

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS LINFOMAS T GANGLIONARES

Autores por orden alfabético:

Cabral Lorenzo, María Cecilia

Hospital de Clínicas “José de San Martín” y CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

De Dios Soler, Marcela

Hospital de Oncología “María Curie”, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

García Rivello, Hernán

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Martín, Carlos Alberto

Consultorio de Hematopatología, La Plata, Provincia de Buenos Aires

Metrebián, María Fernanda

CEMIC e Instituto Alexander Fleming, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Narbaitz, Marina

Instituto de Investigaciones Hematológicas (Academia Nacional de Medicina) y

FUNDALEU, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Conflictos de intereses

Hernán García Rivello ha recibido grants de Roche y Pfizer para proyectos de investigación. Marina Narbaitz ha recibido honorarios de Novartis y Takeda por conferencias y actividad docente. María Cecilia Cabral Lorenzo, Carlos Alberto Martín, Marcelo de Dios Soler y María Fernanda Metrebian no presentan conflictos de interés.

Disclaimer

El presente documento fue redactado con el apoyo de un *grant* irrestricto de Takeda Pharmaceutical. El patrocinador no participó en la generación del contenido.

Introducción

Los linfomas T son neoplasias linfoides heterogéneas, de complejo diagnóstico, en general agresivas, de baja frecuencia en nuestro medio y con escasa respuesta a los regímenes quimioterápicos convencionales. Muchos pacientes son sometidos a estudios multidisciplinarios y multicéntricos con el fin de hallar terapias diana que mejoren la sobrevida.

En forma general, los linfomas T se clasifican en centrales y periféricos, y en ganglionares y extraganglionares, aunque también pueden presentarse con compromiso, principalmente, de sangre periférica (formas diseminadas/leucémicas) y cutáneo (Tabla 1). A pesar de esta clasificación, las formas de presentación no son excluyentes entre sí. Como ejemplo, un linfoma cutáneo o extranodal puede presentar compromiso ganglionar y viceversa.

Tabla 1. Clasificación de los linfomas T

DISEMINADOS/LEUCÉMICOS	EXTRAGANGLIONARES	CUTÁNEOS	GANGLIONARES
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia prolinfocítica T • Leucemia de linfocitos grandes granulares • Desorden linfoproliferativo (LPD) crónico de células NK • Leucemia agresiva de células NK • LPD sistémico de células T EBV+ de la niñez • Infección crónica activa de células T/NK, EBV+ (CAEBV) • ATCLL (HTLV-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma T/NK extranodal, tipo nasal • Linfoma T asociado a enteropatía • Linfoma T monomorfo epiteliotropo • Linfoma T intestinal, NOS • LPD T indolentes del tubo digestivo • Linfoma T hepatoesplénico • ALCL asociado a implante mamario 	<ul style="list-style-type: none"> • Micosis fungoide • Síndrome de Sézary • LPD primario cutáneo CD30+ • Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis • Linfoma cutáneo primario de células T gamma-delta • Linfoma T primario 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma T periférico, NOS • Linfoma T <i>helper</i> folicular (tipo angioinmunoblástico, folicular y NOS) • ALCL CD30+ ALK +/- • Linfoma T/NK EBV+ ganglionar • ATCLL (HTLV-1)

		cutáneo CD8+ epidermotropo <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma T primario cutáneo CD8+ acral • LPD primario cutáneo CD4+ de células pequeñas/medianas • LPD tipo <i>hydroa</i> vacciniforme • Alergia severa a la picadura de mosquito 	
--	--	--	--

La frecuencia de los linfomas T en el mundo occidental es baja, aunque algunos países de América Latina, como México, Colombia, Perú y, en menor medida, Chile y Ecuador, tienen una mayor frecuencia que en Argentina. Las corrientes migratorias actuales podrían ser una de las causas del incremento de estos linfomas en nuestro país; como parte de una iniciativa conjunta con otros países latinoamericanos, se encuentra en marcha un registro de casos de linfomas T.¹

