

Linfoma T angioinmunoblástico. Diagnóstico histológico e inmunohistoquímico del linfoma originado de células T foliculares cooperadoras

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Histological and immunohistochemical diagnosis of a lymphomas derived from follicular T-helper cells

Román Segura-Rivera,¹ Carlos Ortiz-Hidalgo^{1,2}

Resumen

El linfoma T angioinmunoblástico es un subtipo agresivo de linfoma de células T periféricas maduras, originado en las células T cooperadoras foliculares. Se caracteriza por linfadenopatía generalizada, diaforesis nocturna, fiebre, pérdida de peso y fenómenos autoinmunitarios. Los estudios recientes en inmunohistoquímica, genética y de análisis de expresión génica han permitido mejorar la comprensión de la biología, la patogénesis y el diagnóstico de este subtipo de linfoma. Este artículo revisa las características histopatológicas e inmunohistoquímicas del linfoma angioinmunoblástico de células T y su diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Linfoma T angioinmunoblástico; linfoma T periférico; células T foliculares; inmunohistoquímica.

Abstract

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is an aggressive and distinct subtype of mature peripheral T-cell lymphoma, of follicular helper T-cell (TFH) origin. It is characterized by generalized lymphadenopathy, night sweats, fever, weight loss, and autoimmune phenomena. Recent immunohistochemical, genetic studies and gene expression analyses have elucidated our understanding of its biology, pathogenesis and diagnosis of this lymphoma subtype. This article reviews the histologic and immunohistochemical characteristics of AITL and its differential diagnosis.

KEYWORDS: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, Peripheral T-cell lymphoma, Follicular T-cells, immunohistochemistry

¹ Departamento de Anatomía Patológica, Hospital y Fundación Médica Sur, Ciudad de México.

² Departamento de Biología celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: agosto 2020

Correspondencia

Carlos Ortiz Hidalgo
ortizhidalgocarlos@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Segura-Rivera R, Ortiz-Hidalgo C. Linfoma T angioinmunoblástico. Diagnóstico histológico e inmunohistoquímico del linfoma originado de células T foliculares cooperadoras. Patología Rev Latinoam 2020; 58: 1-12.

DOI: <https://doi.org/10.24245/patrl.v58id.4541>

INTRODUCCIÓN

Características generalidades

Las células T cooperadoras foliculares (TFH, por sus siglas en inglés: *T follicular helper*) son un grupo especializado de linfocitos T CD4+ con inmunofenotipo específico, originalmente identificadas en la amígdala humana.^{1,2,3} Las células T cooperadoras foliculares juegan un papel

decisivo en la formación de centros germinales en los ganglios linfáticos, el bazo y las placas de Peyer, y promueven la supervivencia de las células B, la recombinación de cambio de clase de inmunoglobulina e hipermutación somática, produciendo finalmente células plasmáticas de alta afinidad y células B de memoria.²

Hace poco se describió una variedad de linfomas T periféricos con características

inmunofenotípicas de linfocitos de células T cooperadoras foliculares (**Figura 1**).^{4,5} El linfoma T angioinmunoblástico (LTAIB) es el prototipo de linfoma T periférico derivado de las células T cooperadoras foliculares (TFH); representa 1 a 2% de los linfomas no Hodgkin y es uno de los subtipos específicos más comunes (15-30%) de linfoma T periférico.^{4,6} Se manifiesta con mayor frecuencia en adultos entre la sexta y séptima décadas de la vida, ocasionalmente en adultos jóvenes, y rara vez en niños.⁷ La relación hombre-mujer es 1:1; sin embargo, algunos estudios han informado un ligero predominio en hombres, y es más frecuente en Europa y América del Norte que en Asia y América Latina.⁸ La mayoría de los pacientes sufre una rápida evolución de la enfermedad y la tasa estimada de supervivencia general a cinco años es de 45.4%.^{9,10}

Al inicio se consideró que el linfoma T angioinmunoblástico representaba una reacción inmunitaria anormal, con alto riesgo de progresión a linfoma, y los términos utilizados para designarla fueron: linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia por Glauco Frizzera en 1974¹¹ y linfadenopatía inmunoblástica-linfogranulomatosis X por el grupo de Karl Lennert en 1975.¹² Sin embargo, estudios posteriores demostraron reordenamiento clonal de los genes del receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés *T-cell receptor*) en la mayoría de los casos. En 1994, la clasificación REAL (*Revised European American Linfomas clasificación*) lo designó: linfoma angioinmunoblástico de células T.¹³ En la cuarta edición de la clasificación de linfomas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los linfomas ganglionares de células cooperadoras foliculares se agrupan según sus características

