCN. Linf. n diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Pred paracortical no granulomatosa, no necrotizante | Linfadenitis crónica con expansión paracortical |
| Caso 60 38-98 TPA,38a Paquete supraclavicular derecho, asintomático | SCN. PML Fondo inflamatorio abundante, ocasional célula grande mononuclear tipo Hodgkin | PCN De células pequeñas predominantes, polimorfo, con MAI ocasionales células grandes, | LHCM |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | HRS. | |
| Caso 61 Repetición 60-98 AMP 63a | SCN Necrosis, células grandes multilobuladas, con nucléolos múltiples, | PCN. De células grandes predominantes LDCGB, LACG, LHDL, LFG3B | LDCGB |
| Caso 62 102-98 RPG 33a Cervical posterior | NCN. Agregados linfocitocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. Hiperplasia folicular | NCN, pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 63 003-99 AMP 18a submandibular | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 64 004-99 MDL26a Única latero cervical | Polimorfismo, células grandes inmunoblásticas, tipo HRS. | Hiperplasia linfoide pred. Paracortical. Requiere estudio histológico para diag concluyente | Hiperplasia mixta, con numerosos inmunoblastos pleomórficos. Valorar etiología viral |
| Caso 65 35-99 PPA 53a Cervical posterior, única | NCN. Extendido polimorfo con células linfoides en diverso estadio de maduración, CMT, Hiperplasia reactiva | NCN. , Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso 66 43-99 RDG 32a fiebre, sudoraciones nocturnas. cervical, paquetes. Repetición | SCN Extendido escaso con ocasional célula grande tipo HRS, algunos eosinófilos, plasmocitos y PMN | PCN De células pequeña predominantes, con ocasionales células grandes HRS, polimorfo con MAI:DD:HEN,HCM | LHCM |
| Caso 67 98-99 HRD, 37a supraclavicular | NCN. Extendidos polimorfos con agregados de histiocitos epitelioides compatibles con Hiperplasia granulomatosa | NCN. Pred granulomatosa, sin necrosis ni neutrófilos | Linfadenitis granulomatosa, no necrotizante |
| Caso68 72-99 JPS, latero cervical | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocitocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso69 104-99 JRM, cervical posterior pequeña 33a | NCN. Linf .en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 70 009- 2000 19a inguinal | NCN, células epitelioides, granulomas, PMN,CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, con necrosis | Linfadenitis granulomatosa necrotizante, valorar Enf por arañazo se gato |
| Caso 71 12-2000 | PCN. Sabanas de células con | PCN. Metástasis | Metástasis de |

| | | | |
|--|---|--|---|
| JPF42a Cervical bilateral | diferenciación escamosa, PMN | de carcinoma epidermoide | carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. Valorar nasofaringe, laringe |
| Caso 72- 79-2000 PTV 60a supraclavicular, grandes | SCN. PML Extendido de células grandes núcleos grandes redondos, nucléolos , moderado citoplasma | PCN De células grandes predominantes DD: LDCGB, LHDL, LACG, LFG3B | LDCGB |
| Caso73 92-2000 TLP , cervical bilateral, grandes, 23a | Células pequeñas y grandes tipo, inmunoblastos atípicos, escaso polimorfismo, ocasional CMT, Hiperplasia linfoide atípica | Hipeplasia linfoide pred.paracortical atípica | Hiperplasia paracortical con perdida arquitectural, numerosos inmunoblastos. Valorar mononucleosis infecciosa, estudios serológicos |
| Caso 74 105-2000 AMC 35a cervical, bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 75 106-2000 EGH 66 ^a , latero cervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, PMN | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 76 133-2001 TGC Inguinal, bilateral, 36a | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, aislados eosinófilos, | NCN. Pred. Paracortical Con necrosis | Hiperplasia linfoide atípica, de probable etiología viral |
| Caso 77 134-001 BFN , axilar, 44 ^a , carcinoma de mama | NCN, células epitelioides, granulomas, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, sin necrosis | Linfadenitis granulomatosa, no necrotizante |
| Caso 78 165-001 RRB, 21 ^a cervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 79 166-001 Cervical bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT inmunoblastos, necrosis | NCN. Pred. paracortical con necrosis | Hiperplasia paracortical reactiva, de probable etiología viral |
| Caso 80 173-001 APP 56a cervical submentoniano | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso81 192-001 Supraclavicular | PCN: Linfoma versus metástasis, células superpuestas | PCN De células medianas, mitosis | Metástasis de carcinoma de |

| | | | |
|--|--|---|--|
| grande, 66a | otras sueltas cromatina uniforme, no nucléolos evidentes | apoptosis, no polimorfoDD. Lburkitt, LMblastoid e Metástasis de carcinoma poco diferenciado de células pequeñas | células pequeñas |
| Caso82 007-002 BGR 45a, cervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 83 008-002 JPR10a axilar | NCN, células epitelioides, granulomas, PMN, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, con necrosis | Linfadenitis granulomatosa necrotizante, valorar Enf por arañazo se gato |
| Caso 84 45-002 Recidiva tumoral TPC 68a, cervical, compromiso abdominal | SCN. PML Extendido no polimorfo, células pequeñas a medianas, histiocitos dispersos, mitosis | PCN De células pequeñas pred. con ocasionales células grandes, no polimorfo DD: LLC-LLP. LCM | LCM |
| Caso85 72-002 Repetición ABR 66a, axilar, inguinal, pérdida de peso, sudoraciones | SCN fondo necrótico, células grandes lobuladas, nucleoladas, más de uno, no central | PCN. De células grandes predominantes, necrosis <u>LDCGB, LACG, LHDL, LFG3B</u> | LDCGB |
| Caso 86 73-002 JAT Retroauricular, pequeña 33a | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | Hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso 87 101-002 JPM Laterocervical, 21a | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 88 105-002 AMS supraclavicular, grande 70a | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, PMN, histiocitos epitelioides | NCN Pred. Granulomatosa con neutrófilos | Linfadenitis granulomatosa supurativa |
| Caso 89 106-002 CHR, inguinal derecha, 21a | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, aislados eosinófilos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 90 201-002 PPD axilar 44a | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, PMN | NCN. mixto | Hiperplasia mixta reactiva |
| Caso91 33-003 MJG cervical, 38a | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos y plasmocitos, aislado CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis importante, ni granulomas | Linfadenitis dermatopática |
| Caso92 36-003 ESP | NCN, células epitelioides, granulomas, CMT | NCN, Pred. Granulomatosa, | Linfadenitis granulomatosa, |