Los linfomas de células linfoides T maduras (linfomas T periféricos, PTCL) representan un grupo heterogéneo desde su patogenia, características morfológicas, fenotípicas y perfil molecular. De acuerdo con las actuales clasificaciones (Organización Mundial de la Salud [OMS] –Anexos 1A y 1B– e *International Consensus Classification [ICC]* –Anexo 2–, ambas de 2022),²⁻⁴ los linfomas T ganglionares se clasifican en los siguientes:

- linfomas T periféricos no específicos (PTCL-NOS);
- linfomas T *helper* foliculares (nTFHL):
 - tipo angioinmunoblástico (nTFHL-AI), que es el de mayor frecuencia,
 - tipo folicular (nTFHL-F),

- otros linfomas T ganglionares con fenotipo T *helper* folicular no específicos (nTFHL, NOS);
 - linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) ALK+ y ALK-;
 - leucemia/linfoma T del adulto (ATCLL);
 - linfoma T ganglionar o natural *killer* (NK) positivo para el virus de Epstein-Barr (EBV).
- Debido a las dificultades diagnósticas, surge la necesidad de familiarizarse con estas entidades de manera más sencilla, con el fin de progresar en el diagnóstico.

Metodología

Con el objetivo de interpretar adecuadamente la mejor evidencia disponible y adaptarla al contexto local mediante una estrategia válida y confiable,⁵ se llevó a cabo un consenso de expertos mediante el método Delphi modificado. Esta herramienta consiste en un proceso estructurado, en el cual se emplean cuestionarios en etapas o ruedas, hasta lograr un consenso grupal de los expertos participantes mediante retroalimentación controlada.^{6,7}

Para la generación de estas recomendaciones, se convocó a un panel de expertos argentinos con amplia experiencia en el diagnóstico de los PTCL. En función de la evidencia publicada en las principales bases de datos biomédicas al momento de su redacción, se elaboró un cuestionario de 17 preguntas (10 con opciones de respuesta mediante una escala de Likert de 5 puntos, 1 con respuesta politómica y 6 con desarrollo en forma de texto con cantidad máxima de palabras). El cuestionario se remitió al panel de expertos en forma individualizada y con cegamiento mediante una plataforma digital. Los niveles de consenso y la medida de estabilidad para concluir el proceso de consultas se detallan en la Tabla 2.^{7,8} Se generaron nuevas preguntas en función de las sugerencias del panel de expertos que se enviaron para su reconsideración en una segunda rueda. Después de dos encuentros finales, se elaboraron las presentes recomendaciones, evaluadas y aprobadas por todos los expertos, y dirigidas a todos los miembros del equipo de salud que asisten a pacientes con PTCL.

Tabla 2. Niveles de consenso sugeridos para el método DELPHI

Consenso fuerte de expertos: acuerdo \geq 80 %.
Consenso de expertos: acuerdo \geq 70 % + tasa de abstención < 20 %.

Sin consenso: acuerdo < 70 % ± tasa de abstención ≥ 20 %.
Condición de estabilidad: cuando la proporción de expertos que no modificaron la respuesta respecto a la rueda precedente alcanzaba el 70 %.
Punto de buena práctica: práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del grupo de expertos.

Recomendaciones

[1] *Punto de buena práctica:* La educación del equipo de salud (cirujanos, instrumentadoras quirúrgicas, clínicos, hematólogos, etc.) en relación con el cuidado preanalítico de la muestra es fundamental para un adecuado procesamiento con fines diagnósticos.

Consenso fuerte de expertos

[2] *Punto de buena práctica:* La punción del ganglio o la biopsia por aguja tipo *trucut*, en lugar de la toma de muestra quirúrgica, se reservará exclusivamente en caso de contraindicación para efectuar una cirugía o de una ubicación de difícil acceso para un procedimiento quirúrgico. En estos casos se requieren de 6 a 8 cilindros (14-16G) y, de ser posible, el estudio se complementará con citometría de flujo y estudios moleculares.