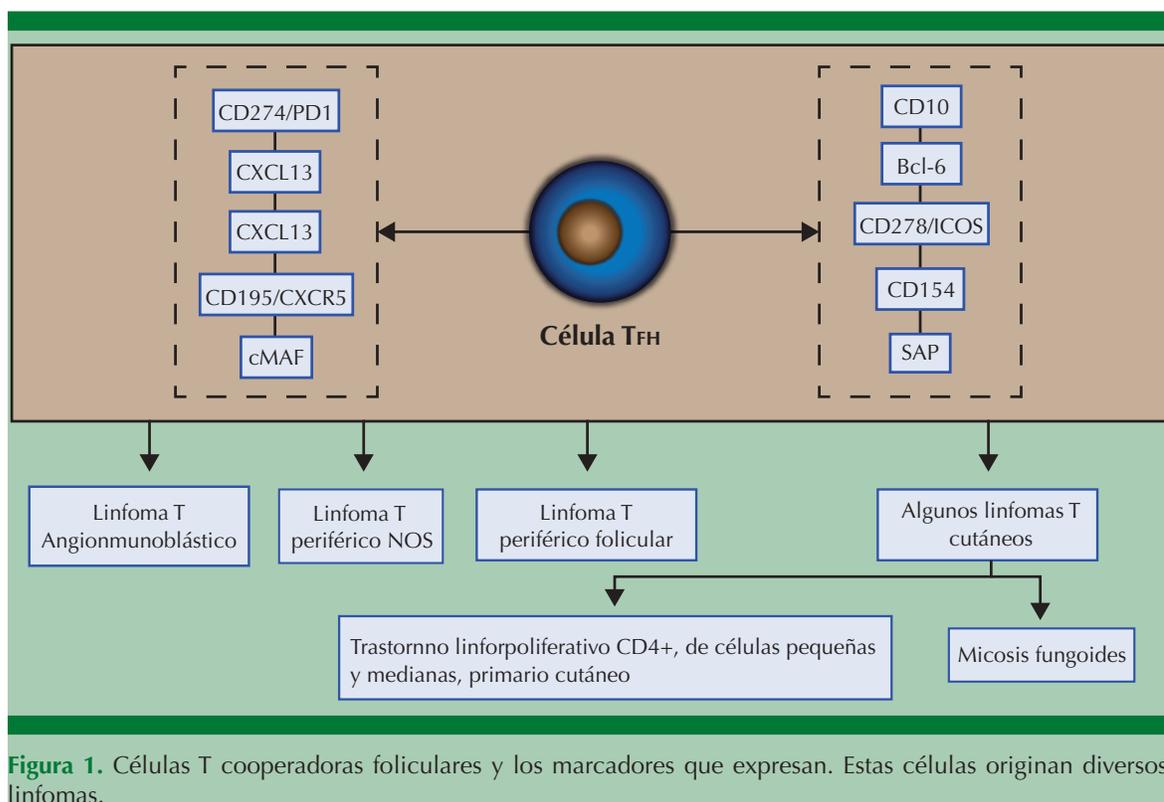


Figura 1. Células T cooperadoras foliculares y los marcadores que expresan. Estas células originan diversos linfomas.

fenotípicas y genotípicas comunes.^{8,14} El linfoma T angioinmunoblástico es una alteración propia (individual).¹⁴ La mayoría de los pacientes manifiesta, clínicamente, linfadenopatía generalizada y hepato-esplenomegalia, fiebre, pérdida de peso, artralgias y erupción cutánea pruriginosa.¹⁵ Algunos pacientes expresan, además: edema, especialmente en las extremidades superiores y en la cara, acompañado de ascitis y derrame pleural. Frecuentemente hay alteraciones inmunitarias asociadas: hipergammaglobulinemia policlonal, anemia hemolítica Coombs positiva, complejos inmunitarios circulantes, anticuerpos antinucleares y de músculo liso, factor reumatoide positivo y crioglobulinas. Puede haber eosinofilia y plasmocitosis extensa.^{6,16}

Fuera de los ganglios linfáticos, los sitios más comúnmente afectados son la médula ósea (70% de los casos) y la piel. La erupción cutánea es una característica común en muchos pacientes.¹⁷ Puesto que el linfoma T angioinmunoblástico suele ser una enfermedad sistémica, los infiltrados linfoides característicos pueden aparecer en otros sitios afectados, como el hígado y los pulmones.

HISTOPATOLOGÍA

El diagnóstico preciso es primordial para implementar el tratamiento adecuado del paciente con linfoma T angioinmunoblástico, y el diagnóstico histológico puede ser difícil de establecer.¹⁰ Debe evaluarse un ganglio linfático completo y no se recomienda hacer biopsias con aguja delgada.¹⁰ Además, tener en cuenta que histopatológicamente se ha informado 68.7% de concordancia diagnóstica, y existe sobreposición morfológica con otros linfomas con inmunofenotipo de linfoma de células T cooperadoras foliculares.¹ El ganglio linfático muestra alteración parcial o total de la arquitectura y el infiltrado celular es típicamente

polimórfico,¹⁸ mismo que está constituido por mezcla de linfocitos pequeños-medianos y cantidad variable de neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas, células dendríticas fibroblásticas y macrófagos (histiocitos) (**Figura 2A**). Esta mezcla celular ocupa, predominantemente, el área paracortical del ganglio linfático, y la atipia celular puede ser mínima, lo que puede llevar a establecer el diagnóstico de un proceso linfoide reactivo. Los sinusoides subcapsulares suelen estar abiertos y la capsula infiltrada, así como el área extraganglionar, lo que es una característica de esta neoplasia⁸ (**Figura 2B y C**). En ocasiones puede identificarse una población de células T neoplásicas, con contornos nucleares irregulares, abundante citoplasma claro y membranas celulares bien definidas. Estas células claras tienden a agruparse alrededor de las vénulas de endotelio alto (VEA), lo que es una pista diagnóstica importante (**Figura 2D**). En algunos casos las células claras son numerosas, lo que se designa: "variante de células claras del linfoma T angioinmunoblástico".^{8,18} Sin embargo, debe considerarse que esta población celular puede variar de pequeños focos a grandes láminas celulares confluentes, lo que en ocasiones supone problemas en el diagnóstico diferencial con linfoma T periférico NOS (*Not Otherwise Specified*, por sus siglas en inglés). En esta situación, el inmunofenotipo ayuda al diagnóstico (*vide infra*). Puede haber linfocitos-B medianos-grandes de citoplasma basófilo, positivos a CD20, esparcidos irregularmente en la proliferación anormal celular, pero que en ocasiones pueden ser numerosos (variante rica en linfocito B).¹⁸ Algunas de estas células B pueden parecerse a las células mononucleares de Reed-Sternberg (células de Hodgkin (**Figura 3A**), y hay casos en los que el infiltrado tiene numerosos macrófagos (histiocitos), lo que puede dar la apariencia de un proceso granulomatoso.^{3,18} Las vénulas de endotelio alto suelen ser, característicamente,

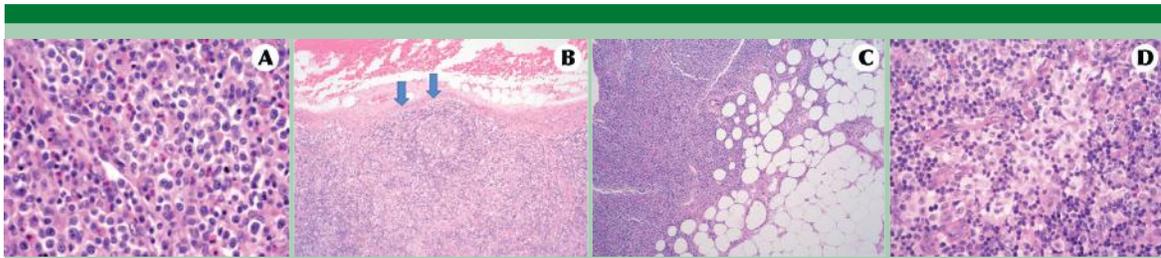


Figura 2. **A)** Componente celular del linfoma T angioinmunoblástico, constituido por una mezcla de linfocitos pequeños-medianos y cantidad variable de neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. **B)** La neoplasia ocupa predominantemente el área paracortical del ganglio linfático y los sinusoides subcapsulares por lo general se encuentra abiertos (flechas). **C)** La capsula con frecuencia está infiltrada y la neoplasia se extiende hacia el tejido adiposo adyacente. **D)** Grupo de células claras que tiende a agruparse alrededor de las vénulas de endotelio alto (VEA). Esta es una característica importante para el establecer el diagnóstico.