| | | | |
|--|---|--|--------------------------------------|
| 66aSupraclavicular derecha | | con necrosis | necrotizante |
| Caso93 57-003 LPR 45a cervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 94 84-003 MMN 23a cervical | NCN. Linf.en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Hiperplasia mixta | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 95 93-003 RPM 75a linfadenopatías grandes diseminadas, anemia | PCN LNH de células pequeñas redondas, escasa células medianas y grandes interpuestas | De células pequeñas predominantes con ocasionales células grandes, no polimorfo DD: <u>LLC-LLP</u> ; LCM, LFG1 | LLP-LLC |
| Caso 96 105-003 ABP 24a cervical bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT inmunoblastos, necrosis | NCN. Pred paracortical con necrosis | Hiperplasia paracortical reactiva, |
| Caso97 RTB 304-003 , 45a cervical,axilar, grandes | PCN LNHAG necrosis, células atípicas de diversos tamaños, picnosis nuclear, otros vesiculosos con nucleolos | De células pequeñas predominantes, mixto, polimorfo, no células HRS . DD LTP, LAIT, LLTA, LZMN | Linfoma inclasificable de alto grado |
| Caso 98 23-004 LMP 33a retroauricular | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso99 26-004 NAG 45a inguinal | NCN. Linf .en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso100 45-004 TGB39a cervical | NCN. Linf.en diversos estadios, CMT, inmunoblastos dispersos sin atipia | NCN, Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso101 55-004 JMD58a cervical bilateral | PCN LNH de alto grado | De células grandes predominantesDD: LDCGB, <u>LACG</u> , LHDL, LFG3B | LACG, CD30+ |
| Caso102 102-004 RPP 35aCervical posterior | NCN Extendido polimorfo con células linfoides en diverso estadio de maduración, CMT, Hiperplasia reactiva | NCN. , Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso 103 155-004 RCR 33a Axilar | NCN. Agregados linfocitocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. Hiperplasia folicular | NCN, pred. folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso104 156- | NCN. Agregados linfocitocíticos, | NCN, pred. | Hiperplasia |

| | | | |
|---|--|---|---|
| 004 Inguinal bilateral APR 55a | numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. Hiperplasia folicular | folicular sin necrosis ni granulomas | folicular reactiva |
| Caso105 178-004 CPC23a cervicales, inguinales | Polimorfismo, con linfocitos pequeños necrosis, numerosas células grandes epitelioides. CMT Hiperplasia linfoide atípica. Repetir BAAF y/o realizar estudio histológico, no se excluye linfoma. Solicitud de datos clínicos. | NCN hiperplasia reactiva atípica con granulomas y necrosis, realizar estudios serológicos y/o cultivo | Linfadenitis granulomatosa necrotizante |
| Caso106 192-004. repetición CGP,28a mediastinal y supraclavicular | SCN escasa celularidad, microambiente reactivo inflamatorio, ocasional célula grande HRS | PCN De células pequeñas pred., con ocasionales células grandes HRS, polimorfo con MAI.DDLHEN oCM | LHEN |
| Caso107 204-004 Cervical, RPR submandibular 42a | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, MCT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso108 205-004 ACM 26a Latero-cervical, antecedentes de quiste | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, agregados linfohistiocíticos | NCN. Pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso109 22-005 JVM 54a inguinal pequeña | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 110 33-005 BRP 18a cervical submandibular | NCN. Agregados linfohistiocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. Hiperplasia folicular | NCN, pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso111 88-005 MSM 64a submentoniana | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT, inmunoblastos dispersos sin atipia | NCN, Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso112 96-005 Repetición MRP60a T. parotídeo sólido | SCN extendido no polimorfo, no elementos epiteliales, no mucus | PCN De células pequeñas predominantes. | Linfoma MALT de bajo grado |
| Caso113 105-005 RRC33a cervicales múltiples | NCN polimorfismo, células epitelioides dispersas, CMT, Agregados linfohistiocíticos | NCN. Predominantemente folicular ocasionalmente granulomatosa y/o necrotizante | Linfadenitis toxoplásmica. Estudios serológicos |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | | (microgranulomas y necrosis focal) | |
| Caso114 112-005 APT 51a , cervical única | NCN células linfoides en diversos estadios, CMT, inmunoblastos, plasmocitos, eosinófilos | NCN. Predominantemente paracortical con necrosis infiltrado polimorfo. Valorar etiología viral, hipersensibilidad a drogas | Hiperplasia linfoide mixta |
| Caso115 113-005 RTT axilar, antecedentes de herpes zóster | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Pred paracortical no granulomatosa , necrotizante con probable relación con su enfermedad | Linfadenitis crónica con expansión paracortical |
| Caso116 135-005 DVG, cervical posterior | NCN. Linf .en diversos estadios, CMT numerosos, agregados linfocitocíticos | NCN. Pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso117 152-005 MPA 33a axilar bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 119 156-005 RPT 44a cervical | NCN. Agregados linfocitocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. Hiperplasia folicular | NCN, pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 120 180-005 JHP, cervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Hiperplasia mixta | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso 121 201-005 Linfadenopatía diseminadas, hepatoespleno, 26a, pérdida de peso | PCN. Células RS clásicas, eosinófilos, plasmocitos, células monocitoides | De células pequeñas predominantes, con ocasionales células grandes HRS, polimorfo DD:LHEN, LHCM | LHCM |
| Caso 122 003-2006 RTP,25a cervical bilateral | Polimorfismo, células grandes inmunoblásticas, tipo HRS. | Hiperplasia linfoide atípica pred. Paracortical. Requiere estudio histológico para diag concluyente | Hiperplasia mixta, con numerosos inmunoblastos pleomórficos. Valorar etiología viral |
| Caso123 004-006 TRG 5a periauricular | NCN. Extendido polimorfo con células linfoides en diverso estadio de maduración, CMT, Hiperplasia reactiva | NCN. , Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso124 39-006 35a axilar | NCN. Extendido polimorfo escaso, linfocitos, eosinófilos, plasmocitos, | PCN De células pequeñas | LHEN |