Consenso fuerte de expertos

[3] *Punto de buena práctica:* Se recomienda una biopsia no menor a 1 cm y la presencia de patólogo intraoperatorio. De no ser posible la presencia de patólogo y siempre con muestras no menores a 1 cm, se enviará la mitad del material en formol *buffer* 10 % a Anatomía Patológica. De la mitad restante, se enviará parte del material, en solución fisiológica, a citometría de flujo y parte para estudio molecular. En caso de sospecha clínica de patología infecciosa, se enviará además material para cultivo.

Consenso de expertos

[4] *Punto de buena práctica:* La muestra debe procesarse de forma inmediata, preservada en formol *buffer* al 10 %, para asegurar su rápida fijación.

Consenso fuerte de expertos

De acuerdo con la guía del Colegio Americano de Patólogos para el manejo de las biopsias quirúrgicas, la/s muestra/s extraída/s del paciente deben colocarse preferentemente de manera inmediata (o en menos de 30 minutos luego de la toma) en el contenedor con la solución fijadora y preservarse a temperatura ambiente. Debe evitarse el sobrecalentamiento o la congelación de la muestra. En caso de ser posible, la evidencia recomienda que se constate el tiempo de isquemia tibia y fría.⁹

El medio fijador ideal es el formol *buffer* al 10 %, listo para usar (comercial) o preparado bajo normas de seguridad, con control del pH. El formol debe mantenerse siempre cerrado para evitar contaminación, evaporación y modificaciones en su composición. Según las recomendaciones, el volumen de formol utilizado debe ser entre 15 y 20 veces mayor que el volumen de la muestra. El tiempo de fijación no debe exceder las 48 horas para evitar la sobrefijación y alteración de los epítopes antigénicos.⁹

En cuanto a la preparación de una solución neutra de formol *buffer* al 10 % de forma no comercial, el panel de expertos recomienda el siguiente modo de preparación:

- formalina (formaldehído al 40 % peso/volumen): 100 mililitros,
- fosfato de sodio monobásico monohidrato: 4 gramos,
- fosfato de sodio dibásico anhidro: 6,5 gramos,
- agua destilada: hasta 1 litro.

[5] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos sugiere que tanto la clasificación de la OMS como de la ICC deben difundirse entre los especialistas.

Consenso de expertos

La clasificación resulta imprescindible para la definición de las entidades, lo que permite el diagnóstico, la reproducibilidad y el enfoque terapéutico. Es un elemento esencial para la práctica clínica y para la investigación, que facilita un marco para la medicina de precisión y los ensayos clínicos, mejorando así el estándar de diagnóstico y tratamiento.^{2,3,10}

[6] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos considera importante conocer los siguientes datos epidemiológicos cuando se evalúa una muestra de un paciente con sospecha de linfoma T ganglionar: edad (**consenso fuerte de expertos**), raza/etnia y sexo (**consenso de expertos**).

Cada subtipo de linfoma de células T presenta sus propias características biológicas y clínicas. Los datos epidemiológicos contribuyen a identificar a las poblaciones con mayor riesgo, como aquellas con exposición a ciertos factores ambientales. En segundo lugar, los datos epidemiológicos guían la evaluación diagnóstica de pacientes con sospecha de linfoma de células T, identificando características clínicas claves o hallazgos de laboratorio que indican un subtipo específico de linfoma.

Por otra parte, la incidencia de los linfomas de células T varía según la región geográfica y algunos subtipos son más comunes en ciertas áreas. Por ejemplo, la ATCLL es más común en Japón, el Caribe y partes de África, mientras que el linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal, es más común en Asia.