aparentes, incluso visualizarse en el infiltrado periganglionar, y se hacen más evidentes por medio de las tinciones Gömöri o PAS (ácido periódico de Schiff), o con inmunomarcación con CD34 o CD31 (*vide infra*).^{8,18} **Figura 3B** y **C** Una característica distintiva del linfoma T angioinmunoblástico es la proliferación marcada de células dendríticas foliculares (CDF), también llamadas células de Nossal, localizadas fuera de los folículos, que típicamente engloban a las vénulas de endotelio alto.^{8,10,18} La proliferación de CDF solamente se distingue por medio de inmunorreacción con CD21, CD23 o CD35.

Los cambios arquitectónicos del linfoma T angioinmunoblástico se dividen en tres patrones¹⁹: en el patrón I, la arquitectura ganglionar se encuentra conservada, con folículos linfoides y centros germinales hiperplásicos. La capa del manto está atenuada o es poco definida, y la proliferación de vénulas de endotelio alto es escasa. En el patrón II existe pérdida de la arquitectura ganglionar y coexistencia de folículos linfoides pequeños, con centros germinales pequeños, atenuados, semejantes a los observados en la enfermedad de Castleman (**Figura 3D**). En el patrón III, que es el más frecuente (60% de los casos), la arquitectura ganglionar se encuentra

totalmente borrada, sin folículos linfoides, y es donde las características clásicas del linfoma T angioinmunoblástico son evidentes.^{8,18} Es posible observar patrones mixtos en la misma biopsia, y en las consecutivas del mismo paciente se ha observado transición del patrón I al III.³ El patrón I es, posiblemente, la etapa de la enfermedad más difícil de diagnosticar.^{3,8,18} La expansión de células dendríticas foliculares positivas a CD21/CD35/CD23 es un hallazgo útil para establecer el diagnóstico; sin embargo, esta característica puede o no estar presente. También ayuda la presencia de células TFH/CD4 positivas con expresión de CD10, BCL6 o PD1 en el borde externo de los centros germinales y la paracorteza, que es una característica importante de diagnóstico. Si se sospecha histológicamente el patrón I, es necesario que las características clínicas sean compatibles con el diagnóstico. En ocasiones es necesaria la evidencia molecular de expansión clonal de las células T. En biopsias subsecuentes, algunos de estos casos pueden mostrar progresión a linfoma T angioinmunoblástico típico, con arquitectura ganglionar con patrón III.¹⁹

Algunos casos de linfoma T angioinmunoblástico pueden coexistir o manifestarse tiempo después de padecer un linfoma difuso de células grandes

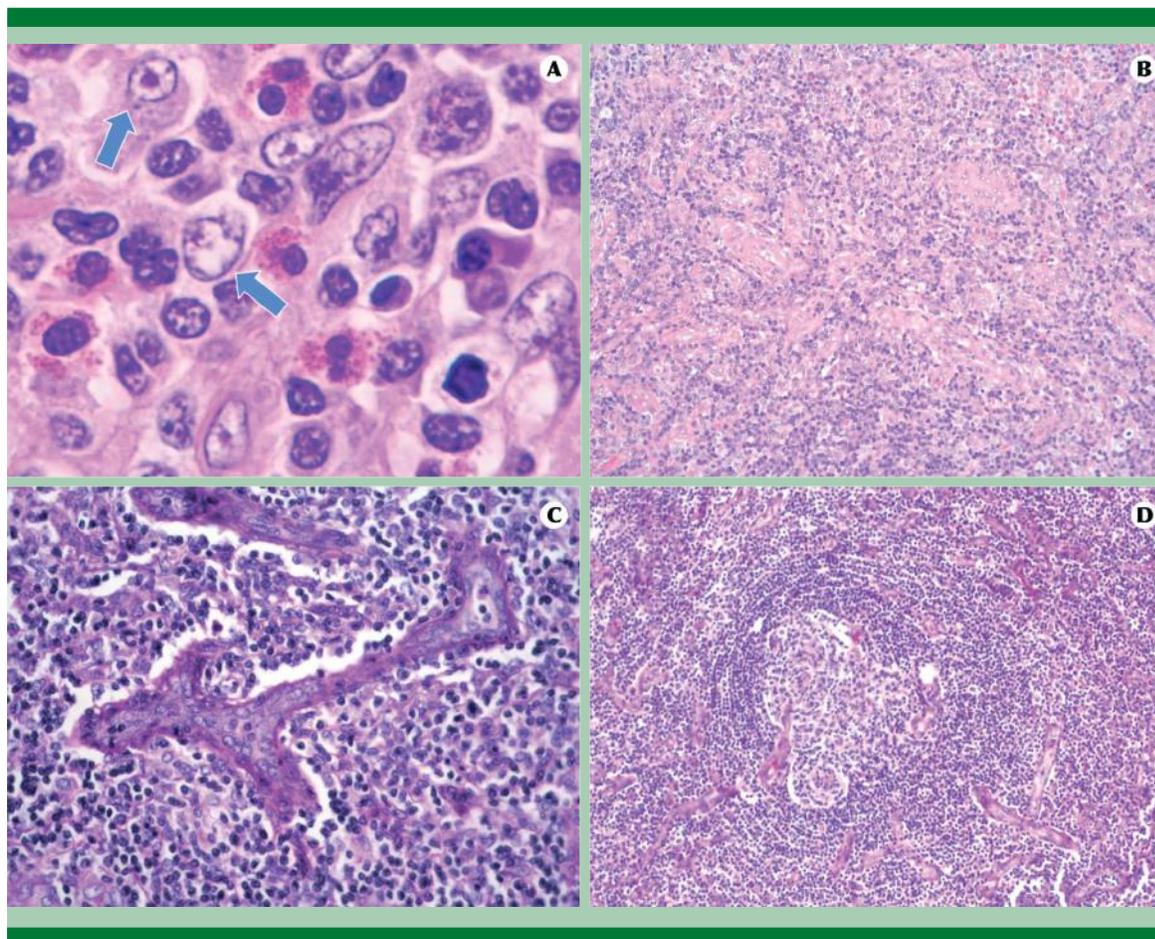


Figura 3. **A)** Algunas de estas células pueden semejar a las células mononucleares de Reed-Sternberg (células de Hodgkin [Flechas]). **B)** Una característica del linfoma T angioinmunoblástico es la presencia de numerosas vénulas de endotelio alto, que se hacen más evidentes por medio de la tinción PAS (ácido periódico de Schiff) **(C).** **D)** En el patrón II se observan folículos linfoides con centros germinales que semejan a los observados en la enfermedad de Castleman.