| | | | |
|---|---|--|--|
| izquierda APP | PMN ocasional célula grande mononuclear | pred.MAI ocasional célula grande variante mononuclear y clásicas HRS DD: LHEN y CM | |
| Caso125 44-006 LRD 20aCervical posterior | NCN. Agregados linfocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. | NCN, pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso 126- 57-006-repetición IGR 58a Cervical supraclavicular grandes | SCN. PML células atípicas, grandes con necrosis , mitosis, probable linfoma | PCN. De células grandes predominantes LDCGB, LACG, LHDL, LFG3B | LDCGB |
| Caso127 61-006 APM, 55ª submandibular | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso128 62-006 CGF submandibular | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso129 71-006 OCH 51ª, manos en ráfaga | NCN. Agregados linfocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes, plasmocitos, con escasos inmunoblastos | NCN, pred folicular sin necrosis ni granulomas con plasmocitos | Hiperplasia folicular con plasmocitos numerosos. Valorar artritis reumatoide |
| Caso130 142-006 APP32a Cervical, único, grande | PCN Escasa celularidad ocasional células grande tipo HRS LH | De células pequeñas pred. con ocasionales células grandes HRS, polimorfo con MAI. DDLHEN, LHCM | LHEN |
| Caso131 144-006 PPR66a inguinal | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT, inmunoblastos dispersos sin atipia | NCN, Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso132 160-006 ACN33a, pequeñas, diseminadas, colagenopatía en estudio | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular con necrosis, plasmocitos dispersos sin granulomas | Hiperplasia folicular reactiva. Valorar probable LES |
| Caso133 161-006 JML 28a, múltiples axilares | Células pequeñas hendidas y grandes tipo centroblastos, escaso polimorfismo, ocasional CMT, Hiperplasia linfocítica atípica | Hiperplasia linfocítica atípica pred. Folicular | Hiperplasia folicular con centros germinales progresivamente transformados |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Caso 134 173-006 LPA 36a submandibular | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso135 174-006 MHG63a cervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, PMN | NCN. Predominantemente folicular | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso136 201-006 JMS 32a inguinal | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, aislados eosinófilos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso137 222-006 APM 60a Cervical bilateral grandes | PCN. LNH de células pequeñas de bajo grado, hendidas | De células pequeñas predominantes con ocasionales células grandes, no polimorfo. DD: LLC/LLP; LCM, LFG1 | LCM |
| Caso138 223-006 HGM 13ª cervical submandibular pequeñas | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis importante ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso139 224-006 PPM 66a, | SCN. Linf. pequeños, redondos, monótono, no CMT | PCN. De células pequeñas predominantes, ocasional grande. DD LLC-LLP; LCM | LLC |
| Caso140 270-006 20a cervical, unilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT inmunoblastos, necrosis | NCN. Pred. paracortical con necrosis | Hiperplasia paracortical reactiva, de probable etiología viral, valorar mononucleosis |
| Caso141 005-2007 RET 55a cervical bilateral grandes, inguinales | PCN LNH de bajo grado | PCN: De células pequeñas predominantes, mixto, dimórfico DD: LFG1-2 | LFG2 |
| Caso142 011-007 ALR 66a cervical posterior | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT, inmunoblastos dispersos sin atipia | NCN, Valorar reactiva hiperplasia mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso143 023-007 APR 33a axilar | NCN, células centrofoliculares, agregados linfocíticos, CMT | NCN. Pred. Folicular sin necrosis, micro granulomas | Hiperplasia folicular reactiva, |
| Caso144 024-007 BAR 55a submentoniano | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia reactiva no específica |
| Caso145 037-007 | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos | NCN. Pred. Folicular sin | Hiperplasia folicular reactiva |

| | | | |
|---|---|--|--|
| RAP66a inguinal | | necrosis ni granulomas | |
| Caso146 055-007 RSF laterocervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, PMN | NCN. Hiperplasia mixta | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso147 063-007 HPG 35a inguinal | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, aislados eosinófilos, CMT | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia mixta, reactiva |
| Caso148 079-007 LFT 22a cervical | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos. | NCN. Pred. Folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso149 082-007 ORP 65a supraclavicular, cervical | PCN, sabanas de células anaplásicas cohesivas queratinizadas | PCN. carcinoma epidermoide | Metástasis de carcinoma epidermoide poco diferenciado |
| Caso150 083-007.APG 45a Axilar unilateral grande | PCN: Linfoma versus metástasis. Sábanas y células sueltas pleomórficas con gran nucleolo, necrosis | De célula grande predominante DD: LACG, LDCGB Metástasis de carcinoma anaplásico, melanoma | Metástasis de melanoma amelanótico |
| Caso151 091-007 OPR74a, adenopatías múltiples grandes, anemia, medula infiltrada | NCN. Extendido poco polimorfo de linfocitos pequeños, ocasional célula grande nucleolada, plasmocitos | PCN Celulas pequeñas predominantes con ocasional célula grande con nucleolo DD: LLC-LLP, LLP | LLC-LLP |
| Caso152 105-007 Adenopatías múltiples 56a, anemia, pérdida de peso | SCN. PMLcélulas pequeñas hendidas y grandes no hendidas, con nucléolos, no CMT | PCN. De células pequeñas predominantes, mixto, dimórfico | LFG2 |
| Caso153 106-007 RST 24a submandibular | NCN. Extendido polimorfo con células linfoides en diverso estadio de maduración, CMT, Hiperplasia reactiva | NCN. , Valorar hiperplasia reactiva mixta | Linfadenitis crónica no específica |
| Caso154 148-007 CBM cervical axilar 44a | NCN. Agregados linfohistiocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. | NCN, pred folicular sin necrosis ni granulomas con células monocitoides | Hiperplasia folicular reactiva. Valora toxoplasmosis. VIH indicar estudios serológicos |
| Caso155 152-007 | NCN. Agregados linfohistiocíticos, numerosos CMT, células linfoides | NCN, pred folicular sin necrosis ni | Hiperplasia folicular reactiva |