[7] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos considera importante conocer los datos clínicos y bioquímicos descritos en la Tabla 3 cuando se evalúa una muestra de un paciente con sospecha de linfoma T ganglionar.

Consenso fuerte de expertos

Tabla 3. Datos clínicos y bioquímicos a considerar en los pacientes con linfoma T ganglionar

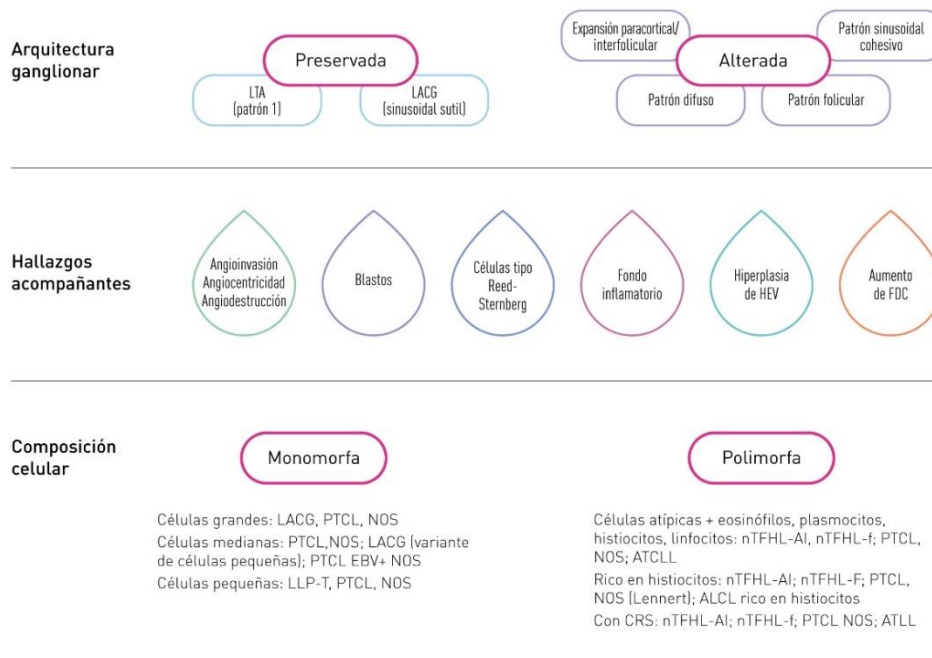
	PTCL-NOS	nTFHL-AI	ATCLL
Cuadro clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Poliadenopatías, síntomas B, prurito (paraneoplásico) • Síndrome hemofagocítico (raro) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación frecuente en estadios avanzados • Poliadenopatías periféricas generalizadas, síntomas B, hepatoesplenomegalia, compromiso de la médula ósea (70 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 subtipos clínicos: <i>smoldering</i>, crónico (subtipos favorable y desfavorable), linfoma y leucémico, definidos por el patrón de compromiso de órganos, valores de

		<ul style="list-style-type: none"> • Erupción maculopapular pruriginosa • Nódulos cutáneos con o sin ulceración infrecuentes • Ascitis, derrame pleural y artritis 	<p>LDH/calcio y grado de manifestación leucémica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presentación muy variable • Poliadenopatías generalizadas, lesiones cutáneas (50 %), hepatoesplenomegalia y manifestaciones secundarias a la infiltración de diversos órganos, particularmente sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, huesos y pulmones
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (paraneoplásica) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica autoinmune (anticuerpos calientes o aglutininas frías), trombocitopenia, factor reumatoideo positivo, crioglobulinemia y anticuerpos antimúsculo liso positivos • Leucocitosis neutrofílica, eosinofilia, linfopenia • Hipergammaglobulinemia policlonal o monoclonal; hipogammaglobulinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis con aumento de linfocitos anormales, que muestran núcleos cerebriformes o similares a flores, aumento de LDH e interleuquina 2, hipercalcemia, neutrofilia/eosinofilia paraneoplásicas

[8] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos considera que las características morfológicas descritas en la Tabla 4 y la Figura 1¹¹ son sugestivas de linfoma T ganglionar al momento de evaluar una muestra de un paciente con dicha sospecha diagnóstica.