B (LDCG-B). Se ha sugerido la posibilidad de que la infección por el virus Epstein-Barr sea la que desencadene la proliferación neoplásica de células B, que a su vez se vea facilitada por la inmunodeficiencia asociada con la enfermedad y, posiblemente, por la inmunosupresión adicional inducida por la quimioterapia.⁸ La imagen histopatológica en estos casos es la típica del LDCG-B, cuyas células tienen apariencia de centroblastos o inmunoblastos, o pueden semejar a las células mononucleadas de Reed Sternberg (células de Hodgkin). Estas células B

suelen ser positivas para el virus Epstein-Barr, CD20, CD30, y por lo general son negativas para CD15 (para diagnóstico diferencial ver sección de Inmunohistoquímica). También, el linfoma T angioinmunoblástico a menudo se asocia con plasmocitosis e hipergammaglobulinemia policlonal, aunque existen casos raros informados de células plasmáticas monoclonales.⁶ La afectación a la médula ósea se caracteriza por agregados linfoides no paratrabeculares, con una composición celular polimórfica similar a la observada en los ganglios linfáticos.^{10,18}

INMUNOHISTOQUÍMICA

Los linfocitos neoplásicos en el linfoma T angioinmunoblástico son T (CD3+ / CD2+ / CD5+) con mezcla de células CD4, CD8, célula T cooperadoras foliculares, macrófagos, células dendríticas foliculares y células plasmáticas (Figura 4). El CD7 por lo general es negativo, posiblemente por la hipermetilación de su región promotora, y puede haber también reducción o ausencia de CD5.^{2,18,20} La población neoplásica expresa CD4 y son las células que predominan en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones

las células T CD8+ pueden constituir la mayor parte del infiltrado linfoide.^{8,18} Las células B (CD20+ / CD79a+) se encuentran en cantidades variables y pueden estar presentes en grupos grandes cohesivos. Por lo general son células pequeñas-medianas, pero llegan a ser grandes, especialmente cuando están infectadas con el virus Epstein-Barr. Estas células B, hasta en 20% de los casos pueden ser positivas a CD30, dato que es de relevancia terapéutica para la indicación de Brentuximab.^{21,22} La expresión de la proteína latente de membrana del virus de Epstein-Barr (LMP1) se puede hacer evidente hasta en 96%

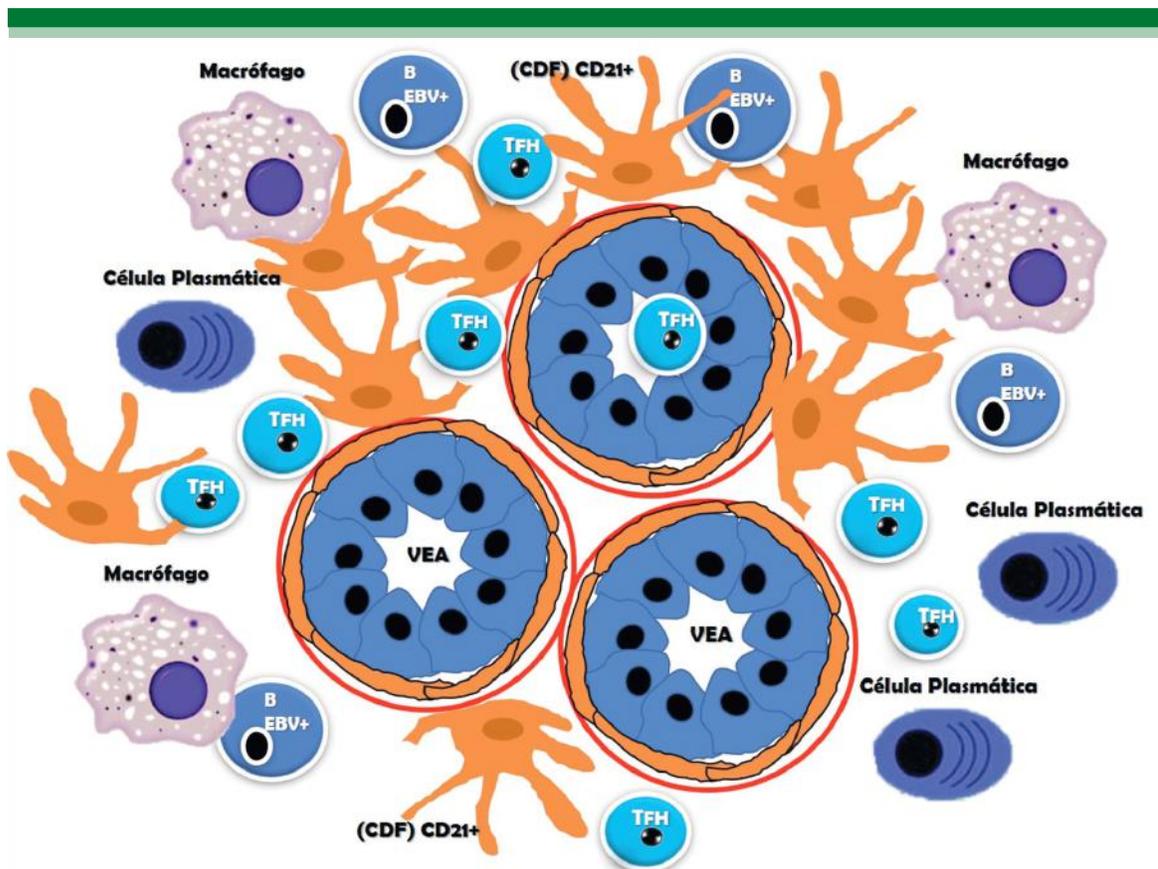


Figura 4. Esquema que muestra la celularidad del linfoma T angioinmunoblástico. Es una mezcla de linfocitos neoplásicos ce células T cooperadora foliculares, células B infectadas por virus de Epstein-Barr (B-EBV), células T, macrófagos, células plasmáticas e hiperplasia de células dendríticas foliculares (CDF), estas últimas predominan alrededor de las vénulas de endotelio alto (VEA).