| | | | |
|---|---|---|--|
| PRR 54a latero-cervical, pequeña | pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. | granulomas | |
| Caso156 156-007 AGF inguinal 33a | NCN. Agregados linfocíticos, numerosos CMT, células linfoides pequeñas y grandes con escasos inmunoblastos. | NCN, pred folicular sin necrosis ni granulomas | Hiperplasia folicular reactiva |
| Caso157 171-007 RTR cervical bilateral 21a | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, eosinófilos, CMT | NCN. Pred. Paracortical necrosis infiltrado polimorfo | Hiperplasia paracortical, valorar etiología viral |
| Caso158 173-007 APP 32a cervical izquierda submandibular | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT numerosos, agregados linfocíticos | NCN. Pred folicular con microgranulomas y necrosis | Hiperplasia folicular necrotizante, granulomatosa. Indicar serología VIH |
| Caso159 182-007 Cervical derechas duras .28a | PCN. Sábanas de células superpuestas, inclusiones, barra nuclear | PCN. Metástasis de carcinoma papilar de tiroides | . Metástasis de carcinoma papilar de tiroides |
| Caso160 191-007 OBR 45a cervical grandes | Necrosis, histiocitos atípicos con restos fagocíticos, inmunoblastos pleomórficos. Hiperplasia linfocítica atípica. Excéresis | Hiperplasia linfocítica atípica pred. Paracortical con necrosis | Linfadenitis necrotizante, no granulomatosa, Valorar Enf de Kikuchi. |
| Caso161 192-007 NPR 53a psoriasis | NCN. Linf. en diversos estadios, CMT, inmunoblastos dispersos sin atipia, histiocitos con pigmento | NCN. Pred. Paracortical Sin necrosis ni granulomas | Linfadenitis dermatopática |
| Caso162 205-007 RPR 25a inguinal, dolorosas, bilateral | NCN. Linf. en diversos estadios, inmunoblastos, plasmocitos, CMT | NCN. Pred. Paracortical con necrosis no granulomas | Hiperplasia paracortical con necrosis, reactiva |
| Caso163 206-007 LPS 50a axilar izquierda | PCN. Sábanas tridimensionales, algunas luces, apariencia plasmocitoide, y células sueltas, nucleoladas | PCN. Carcinoma, valorar origen mamario | Metástasis de carcinoma mamario, poco diferenciado |
| Caso164 215-007EPC supraclavicular derecho, duro, fijo | PCN. Carcinoma de células pequeñas, necrosis | PCN. valorar carcinoma de células pequeñas de pulmón | Metástasis de carcinoma de células pequeñas de pulmón |
| Caso165 223-007CRV, inguinal izquierdo,75a | PCN, células anaplásicas sueltas y en sábanas, nucleoladas | PCN, anaplasia, algunas pigmentadas, sueltas y agregadas | Metástasis de melanoma |

Leyenda. PML:probable malignidad linfocítica. CMT: cuerpo macrofágico tingible. NCN,SCN y PCN:negativo, sospechoso y positivo de células neoplásicas. Pred.:predominantemente. Linf.: linfocito. ENF. Enfermedad. PMN:Polimorfonucleares neutrófilos, células HRS:células clásicas de Linfoma Hodgkin.a:años de edad. Ver siglas de linfomas en ABREVIATURAS

ANEXO 5

Tabla 15. Validación de la MDII aplicada a los 32 casos de instituciones nacionales

| RELAC 1-3 | 1- DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO INICIAL | 2- METODOLOGÍA APLICADA Patrón de reconocimiento citológico DD | 3- DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y CON INMUNOHISTOQUÍMICA | RELAC 2-3 |
|--------------|--|---|---|--------------|
| + G | 1. 32010c-3668 PCN. LNH de células pequeñas e intermedias | Linfoma de células pequeñas predominantes con ocasional célula grande, no polimorfo, sin microambiente inflamatorio. DD LLC-LLP v/s Linfoma Zona del Manto | B C/ IH 10-10325: LLP IH: CD20, CD23 +. Cd5+, CD3, Bcl6 y ciclina D1- | + DD |
| + G | 2. 32010C-1569 PCN. LNH de células pequeñas | Linfoma de células pequeñas predominantes, mixto, no polimorfo. DD LFG1-2 | B 10-4413: LNH con patrón nodular de células pequeñas. LFG2 CD20, Bcl2+, CD21+ en cél dendrít. Ki67 10%. Ciclina D1-. | + DD |
| + G | 3. 32010C-1550 PCN. LNH de células grandes y pequeñas | Linfoma de célula pequeñas predominantes, mixto, no polimorfo. DD LFG1-2 | B 10-2220: LFG2 Cd20 y LCA+, CD15, CD30, Cd3- Total 5 | + DD |
| + G | 4. 32010c-1581 PCN. LNH | Linfoma de células pequeñas predominantes con ocasional células grande RS, con microambiente | LHENodular tipo 1 | + DD |

| | | | | |
|-------------------|--|--|---|-------------|
| | | inflamatorio. DD: LHEN tipo 1 , LHCM | | |
| + G | 5. 32010C-4696 PCN. LH | Linfoma de células grandes predominantes, células RS numerosas. DD: LHEN sincitial, tipo 2 ; LHDL | LHEN tipo 2 CD30 y CD15+, CD20 y CD3- | + DD |
| + G | 6. 32010C-3784 PCN. LNH de células pequeñas y grandes | Linfoma de células pequeñas predominantes, mixto, dimórfico DD: LFG1-2 | B 10-9205 LFG2 | + DD |
| + G | 7. 32010C-1328 MAST PCN. LH | Células pequeñas inflamatorias con ocasional célula grande RS DD: LHEN tipo1 , LHCM | B 09-2109 LHEN | + DD |
| + G | 8. C11-604 PCN. LNH de células grandes | LNH células grandes predominantes 80%, 20% pequeñas DD: LNHFG3A ;LNH difuso de células grandes B (LDCGB), LNH anaplásico de células grandes (LACG) | B-11- 2360 LNHFG3 . mayor de 15 blastos en 10CMA | + DD |
| + G (grado) | 9. C-2011-728 PCN. LNH de grado intermedio | LNH células grandes predominantes no pleomórficas mayor de 80%; polimorfo. DD: LNHFG3 ;LNH difuso de células grandes B (LDCGB), Linfoma anaplásico | B-11-4565 LNHFG3 con patrón folicular mayor de 75%, + 15 blastos en 10 CMA CD20, bcl2, bcl6, Ki67, Cd3, Cd21 | + DD |

| | | | | |
|-----------|---|---|--|-------------|
| | | de células grandes (LACG) | | |
| DISC | 10. C-2011-839 PCN. LH | Patrón de células pequeñas predominantes con ocasional grande tipo RS like, con microambiente inflamatorio. DD: LH, LNHCGB rico en células T | B-2011-3203: LNHCGB rico en células T CD30, CD15, LCA, CD20, CD3, CK, bcl2. Bcl6, Ki67, CD21 | + DD |
| + G | 11. C-2011-1380: PCN. LNH de bajo grado | LNH células pequeñas predominantes con ocasional células grande tipo parainmunoblasto DD: LLP-LLC | B-2011-4914 LNH células pequeñas con escasas grandes B, con aumento de parainmunoblastos. Ki67, Cd23 | + |
| NO DEF | 12. C-11-2661 PCN. Proceso linfoproliferativo de alto grado | Patrón de células grandes predominantes, pleomórfico con escasas células pequeñas DD; LNHCGB mediastinal , LACG, LH esclero nodular sincitial | B-11-9035 LNHCGB mediastinal con esclerosis CD20, LCA +, CD15, CD30, CD3- | + DD |
| DUDA | 13. C-11-3043 Tumor maligno de alto grado de <u>probable</u> origenlinfoides | LNH con patrón de células grandes predominantes DD: Linfoma del manto blastoide LFG3 , LDCGB. | LNH células intermedias con patrón nodular CD20, CD3, CD5, Cd23, ciclina D1, Ki67 Total 6 | + DD |
| MEDIO | 14. C-11-3130 PCN. TM de células red c/ aspecto de | Patrón células grandes predominantes, no pleomórfico con necrosis. | B-11-9107 LNHCGB de alto grado Cd20, CD3, Ki67. Total 3 | + DD |