Tabla 4. Características morfológicas sugestivas de linfoma T ganglionar

Consenso fuerte de expertos
Atipia citológica en linfocitos T (medianos a grandes, irregulares, nucleolos evidentes, células de citoplasma claro, etc.)
Borramiento completo o parcial de la histoarquitectura ganglionar
Compromiso sinusal/vascular
Fondo inflamatorio acompañante (eosinófilos, neutrófilos, plasmocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas)
Incremento de la vascularización de las vénulas de endotelio alto
Necrosis vascular, angiocentrismo, angioinvasión
Presencia de figuras mitóticas/índice mitótico elevado
Proliferación/expansión interfolicular o difusa por proliferación monomorfa o polimorfa
Consenso de expertos
Incremento de FDC a nivel extrafolicular
Presencia de blastos activados

Figura 1. Características morfológicas de los linfomas T ganglionares (adaptada y modificada de De Leval, 2019)

[9] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos enfatiza que la detección mediante técnica de inmunohistoquímica (IHC) de CD30 (fuerte, uniforme y en más del 75 % de la población), junto a la expresión de otros marcadores T y la presencia o ausencia de ALK, son condiciones para establecer el diagnóstico de ALCL (Tabla 5).

Consenso fuerte de expertos

Tabla 5. Características de los ALCL

ALCL ALK+	ALCL ALK-
Epidemiología	
<ul style="list-style-type: none"> Más frecuente en niños y adolescentes (3 veces más frecuente en varones) Raro en adultos (3 % de los linfomas no Hodgkin) 	<ul style="list-style-type: none"> Más frecuente en adultos
Sitios de compromiso	
<ul style="list-style-type: none"> Ganglionar (90 %) Extraganglionar: piel; hueso; tejidos blandos; pulmones; médula ósea (se recomienda efectuar siempre IHC para CD30 y ALK: la presencia de 1 célula ALK+ es suficiente para el diagnóstico de compromiso). 	<ul style="list-style-type: none"> Ganglionar y sitios extraganglionares con igual frecuencia Extraganglionar único o múltiple: tejidos blandos, mediastino, médula ósea, hígado, bazo, tracto gastrointestinal y mama
Histología	
<ul style="list-style-type: none"> Patrones de crecimiento: paracortical, sinusoidal, perifolicular, intravascular y difuso Sitios extraganglionares: proliferación difusa e infiltrante que puede asociarse con necrosis tumoral Morfología de la variante clásica: grupos cohesivos (playas o grupos aislados) de células grandes atípicas, CD30+, con abundante citoplasma y núcleos pleomórficos “Células <i>hallmark</i>”: células grandes con núcleos excéntricos con forma de U/C/arriñonados o “en <i>donut</i>”, rodeando un área de Golgi eosinófila Otras variantes morfológicas: de células 	<ul style="list-style-type: none"> Borramiento completo o parcial por infiltrados difusos y cohesivos de células tumorales con iguales características a las del ALCL ALK+ incluyendo la presencia de “células <i>hallmark</i>” Ocasionalmente, se observa un patrón de macrófagos “en cielo estrellado”. En los casos con afectación parcial, el patrón puede ser sinusoidal o perifolicular.

pequeñas (patrón de crecimiento perivascular); linfohistiocítica; tipo linfoma de Hodgkin (variante esclerosis nodular); fondo rico en neutrófilos; con células gigantes; con células “en anillo de sello”; sarcomatoide	
--	--

[10] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos recomienda la detección del virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 [HTLV-1] (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) para establecer el diagnóstico de ATCLL.

Consenso fuerte de expertos

Punto de buena práctica: La marcación de CD25 (por citometría de flujo o IHC) puede sugerir el diagnóstico.