de los casos, y la hibridación *in-situ* para EBER (*Epstein-Barr encoding región por sus siglas en inglés*) es mucho más sensible para detectar el genoma viral.⁶ Es interesante hacer notar que son las células B reactivas y no las T neoplásicas las que se encuentran infectadas por el virus Epstein-Barr.⁶ **Figura 5**

Se ha demostrado que las células neoplásicas en una alta proporción de los casos de linfoma T angioinmunoblástico (80% a 90%) expresan CD10 (*Common acute lymphoblastic leukemia-associated, CALLA por sus siglas en inglés*) y Bcl6 (*transcription factor, B cell lymphoma 6*).²³ La positividad aberrante de CD10 parece caracterizar la población de células T neoplásicas del linfoma T angioinmunoblástico, que en

la mayoría de los pacientes corresponde a las células de citoplasma claro observadas con la tinción de hematoxilina-eosina. El CD10 varía de un caso a otro y es por lo general débil, heterogéneo, limitado a una pequeña población de células tumorales y frecuentemente muestra acentuación citoplásmica en forma de punto paranuclear.²³ La expresión de CD10 es importante en el diagnóstico diferencial, puesto que sólo se han identificado en 10% a 20% de los linfomas T periféricos y está ausente en el linfoma anaplásico de células grandes y en las hiperplasias linfoides paracorticales.^{8,18} El CXCL13 (*C-X-C Motif Chemokine Ligand 13*) se expresa en más de 80% de las células tumorales y se considera el más específico para identificar células T cooperadora foliculares.^{1,6} Si la morfología

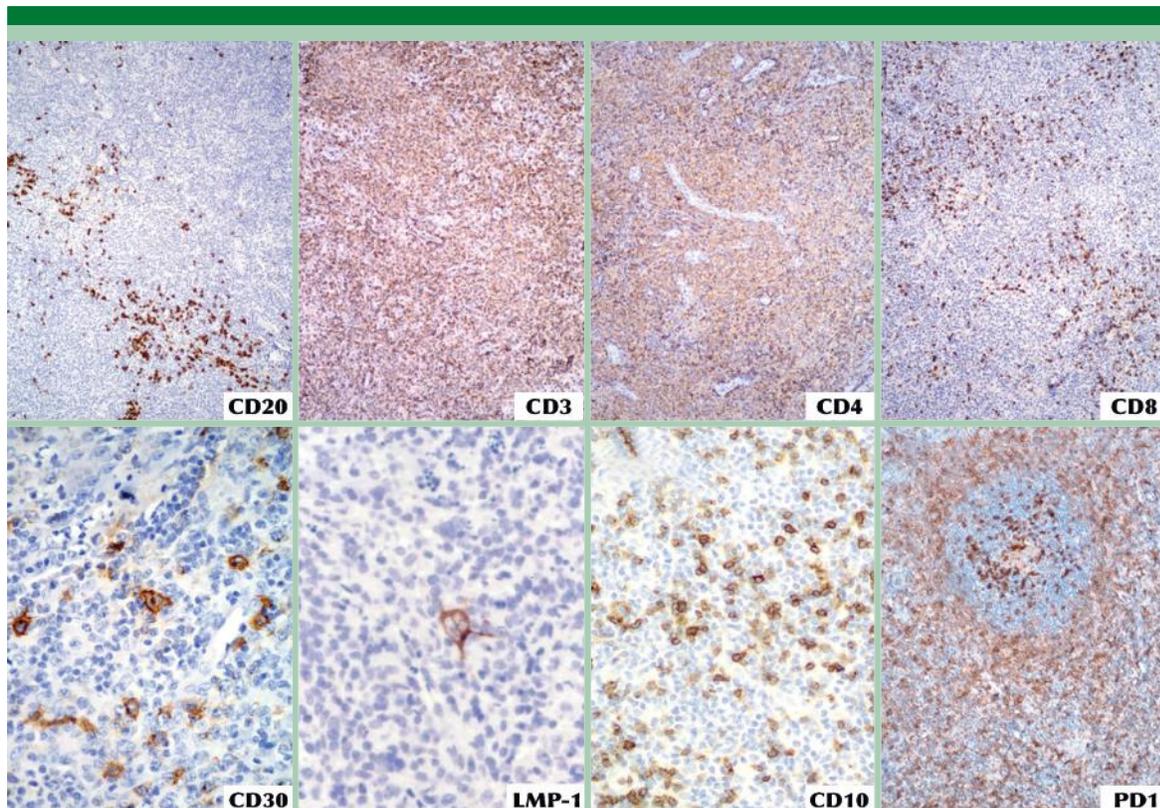


Figura 5. Inmunohistoquímica del linfoma T angioinmunoblástico (véase texto sección de inmunohistoquímica).

es adecuada, la coexpresión de CD10, Bcl6 y CXCL13 sugiere fuertemente el diagnóstico del linfoma T angioinmunoblástico y proporciona evidencia adicional de que este linfoma deriva de células T cooperadoras foliculares. Las células T cooperadoras foliculares en el linfoma T angioinmunoblástico también expresan CD278 (*ICOS / Inducible Co-Stimulator*), CD274/PD1 (*Programmed death-1*), CD195/CXCR5 (*C-C chemokine receptor 5*), CD154 (*CD40 ligand*) y la proteína asociada con SAP [(*SLAM-Associated Protein, MAF (c-MAF)*), CD200 (*OX-2 membrane glycoprotein*), CD40L y NFATC1 (*Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1*).^{1,14,24} El CD57

(Leu7) es menos específico y se expresa únicamente en una proporción menor de células T cooperadoras foliculares.^{1,3,10} La proliferación de células dendríticas foliculares es un dato característico del linfoma T angioinmunoblástico y puede valorarse fácilmente mediante inmunomarcación con CD21, C35 y/o CD23. La malla de células dendríticas foliculares está desorganizada y predominantemente se centra alrededor de las vénulas de endotelio alto y hacia la periferia del ganglio linfático.^{1,8} **Figura 6**

Es importante mencionar que ningún marcador por sí solo establece el diagnóstico del origen de