| | | | | |
|--------|---|--|---|-------------|
| | LNH de alto grado | DD: LNHCGB , Linfoma del manto blastoide, LFG3B. | | |
| DUDA | 15. C11-3889 Sugestivo de LNH, células redondas de aspecto tumoral. | Patrón células grandes predominantes, mediastinal. DD: LNHCG mediastinal , LH esclero nodular fase célular. | B-11-12999 LNHCGB mediastinal IH: Cd30, Cd20, CD3, ki67 | + DD |
| MEDIO | 16. C-11-4478 PCN. Infiltración tumoral por células plasmáticas inmaduras | Tumor de células plasmáticas. DD: Mieloma- plasmocitoma . | B-11-14972 Mieloma Múltiple CD38 intensamente+, Cd20- | + DD |
| + G | 17. C-11-4237 PCN. LNH de alto grado cél gran CD20+ | Patrón células grandes predominantes. DD: Manto blastoide, LACG, LNHCGB . | LNHCGB CD20+, CD3- | + DD |
| DUDA | 18. C-2011-1875 Sospecho: LNH de cél pequeñas y gran | LNH células pequeñas predominantes mixto, sin atipia, dimórfico. DD LNHF G1-2 | B CR-11-1930 LNHFG2 | + DD |
| + | 19. C11-203 PCN. LNHCG | Patrón células gran predominantes +80%, mitosis numerosas, necrosis. DD: LNHCGB , LCGA, LHDL. | B: CR-1999 LNHCGB con abundantes linfocitos T Cd20+,Ki67+80%,Cd3+ linfocitosacompañantes | + DD |
| + | 20. C-11-303 PCN. LNH de alto | Linfoma células grandes predominante. | B: CR-11-2030 LNHCGB de alto grado de | + DD |

| | | | | |
|--------|--|--|--|---------|
| | grado | pleomórfico. DD: LNHCGB , LACG, LHDL | malignidad Cd20 y Bcl2+, Cd3 y Cd30- | |
| + G | 21. C-2011-2091 PCN. Linfoma de células pequeñas | Linfoma de células pequeñas-medianas predominantes, no polimorfo, con ocasional célula gran sin microambiente inflamatorio. DD: LNH de células del manto , LLP-LLC | B CR-2040 LNH células intermedias patrón células del manto CD20+, Cd3- | + DD |
| + G | 22. C-2012-984 PCN. LNH de alto grado | Patrón de células linfoides grandes predominantes. DD: LNHDCGB , LFG3B, LACG, LHDL | B-12- 3420 LNHDCGB LCA,CD20+, Cd3,Cd30,Cd15- Total 5 | + DD |
| SOSP | 23. C-11-829 Sugestivo de LNH de células pequeñas | Patrón células pequeñas predominantes con ocasional células grandes no polimorfo. DD: LLP-LCC , Linfoma manto. | B: CR-2011-1929: LLP Cd20, Cd5, Cd43, Cd23+ Total 4 | + DD |
| + G | 24. C-2012-09 PCN. LNH | PCN. Patrón de células linfoides grandes predominantes, no pleomórfico. DD: LNHDCGB , LFG3B | B- 12-1812: LNHCGB c/ hiperplasia células dendríticas LCA,CD20,CD21+, CD3,Cd30- Total 5 | + DD |
| + G | 25. C-2012-620 PCN. LNH de alto grado | Patrón de células linfoide grandes predominantes, necrosis, polimorfo. DD: LHEN2, LNHDCGB . LFG3, | B-2012-2178 LNHDCGB | + DD |

| | | LACG | | |
|--------|---|---|---|---------|
| + G | 26. C-2012-671 PCN. LNH de cél grandes | LNH de células pequeñas predominantes, mixto con casi igual proporción de células grandes, sin atipia en células pequeñas. DD: LFG1-2 | LFG2 con esclerosis CD20,bcl2,CD10+, CD3,Cd30- Total 5 | + DD |
| SOSP | 27. C-12- 704 Sugestivo de Enf. de Hodgkin | Patrón de células pequeñas predominantes mixto (microambiente inflamatorio polimorfo), con numerosas células RS. DD: LHEN, CM | LHEN fasecélular | + DD |
| + G | 28. C- 2012 PCN. Necrosis y células Hodgkin recidiva | Patrón células pequeñas reactivas, inflamatorias, con ocasional célula grandes RS. DD: LHEN clásico, LHCM | B CR-12-251 LHEN | + DD |
| + G | 29. C-2012-018 Sospechoso linfoma de bajo grado | Patrón de células pequeñas predominantes, no polimorfo con ocasional células grandes. DD: LLP-LLC, LCM | B CR-12-583 LLP | + DD |
| + G | 30. C-2012- 671 PCN. LNH de alto grado, cél gran tipoinmunoblasto- | Patrón de células grandes predominantes con diferenciación plasmacítica. | B CR. LNH plasmablástico CD38 intensamente+,MUM1+, CD20- | + DD |

| | | | | |
|--------|--|---|--|---------|
| | plasmablasto | DD: Plasmocitoma, LNH plasmablástico. | | |
| + G | 31. C-2012- 520 PCN. LNH de alto grado | Patrón de células grandes predominantes, pleomórficas, células pequeñas sin atipia. DD: LNHCGB , LFG3,LACG | LNHDCGB CD20, Bcl2+. CD23-, CD3 y CD5+ población reactiva Total 5 | + DD |
| + G | 32. C-2012- 585 PCN. Linfoma de células pequeñas redondas con prolinfocitos | Patrón de células linfoides pequeñas redondas con ocasional gran tipo parainmunoblastos y prolinfocitos DD: LLP-LLC | B CR-12-1948 LLP con aumento y confluencia de centros proliferativos. IP +30%, con abundante linfocitos T acompañantes CD20, CD5, CD43, CD20+, CD21-. CD3+ en linfocitos T reactivos | + DD |