La ATCLL es una neoplasia derivada de células T asociada al HTLV-1. Existen cuatro formas clínicas (*smoldering* o latente, leucémica, crónica [subtipos favorable y desfavorable] y linfomatosa). Si bien presenta afectación de múltiples sitios (sangre periférica, piel y tracto gastrointestinal), representa un diagnóstico diferencial de los linfomas T ganglionares, sobre todo en los pacientes con presentación clínica atípica, forma linfomatosa y en sitios no endémicos.^{2,3}

El diagnóstico se realiza con la demostración de la integración monoclonal de ADN proviral del HTLV-1 en muestras de sangre periférica, tejido fresco y tejido fijado en formol.² En cuanto al inmunofenotipo, pueden expresar marcadores pan-T (CD2, CD3 y CD5), en general con delección de CD7. La mayoría de los casos son CD4+ y CD8–, pero rara vez pueden ser CD4– CD8+, doble negativos o doble positivos. La expresión de CD25 se observa en la mayoría de los casos, aunque su negatividad no excluye el diagnóstico. La marcación con CD30 puede ser positiva en forma variable, sobre todo en las células grandes, pero son ALK y moléculas citotóxicas negativas. Expresan además CCR4 y una proporción FOXP3. La citometría de flujo puede ser útil para evaluar la progresión de la enfermedad y diferenciar las variantes agresivas de las indolentes. Los diagnósticos diferenciales principales a tener en cuenta son PTCL-NOS; nTFHL-F, nTFHL-AI y ALCL.^{2,3}

[11] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos considera que los parámetros morfológicos son importantes para la diferenciación entre los subtipos de linfomas T foliculares (Tablas 6, 7 y 8; Figura 2).^{2,3,12,13}

Consenso de expertos

El nTFHL incluye al nTFHL-AI, prototipo de una entidad con perfil morfológico, fenotípico y mutacional característico. La superposición de características morfológicas y clínicas, junto a la similitud fenotípica de los linfomas T foliculares y el perfil mutacional, apoya la integración en una entidad única.²

En contraste con el nTFHL-AI, el nTFHL-F y el nTFHL-NOS (antes llamado LTP-NOS con fenotipo de linfoma T folicular [TFL]) son linfomas ganglionares menos estudiados, debido a su menor frecuencia, que también expresan un fenotipo de TFL. Las células neoplásicas expresan PD1, ICOS, CXCL3, CD10, BCL6, CXCR5, SAP, C-MAF, CD200, siendo los primeros 5 los más disponibles para el diagnóstico. Se destaca que el nTFHL, NOS es un diagnóstico de exclusión.

Según la evidencia, se reconocen como criterios diagnósticos:

- esenciales: células linfoides atípicas CD4+ CD8– (ocasionalmente CD4–), compromiso ganglionar, expansión de células dendríticas foliculares (FDC) y vénulas de endotelio alto (HEV);
- deseables: expresión de ≥ 2 marcadores para TFL que incluya PD1 fuerte, TCR clonal y/o mutación que involucre *RHOA* o *IDH2*.

La presencia de ciertas mutaciones se encuentra ligada a la expresión diferencial de algunos marcadores (ejemplo: mutación de *IDH2* p.R172 con marcación fuerte para CD10 y CXCL13) y morfología (ejemplo: células claras, en los que presentan mutación de *IDH2* asociada a *RHOA* p.G17V).