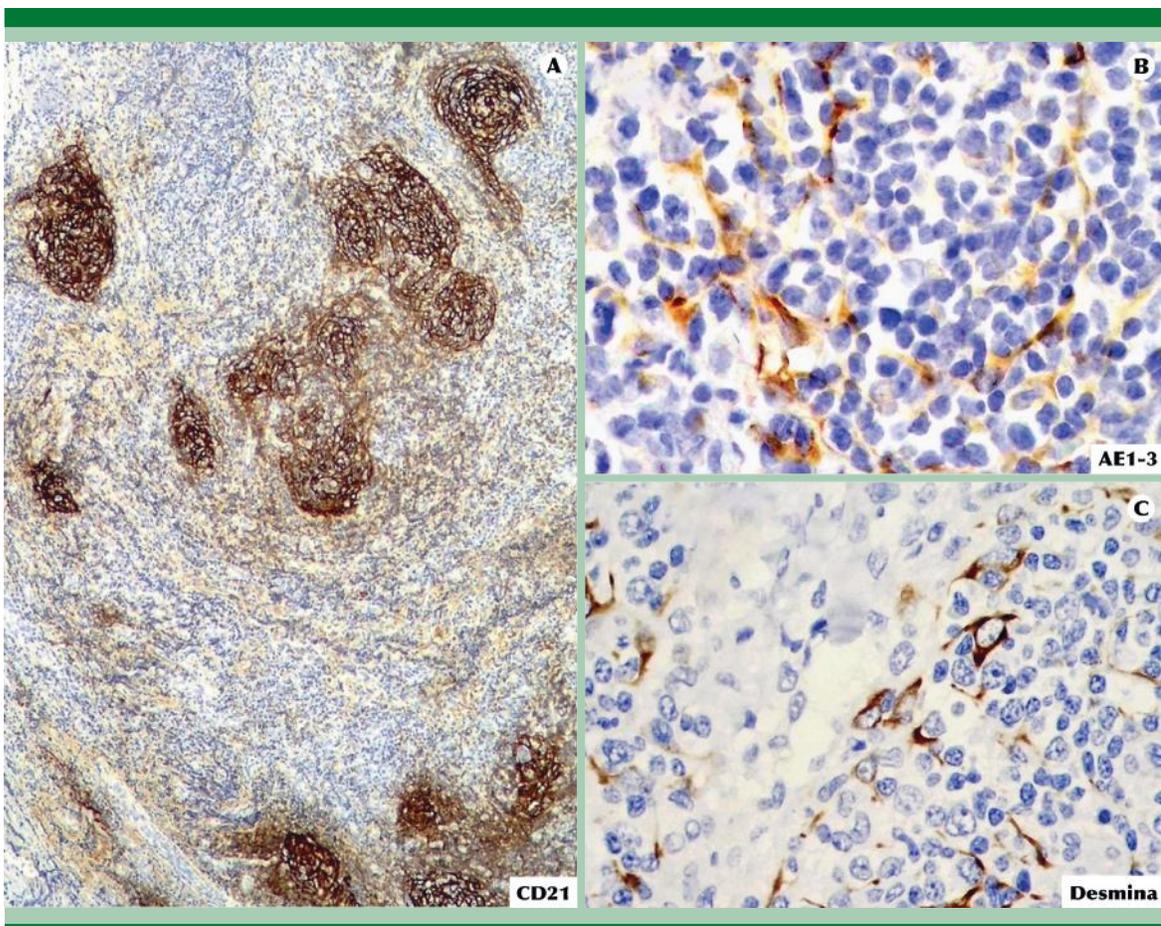


Figura 6. A) En el linfoma T angioinmunoblástico hay hiperplasia de células dendríticas foliculares, como se muestra por medio del CD21. Existe una malla de células dendríticas foliculares positivas a citoqueratina (B) y desmina (C).

células T cooperadoras foliculares.^{1,2,25} Diversos investigadores han postulado que PD1 e ICOS son más sensibles que CXCL13, BCL6 o CD10, por lo que se recomienda la expresión de por lo menos tres marcadores de células T cooperadoras foliculares para establecer que la población neoplásica se origine de estas células.^{3,18} Aunque la expresión de marcadores TFH es característica del linfoma T angioinmunoblástico, es importante conocer que hasta 28% de los linfomas T periféricos pueden expresar marcadores de células T cooperadoras foliculares y, además, mostrar algunas características similares al linfoma T angioinmunoblástico (LTAIB), lo que sugiere que su espectro puede ser amplio y existe sobreposición morfológica entre el LTAIB y el linfoma T periférico. Diversos investigadores han informado la proliferación de células reticulares citoqueratina positivas (*cytokeratin interstitial reticulum cells*, CIRC por sus siglas en inglés) en casos de LTAIB.^{23,26} Estas células, que son miofibroblastos especializados de origen mesenquimal, del ganglio linfático tienen citoplasma delgado, alargado de morfología dendrítica y coexpresan vimentina, desmina y citoqueratina²⁷ (Figura 6). Están distribuidas en forma difusa en la proliferación neoplásica y son de importante ayuda en el diagnóstico de LTAIB.²⁶ Su función en el linfoma T angioinmunoblástico se desconoce; sin embargo, se sabe que estas células estromales pueden influir en la homeostasis, la activación y la proliferación de linfocitos T. Particularmente se ha demostrado que estas células reticulares ayudan al mantenimiento de células T (*naive*), inducen tolerancia específica de antígenos (*Ag-specific tolerance*) y restringen la expansión de las células T recién activadas.²⁷

El origen celular del linfoma T angioinmunoblástico, a partir de células T cooperadoras foliculares, ofrece un modelo para explicar varias de las particularidades clínicas y patoló-

gicas inherentes a esta enfermedad.²⁵ Algunos de estos rasgos son la expansión de las células B y la íntima asociación con los centros germinales en etapas iniciales de la enfermedad, la considerable proliferación de células dendríticas foliculares, así como la hipergammaglobulinemia y las manifestaciones autoinmunes.^{3,28} El CXCL13 (*C-X-C motif chemokine ligand 13*) es probablemente un mediador clave en el linfoma T angioinmunoblástico. Esta quimiocina es esencial en el reclutamiento de células B en centros germinales y para la activación y expansión de células B, la diferenciación plasmacítica y la hipergammaglobulinemia policlonal, así como para promover la proliferación de vénulas de endotelio alto, características de la enfermedad. Además, las células T cooperadoras foliculares sanas pueden suprimir las respuestas de las células T inhibiendo la proliferación y función de los linfocitos T/CD4, especialmente a través del factor de crecimiento transformante β , y la producción de IL-10, lo que puede contribuir a las respuestas defectuosas de células T, presentes en el linfoma T angioinmunoblástico.²⁸ Esta alteración de células T también puede favorecer la reactivación del virus Epstein-Barr con expansión de inmunoblastos B infectados, y la aparición ocasional de trastornos linfoproliferativos B-EBV positivos, que pueden verse en el linfoma T angioinmunoblástico.³ Las manifestaciones clínicas de la enfermedad suelen expresar respuesta inflamatoria y/o sistema inmunitario alterados (desregulados), lo que apoya el concepto de un sistema inmunológico disfuncional.³