Validación externa de la MDII

Tabla 16 Diagnósticos sospechosos, dudosos o discrepantes con el empleo de la metodología convencional. Relación citohistológica.

| Diag. citológico inicial. Metodología convencional | Diag. Histopatológico con IH | Consideraciones |
|--|---|---|
| C-2011-728 PCN. LNH de grado intermedio | B-11-4565 LNHFG3 con patrón folicular mayor de 75%, + 15 blastos en 10 CMA | Discrepancia en los grados. Grado intermedio en el diag. inicial. Alto grado en la histología |
| C-11-2661 PCN. Proceso linfoproliferativo de alto grado | B-11-9035 LNH de células grandes B mediastinal con esclerosis | Diagnóstico inicial no precisa LNH o LH |
| C-11-3043 Tumor maligno de alto grado de probable origen linfoide | LNH de células intermedias con patrón nodular | Diagnóstico inicial dudoso de origen linfoide |
| C11-3889 Sugestivo de LNH, células redondas de aspecto tumoral | B-11-12999 LNHCGB mediastinal | Diagnóstico inicial sospechoso de LNH |
| C-2011-1875 Sospechoso: LNH de células pequeñas y grandes | B CR-11-1930 LNHFG2 | Diag. inicial sospechoso |
| C-11-829 Sugestivo de LNH de células pequeñas | BCR-2011-1929: LLP | Diagnóstico inicial sospechoso |
| C-2012-671 LNH de células grandes | LNH folicular con esclerosis grado 2 | Diagnóstico inicial discrepante en cuanto a tamaño celular predominante |
| C-2011-839 PCN. Linfoma Hodgkin (LH) | B-2011-3203 Linfoma de células grandes B rico en células T | Diagnóstico inicial discrepante con la histología. |

Leyenda CMA: campos de mayor aumento. LH: linfoma Hodgkin. LNH: linfoma no Hodgkin. BCR: biopsia del Centro de Referencia.

ANEXO 6

Planilla de recolección de la información

Especialistas en Anatomía Patológica con experiencia en Citopatología linfoides y Hematopatología que participaron en la validación de la Metodología Interpretativa e Integradora para la citopatología ganglionar.

1-Dra. María Victoria López Soto

Jefa de la sección de Citopatología de la Sociedad Cubana de Anatomía Patológica y miembro de la Sociedad Latinoamericana de Citopatología.

2-Dra. Yoanka Zarza Yorka

Jefa de la sección de Citopatología del Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica.

3-Dr. Agustín Chong López

Especialista de la sección de Hematopatología del Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica. Hospital Hermanos Ameijeiras. Jefe Nacional de Anatomía Patológica.

4- Dr. Julio César Pérez Suárez

Especialista de la sección de Hematopatología del Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica. Hospital Hermanos Ameijeiras

5-Dra. Ania Cabeza Hernández

Jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Hematología.

GLOSARIO

Diagnóstico estándar de la BAAF linfoide empleado en Cuba: la mayoría de los casos benignos, se informan descriptivos, con hiperplasia linfoide reactiva como conclusión final. No existe uniformidad referente a categorías diagnósticas:

A- Diagnósticos indeterminados, hiperplasia versus linfoma

B- Sugestivos o sospechosos de malignidad: Linfoma Hodgkin o LNH

C- PCN. Linfoma Hodgkin o no Hodgkin y metástasis

D- LNH de células pequeñas, de células grandes, de células grandes y pequeñas

Pocas veces se hacen diagnósticos diferenciales. Ocasionalmente se emite un diagnóstico específico. La precisión diagnóstica se dificulta por el escaso aporte clínico. Escaso empleo de la Inmunocitoquímica.

Metodología diagnóstica interpretativa integradora(MDII): Define patrones de reconocimiento citológico en los extendidos de acuerdo a la presencia de células predominantes, integrando elementos como necrosis, granulomas, presencia relativa de las células, mitosis, componente inflamatorio no linfoide, contribuyendo a realizar un diagnóstico diferencial más preciso. Se integran además características clínicas diferenciales.

Interpretación integradora en linfadenopatías benignas: Integración de necrosis, granuloma, a patrones citomorfológicos de presentación. Permite realizar un diagnóstico diferencial más preciso y su asociación con enfermedades reactivas benignas específicas.

Patrón citomorfológico de presentación en linfadenopatías benignas: Dado por la presencia de células predominantes que denotan pertenencia a compartimento folicular, o paracortical o francamente granulomatoso.

Predominantemente Folicular: Patrón citomorfológico que denota hiperplasia folicular, por expansión de los elementos celulares que componen este compartimento: centrocitos, centroblastos y cuerpos macrofágicos tingibles.

Predominantemente Paracortical: Presencia de numerosos inmunoblastos y células plasmáticas en diversos estadios de maduración, junto con otras células linfoides e histiocitos, sin obvios signos de anaplasia.

Predominantemente Granulomatosa: Colecciones nodulares de histiocitos epitelioides predominan en el extendido.

Diagnóstico diferencial en linfadenopatías malignas: Identificación de patrón citomorfológico con integración de aportes morfológicos como número de mitosis y frecuencia relativa de otro tipo celular acompañante no predominante para lograr un diagnóstico diferencial más selectivo o específico, ligado a las entidades reflejadas en las clasificaciones más recientes de la OMS.

Diagnóstico integrador en linfadenopatías malignas: Permite hacer un diagnóstico citológico que puede subclasificar algunos tipos de linfomas integrando patrón de presentación citomorfológica con la presentación clínica de cada entidad, compromiso de médula ósea e inmunofenotipo racional con empleo predominante de CD20.

Patrón Citomorfológico de células linfoides pequeñas predominantes: Más del 50% de células linfoides pequeñas presentes en los extendidos.

Patrón Citomorfológico de células linfoides medianas: Numerosas mitosis: Patrón no polimórfico, casi todas las células presentes son de mediano tamaño, entre 12 y 20 μm numerosas mitosis atípicas e histiocitos con restos apoptóticos fagocitados. ejemplos: linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma del manto blastoide. Denotan recambio y/o proliferación celular, son linfomas más agresivos.

Patrón Citomorfológico de células linfoides pequeñas con ocasional célula grande: células pequeñas predominantes, representan 80% o más de las células de los extendidos. Células grandes representan menos de un 20% en los extendidos.

Patrón Citomorfológico de células linfoides pequeñas, mixto: Las células linfoides pequeñas representan de un 50-80% de las células, con células grandes interpuestas representando de un 20-49% en los extendidos.

Patrón citológico mixto dimórfico: Patrón constituido fundamentalmente por los dos tipos de células centrogerminales con predominio de centrocitos en proporciones variables. El diagnóstico diferencial incluye Linfoma folicular grado 1 y 2 (bajo grado).

Patrón citológico mixto polimorfo con componente o microambiente inflamatorio: patrón con polimorfismo y heterogeneidad celular con inclusión de células neoplásicas y reactivas inflamatorias como: eosinófilos, neutrofilos, plasmocitos, macrófagos, endoteliales. Las células neoplásicas pueden tener o no atipia significativa.

Patrón Citomorfológico de células grandes: Predominio evidente de células grandes, más de un 80% aunque un componente de células pequeñas está

presente. El tamaño nuclear varía de 1.5 -2 veces mayor al núcleo de un histiocito a gigante; mayor que el tamaño de tres hematíes. Las células varían de medianamente uniformes a marcadamente pleomórficas.

Patrón Citomorfológico de Tumor de Células Plasmáticas: Presencia casi exclusiva o pura de células con diferenciación plasmacítica a plasmablástica identificables, dispuestas en agregados, frecuentemente formando sábanas laxas. El aspirado es relativamente celular.

Patrón Citomorfológico de Células Reticulares Dendríticas y Accesorias: Presencia predominante de células histiocítico/macrofágicas y dendríticas, en un fondo mixto de celular reactivas.

Patrón Citomorfológico de Tumor de Células No Linforreticulares: Células malignas no pertenecientes al sistema linforreticular, metastásicas en ganglio linfático, predominantes.

Tamaño celular en procesos linfoproliferativos: casi siempre relativo al tamaño nuclear.

Célula pequeña: célula con núcleo discretamente mayor que un linfocito maduro, pero menor que el núcleo de un histiocito. Si se compara con un glóbulo rojo, aproximadamente 1.5 veces su tamaño.

Célula mediana: tamaño nuclear similar al de un histiocito. Linfoma de Burkitt y Linfoblástico muestran este tamaño celular con numerosas mitosis.

Célula grande: Núcleo mayor que el de un histiocito, aproximadamente, el doble del tamaño nuclear de una célula pequeña.

Leucemia linfoide Crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLP/LLC): la célula predominante es el linfocito pequeño, su tamaño puede ser discretamente mayor que el de un linfocito normal, con cromatina condensada, usualmente núcleo redondo, y ocasionalmente un nucleolo pequeño, inconspicuo. El tamaño nuclear se compara con el tamaño de dos hematíes o igual o menor que el núcleo de un histiocito, o un neutrófilo. Mide de 6-12mm.

Linfoma de Células del Manto (LCM): célula linfoide predominante pequeña o mediana, discretamente mayor que los linfocitos normales, con cromatina más dispersa, citoplasma escaso, pálido, y nucleolo inconspicuo. En la mayoría de los casos los núcleos son irregulares o hendidos.

Linfoma folicular (LFG 1-2): mezcla variable de centrocitos y centroblastos, la valoración cuantitativa de las células grandes (centroblastos) determinará el grado de esta entidad. Se pueden ver, sobre todo en bloques celulares presencia de agregados linfoides.

Linfoma Linfoplasmacítico (LLp): predominan células linfoplasmocitoides y células plasmáticas con o sin cuerpos de Dutcher.

Linfoma de la Zona Marginal Nodal (LZMN): heterogeneidad celular, presencia de células centrocito-like, células B monocitoides y células plasmáticas en número variable predominan sobre ocasional célula grande.

Célula centrocito-like: células atípicas pequeñas que recuerdan a un centrocitocentrofolicular, pero con citoplasma más abundante.

Célula B monocitoide: célula grande con núcleo irregular y citoplasma pálido. Puede verse en procesos benignos y malignos de la zona marginal.

Linfoma de Burkitt (LB): Núcleos bastante monótonos de tamaño mediano con citoplasma vacuolado, mitosis numerosas y ocasional histiocito con detritos celulares necróticos son característicos.

Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB): compuesto de células grandes, con núcleo vesicular, prominente nucleolo, citoplasma basofílico y un moderado a alto número de mitosis.

Linfoma anaplásico de células grandes (LACG): variabilidad en el tamaño celular con predominio de células grandes, dispersas o en agregados focales, nucleolo prominente, núcleo excéntrico, patrón cromatínico en cuerda, citoplasma vacuolado o profundamente basófilo.

Linfomas transformados o secundarios: Transformación de un linfoma de bajo grado a uno de alto grado: Presencia de abundantes blastos con uno o múltiple nucleolos prominentes y figuras mitóticas en un linfoma previamente diagnosticado como de bajo grado.

Linfoma de células T periférico: contiene una población mixta de células neoplásicas atípicas pequeñas y grandes con un amplio espectro de tamaños celulares, con núcleo irregular, de forma variable, con ocasional célula grande hipercromática tipo RS-like. Frecuente presencia de eosinofilos e histiocitos epitelioides (microambiente inflamatorio).

Linfoma T Angioinmunoblástico (LTAI): Células linfoides con una mezcla de linfocitos pequeños, inmunoblastos y características células claras atípicas con núcleo usualmente redondo y discretamente indentado, citoplasma abundante, pálido.

Linfoma/Leucemia de células T del adulto (LLTA): Mezcla de células atípicas pequeñas y grandes con pronunciado polimorfismo y pleomorfismo nuclear. Células gigantes multinucleadas RS-like pueden ser vistas.

Linfoma Hodgkin (LH): El tipo clásico (LHC) se subclasifica en esclerosis nodular (LHEN), celularidad mixta (LHCM)

Célula clásica de Reed Sternberg (RS): caracteriza al Linfoma de Hodgkin, más numerosas en la variante celularidad Mixta.

Célula L&H del Linfoma Hodgkin Predominio Linfocitario (LHPL): Tienen núcleo vesicular polilobulado y pequeño nucléolo.

Célula lacunar del Linfoma Hodgkin: Es característica del LH Esclerosis Nodular, pero puede verse en otros tipos de LH, puede coexistir con células clásicas de RS. Su núcleo es más pequeño que la célula de RS clásica, pero multilobulado, con nucléolos múltiples, pero prominentes, abundante citoplasma.

Variante mononuclear, célula de Hodgkin: con un núcleo redondo y nucléolo eosinófilo característico de la variante clásica.

Células RS pleomórficas: asociadas con linfoma Hodgkin depleción linfocitaria, (LHDL) varían en tamaño de 15 a 300 micras. Los nucléolos son grandes, ocasionalmente bizarros.