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede haber sobreposición morfológica entre el linfoma T angioinmunoblástico, la hiperplasia atípica paracortical de la zona T y el linfoma T periférico. La hiperplasia paracortical atípica por lo general se asocia con infecciones virales o con

reacción hiperinmunitaria secundaria a diversas enfermedades autoinmunitaria.²⁹ La paracorteza, en estos casos, suele estar expandida por infiltrado celular mixto, compuesto por linfocitos medianos y pequeños, sin atipia. Además, la confusión en ocasiones es mayor, puesto que en las hiperplasias reactivas puede haber mezcla de células plasmáticas, eosinófilos e inmunoblastos, que es una población similar a la composición celular del linfoma T angioinmunoblástico. Lo que orienta al diagnóstico de hiperplasia paracortical atípica es la preservación de la arquitectura de los ganglios linfáticos con folículos y centros germinales hiperplásicos, y la falta de proliferación anormal de células dendríticas foliculares. En estas circunstancias la inmunomarcación puede ayudar. La hiperplasia atípica por lo general tiene una población mixta de células T CD4/CD8 positivas con células CD20 positivo dispersas, y una concentración variable de células CD30 positivas. Además, las células PD1 y CD10 positivas, si son identificadas, están confinadas a los folículos. En los casos cuyo diagnóstico final sea complicado, a pesar de lo anterior, puede recurrirse al reordenamiento de receptores T (TCR).^{8,18}

En la clasificación de la OMS de 2016, además del linfoma T angioinmunoblástico, se incluyen otros dos linfomas de origenados de células T cooperadoras foliculares (TFH) como enfermedades provisionales.^{1,14} El primero es el linfoma T periférico ganglionar con inmunofenotipo TFH, que comparte algunas de las características morfológicas con el linfoma T angioinmunoblástico. Sin embargo, carece del entorno celular polimorfo inflamatorio, la vascularización aumentada y la expansión de células dendríticas foliculares típicas del linfoma T angioinmunoblástico. Es posible que este linfoma sea parte del espectro morfológico del linfoma T angioinmunoblástico y la OMS indica que si la proliferación celular

neoplásica no llena todos los criterios deberá diagnosticarse: linfoma T ganglionar con inmunofenotipo TFH.^{1,14} El otro es el linfoma folicular TFH, que puede asociarse con la translocación t(5;9)(q33;q22), presente, incluso, en 20% de los casos.¹ Histopatológicamente puede parecerse al linfoma B folicular, a la transformación progresiva de los centros germinales o al linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.^{1,3} La manifestación clínica es similar al linfoma T angioinmunoblástico; sin embargo, histopatológicamente no tiene las características típicas del mismo.¹ Aún no está claro si el linfoma folicular TFH representa una variante o es una manifestación temprana de linfoma T angioinmunoblástico, pero es interesante que la translocación t(5;9)(q33;q22) también puede aparecer en algunos casos de linfoma T angioinmunoblástico, y que algunos casos de linfoma T folicular TFH, en biopsias subsecuentes, han presentado datos histológicos de linfoma T angioinmunoblástico.^{1,18} Estos linfomas están incluidos en la misma categoría de linfomas de células T cooperadoras foliculares, no solo por su inmunofenotipo sino a que tienen características genéticas comunes. Estas incluyen mutaciones somáticas recurrentes de *TET2*, *RHOA*, *IDH2*, *CD28* y *DNMT3A*, así como fusiones de *ITK-SYK* y *CD28-CTLA4*.^{20,24} En la era de la medicina individualizada, estos hallazgos seguramente conducirán a ensayos terapéuticos dirigidos en pacientes con linfomas de células T cooperadoras foliculares.²⁰

El diagnóstico diferencial entre el linfoma T angioinmunoblástico y el linfoma T periférico (NOS), en especial con la variante de la zona T, puede resultar difícil.¹⁸ El infiltrado celular en estas enfermedades puede ser similar, incluida la identificación de células pequeñas a medianas, con poca o sin atipia y un fondo polimórfico inflamatorio con eosinófilos, células plasmáticas

e histiocitos epitelioides. En ambas alteraciones puede haber vénulas de endotelio alto prominentes, grupos de células claras y las células dispersas que semejan células de Hodgkin. Las características que favorecen el diagnóstico de linfoma T angioinmunoblástico son la coexistencia de vénulas de endotelio alto ramificadas prominentes, los sinusoides corticales periféricos abiertos y distendidos, y la proliferación de células dendríticas foliculares. Cabe hacer notar que las células T con inmunofenotipo de células T cooperadoras foliculares (CD10+, BCL6+, CXCL13+, ICOS+ y PD1+), también pueden verse en el linfoma T periférico, pero no en la hiperplasia paracortical atípica.²⁰ Puesto que muchos casos de linfoma T angioinmunoblástico muestran atipia citológica mínima de células T, la diferencia con el linfoma de Hodgkin clásico variante celularidad mixta puede ser compleja. En el linfoma T angioinmunoblástico puede haber numerosas células B positivas para el virus Epstein-Barr, con características similares a las células mononucleadas de Reed-Sternberg (células de Hodgkin) y el inmunofenotipo puede ser similar expresando CD30 y CD15. En esta situación debe prestarse atención especial a la expansión de células dendríticas, atipia celular y expresión de marcadores de células T cooperadoras foliculares. El análisis de clonalidad puede ser útil, pues a diferencia del linfoma de Hodgkin clásico, los estudios moleculares revelan reordenamientos clonales del gen de la cadena TCR γ en el LTAIB¹⁸.