Células poliploides: son células grandes, variando de 30 a 80 micras en diámetro, con alta relación núcleo/citoplasma. El núcleo es redondo a oval, frecuentemente irregular o lobulado. La cromatina es grosera y densa. Estas células son similares a las RS, excepto que estas carecen de nucléolo conspicuo. Pueden coexistir con células RS clásicas.

PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa, del DNA. Técnica molecular que puede ser aplicada sobre diferentes tipos de extendidos, fijados y teñidos, ya sea para determinar translocaciones específicas, o para el análisis del reordenamiento del gen de las cadenas pesadas de las Ig.

Citometría de Flujo: Técnica utilizada para determinar inmunofenotipaje de una población celular en el diagnóstico y la subclasificación de linfomas primarios y recurrentes.

Entidad linfoide maligna: es una enfermedad bien definida, con características citológicas, clínicas, inmunofenotípicas y genéticas características, incluye conceptos etiológico/patogénicos e implicaciones para terapia y pronóstico.

Variante: Presentación clínica o histopatológicamente distinta dentro del rango de una enfermedad.

Microambiente celular en neoplasias linfoides: constituido por células neoplásicas y reactivas acompañantes asociadas, ya sea formando parte de la respuesta inmune, o como componente inflamatorio asociado al tumor. No sólo debe ser considerado como factor relacionado con la patogenia o el pronóstico, sino también debe considerarse como herramienta diagnóstica.

Informe Citopatológico Descriptivo: Informes con relación descriptiva de elementos aislados presentes en los extendidos y orientación negativa, sospechosa o positiva de malignidad.

Informe Citopatológico Descriptivo con Correlación No Satisfactoria: Descripción aislada de algún elemento clave en el diagnóstico que provoque algún

aporte adicional a la consignación o no de malignidad, pero insuficiente o sin correspondencia con definiciones actuales.

Informe Citopatológico Interpretativo, Integrador con Correlación

Satisfactoria: Interpretación integradora de elementos predominantes y claves en el diagnóstico, con correlación clínico citopatológica y en correspondencia con las clasificaciones OMS 2001-2008.

Elementos integrados a los patrones citomorfológicos de presentación:

Necrosis, granuloma, mitosis, frecuencia relativa de otro tipo celular acompañante, no predominante, polimorfismo o no, componente o microambiente inflamatorio, atipia.

ABREVIATURAS

BAAF: Biopsia Aspirativa con Aguja Fina.

MDII: Metodología Diagnóstica Interpretativa Integradora

FT: Clasificación Formulación de trabajo, en inglés Working Formulation.

REAL: Clasificación consensada Europea-Americana de linfomas.

OMS: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

CF: Citometría de Flujo.

IC: Inmunocitoquímica.

LH: Linfoma Hodgkin.

LNH: Linfoma no Hodgkin.

DD: Diagnóstico diferencial.

Th1 y Th2: Células linfoides T colaboradoras

CD: Grupo de diferenciación, en inglés cluster of differentiation

CMT: Cuerpo Macrofágico Tingible.

MHCI y MHCII: Complejo Mayor de Histocompatibilidad I y II

CPA: Células Presentadoras de Antígenos.

CDRI: Células Dendríticas Reticulares Intersticiales.

CDRF: Células Dendríticas Reticulares Foliculares.

MALT: Tejido Linfoide Asociado a Mucosas.

PMN: Leucocitos Polimorfonucleares Neutrófilos.

HEV: Vénulas de Endotelio Alto.

INF- α : Interferón alfa

IPCs: Células productoras de interferón.

DNA: Acido Deoxyribonucleic en inglés.

IL: Interleuquinas

L: ligando

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.HIV, en Inglés

FISH: Hibridización In Situ Fluorescente.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Pap: Tinción de Papanicolaou.

LCA: Antígeno Leucocitario Común. CD45.

EBV: Virus de Epstein Barr en Inglés.

NK: células Asesinas Naturales

HTLV1: Virus de leucemia Tdel Humano tipo 1.

HHV8: Virus Humano del Herpes tipo 8.

KSHV: Virus Humano del Sarcoma de Kaposi.

LCM: Linfoma de células del Manto.

T(,): traslocación cromosómica.

CCND1: gen que codifica la Ciclina D1.

LF: Linfoma Folicular

API2-MALT: Gen expresado en Linfomas MALT.

CG: Centro Germinal.

LTAI: Linfoma T Angioinmunoblástico.

LACG: Linfoma Anaplásico de células Grandes.En inglés ALCL.

LTPNOS: Linfomas T periférico no específico, en Inglés

FOXP3: tipo de linfocito T con función reguladora.

TFH: célula T colaboradora folicular.

IPI: Índice Pronóstico Internacional.

Enf: Enfermedad.

LDCGB: Linfoma Difuso de Célula Grande B.

LLC-LLP: Leucemia Linfocítica Crónica-Linfoma Linfocítico Pequeño.

LHC: Linfoma Hodgkin Clásico

LBCL: Linfoma de Células Grandes B .

NFKB: factor de transcripción nuclear.

NCN: Negativo de Células Neoplásicas.

SCN: Sospechoso de Células Neoplásicas.

PCN: Positivo de Células Neoplásicas.

Pred.: Predominante, predominantemente.

AR: artritis reumatoide.

HLADR: Antígeno Leucocitario Humano DR clase I.

HSLM: Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva.

PAS: Ácido Periódico de Schiff

LV: Linfogramuloma Venéreo.

SLAI: Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune.

TB: Tuberculosis

LZMN: Linfoma de la Zona Marginal Nodal.

CM y LHCM: Linfoma Hodgkin Celularidad Mixta.

EN y LHEN: Linfoma Hodgkin Esclerosis Nodular.

LHPL: Linfoma Hodgkin Predominio Linfocitario.

LHRL: Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos.

LBRCT: Linfoma B Rico en Células T.

LCM: Linfoma de células del Manto.

LT: Linfoma T.

DLPT: Desórdenes Linfoproliferativos postrasplante.

Célula RS: Célula de Reed-Sternberg

LBPM: Linfoma B Primario Mediastinal.

LHDL: Linfoma Hodgkin subtipo depleción linfocitaria.

LFG1,2, 3A y B: Linfoma Folicular grado 1, 2, 3A y 3B.

LFBG: Linfoma folicular de bajo grado.

VP: Verdaderos Positivos

VN: Verdaderos Negativos.

FN: Falso negativo

FPL: Falso positivo de linfoma.

VPL: Verdadero positivo de linfoma.

IHQ: Inmunohistoquímica

IgH: cadena pesada de Inmunoglobulina

IGL: cadena ligera de Inmunoglobulina