Por último, debido a la frecuente aparición de blastos B distribuidos aleatoriamente en el linfoma T angioinmunoblástico, el linfoma B rico en células T-histiocitos (LBRCTH) debe incluirse en el diagnóstico diferencial. En el LBRCTH, el infiltrado de fondo no es tan polimórfico como en el del linfoma T angioinmunoblástico, no hay proliferación de vénulas de endotelio alto

ni tiene células dendríticas foliculares, y los blastos B son generalmente negativos a CD30 y al virus Epstein-Barr.³⁰ Además, en el análisis de biología molecular del LBRCTH se encuentra reordenamiento del gen IGH monoclonal, y del gen TCR.³⁰

CONCLUSION

En patología linfoide, el interés en las células T cooperadoras foliculares se debe a que en años recientes se ha descubierto que originan diversos linfomas T periféricos.¹⁰ Fue por medio de las características inmunohistoquímicas y de la expresión del perfil genético (*Gene expression profiles/GEP*) que pudo clasificarse a los linfomas T con inmunofenotipo de células T cooperadoras foliculares, donde el linfoma T angioinmunoblástico el representante principal de este grupo. La importancia de esta clasificación es que han mejorado los criterios para el diagnóstico y se ha dado pauta para la creación de estrategias terapéuticas en pacientes con linfoma T angioinmunoblástico.²⁰ La historia natural del linfoma T angioinmunoblástico es posiblemente la más variable entre los subtipos de linfomas T periféricos.^{1,2} A pesar de esta variabilidad, el pronóstico general en pacientes con linfoma T angioinmunoblástico sigue siendo muy malo.^{9,10} Sin embargo, recientes descubrimientos de diversos eventos genéticos en el linfoma T angioinmunoblástico proporcionado importante información sobre el origen y el desarrollo de este subtipo inusual de linfoma de células T cooperadoras foliculares.^{31,32}

REFERENCIAS

1. Piris MA, et al. Update on peripheral T-cell lymphomas with T-helper phenotype: Are there too many subtypes? *Semin Diagn Pathol.* 2020;37:24-31. doi: 10.1053/j.semdp.2019.12.005.
2. Vinuesa CG, et al. Follicular Helper T cells. *Annu Rev Immunol.* 2016 May 20;34:335-68. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055605.

3. Gaulard P, et al. Follicular helper T cells: implications in neoplastic Hematopathology. *Semin Diagn Pathol*. 2011;28:202-213. doi: 10.1053/j.semdp.2011.03.003.
4. De Leval L, 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;109:4952-63. DOI: 10.1182/blood-2006-10-055145
5. Yabe M, et al. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2019;176:99-126. doi: 10.1007/978-3-319-99716-2_5.
6. Lunning MA, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. *Blood*. 2017;129:1095-1102. doi: 10.1182/blood-2016-09-692541.
7. Windsor R, et al. Peripheral T-cell lymphoma in childhood: Population-based experience in the United Kingdom over 20 years. *Pediatric Blood & Cancer* 2008;50:784-787 doi: 10.1002/pbc.21293
8. Quintanilla-Martínez L, et al. Angioimmunoblastic T cell Lymphoma En: Jaffe ES, Aber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martínez L, Editores. *Hematopathology 2nd Edition*. China: Elsevier; 2017. p 659-672.
9. Hong H, et al. Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma: A Prognostic Model From a Retrospective Study. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:2911-2916. doi: 10.1080/10428194.2018.1459610.
10. Schmitz N, et al. How I manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future. *Br J Haematol*. 2017;176:851-866. doi: 10.1111/bjh.14473.
11. Frizzera G, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Lancet* 1974;303:1070-1073. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90553-4
12. Radaszkiewicz T, et al. Lymphogranulomatosis X. *Klinisches Bild, Therapie und Prognose*. *Dtsch Med Wochenschr*. 1975;100:1157-1163. doi: 10.1055/s-0028-1106350.
13. Harris NL, et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
14. Swerdlow S, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
15. Crickx E, et al. Clinical spectrum, evolution, and management of autoimmune cytopenias associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2019;103:35-342. doi: 10.1111/ejh.13239.
16. Sachdev R, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma presenting with extensive marrow plasmacytosis and hypergammaglobulinaemia: a diagnostic challenge. *Pathology*. 2018;50:665-668. doi: 10.1016/j.pathol.2018.03.014.
17. Hoskins S, et al. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Dermatol Online J*. 2019;25:1:4.
18. De Leval L. Approach to nodal-based T-cell lymphomas. *Pathology*. 2020;52:78-99. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.012
19. Attygalle A, et al. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood*, 2002;99:627-633. doi: 10.1182/blood.v99.2.627
20. Fujisawa M, et al. Recent Progress in the Understanding of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57:109-119. doi: 10.3960/jslrt.17019.
21. Moskowitz AJ. Practical Treatment Approach for Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *J Oncol Pract*. 2019;15:137-143. doi: 10.1200/JOP.18.00511.
22. Sabattini E, et al. CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica*. 2013;98:e81-2. doi: 10.3324/haematol.2013.084913.
23. López-Márquez A, et al. Utilidad diagnóstica del CD10, BCL-6 y desmina en el linfoma T angioimmunoblástico. Estudio inmunohistoquímico de 7 casos. *Rev Esp Patol*. 2005;32: 221-228
24. Jiang M, et al. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:239-249. doi:10.1080/17474086.2017.1281122.
25. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity*. 2019;50:1132-1148. doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011
26. Jones D, et al. Characteristic Proliferations of Reticular and Dendritic Cells in Angioimmunoblastic Lymphoma-Am *J Surg Pathol*. 1998;22:956-64. doi: 10.1097/00000478-199808000-00005.
27. Fletcher AL, et al. Lymph node fibroblastic reticular cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:350-361. doi:10.1038/nri3846.
28. Marinova E, et al. Germinal center helper T cells are dual functional regulatory cells with suppressive activity to conventional CD4T cells. *J Immunol*. 2007;178:5010-5017. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.5010.
29. Louissaint A, et al. Infectious mononucleosis mimicking lymphoma: distinguishing morphological and immunophenotypic features. *Mod Pathol*. 2012;25:1149-1159. doi: 10.1038/modpathol.2012.70.
30. Sukswai N, et al. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update. *Pathology*. 2020;52:53-67. doi: 10.1016/j.pathol.2019.08.013.
31. Odejide O, et al. A Targeted Mutational Landscape of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *Blood*. 2014;123:1293-1296. doi: 10.1182/blood-2013-10-531509.
32. Sakata-Yanagimoto M, et al. Molecular mechanisms of angioimmunoblastic T-cell lymphoma development. *Rinsho Ketsueki* 2016;57:1038-1043. doi: 10.11406/rinketsu.57.1038.