Tabla 6. Características clínicas de los subtipos de TFH

	nTFHL-AI	nTFHL-F	nTFHL, NOS
Características clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • 36 % de los linfomas no cutáneos 	<ul style="list-style-type: none"> • Similar a nTFHL-AI • Predominio masculino 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia desconocida

	<ul style="list-style-type: none"> • Predominio masculino y en mayores de 60 años • Estadio avanzado • Linfadenopatía generalizada • Hepatoesplenomegalia • Síntomas B • <i>Rash</i> cutáneo, prurito frecuente • Manifestaciones autoinmunes: anemia hemolítica, crioaglutininas, factor reumatoideo, trombocitopenia inmune, anticuerpos anti-SM • Hipergammaglobulinemia policlonal • Leucocitosis neutrofílica 	<p>y en mayores de 60 años</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio avanzado • Linfadenopatía generalizada • <i>Rash</i> cutáneo • Manifestaciones autoinmunes • Test de Coombs positivo • Hipergammaglobulinemia policlonal 	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio avanzado • Linfadenopatía generalizada • Manifestaciones autoinmunes • Test de Coombs positivo • Hipergammaglobulinemia policlonal
Progresión a neoplasias secundarias	<p>Sí: linfoma B de células grandes</p> <p>Pueden presentarse al momento del diagnóstico o en la evolución.</p> <p>Proliferación B inducida por infección por EBV + secundaria a inmunodeficiencia asociada al nTFHL-AI y la quimioterapia</p>	Rara: se describen casos infrecuentes de evolución a población monoclonal de células plasmáticas.	Sin evidencia de progresión a linfoma de Hodgkin clásico

Tabla 7. Aspectos morfológicos de los subtipos de nTFHL

	nTFHL-AI	nTFHL-F	nTFHL, NOS
Arquitectura ganglionar	<ul style="list-style-type: none"> Borramiento parcial o completo por un infiltrado polimorfo con extensión periganglionar frecuente mientras se respetan los senos corticales periféricos 	<ul style="list-style-type: none"> Borramiento parcial o completo 	<ul style="list-style-type: none"> Borramiento parcial o completo
Patrón/es de crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> Patrón 1: folículos hiperplásicos con centros germinales grandes, reactivos y, a menudo, zonas del manto mal definidas. Las células T neoplásicas son discretas. Se requiere IHC para resaltar la distribución perifolicular de las células T neoplásicas, que se derraman desde el borde del centro del folículo hacia el área perifolicular. La paracortical muestra proliferación de HEV y un infiltrado polimorfo, en gran parte, desprovisto de células neoplásicas. Patrón 2: infiltrado prominente de células T neoplásicas perifoliculares que borra la arquitectura ganglionar normal, excepto por unos pocos folículos regresivos residuales. Patrón 3: borramiento de la arquitectura ganglionar sin estructuras foliculares 	<ul style="list-style-type: none"> Nodular/folicular Patrón similar al FL: las células T neoplásicas forman nódulos bien definidos rodeados por zonas de manto atenuadas. Patrón en el que los nódulos recuerdan a la PTGC y muestran un aspecto “comido por polillas” con grupos/agregados de células T neoplásicas, rodeadas de pequeños linfocitos maduros tipo zona del manto IgD+. Es frecuente la coexistencia de ambos patrones. 	<ul style="list-style-type: none"> Patrón de la zona T y difuso, relativamente rico en células tumorales

	<p>identificables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los patrones superpuestos a menudo se encuentran en el mismo ganglio y pueden variar en biopsias consecutivas, no solo en la recaída, sino también en biopsias realizadas con semanas de diferencia. • El llamado nTFHL-AI “rico en células tumorales” se caracteriza por un aspecto monomorfo, con abundantes células T neoplásicas y un fondo inflamatorio disminuido. Esta morfología se puede ver en la recaída, en los casos en que las características típicas de nTFHL-AI estaban presentes en el momento del diagnóstico, lo que sugiere una progresión histológica. La expansión de FDC, demostrada por IHC, es la única característica tenue que discrimina nTFHL-AI “rica en células tumorales” de nTFHL-NOS. 	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión de CD10 y BCL6 por parte de las células T neoplásicas puede atribuirse erróneamente a las células B en los folículos, generando un diagnóstico erróneo de FL. 	
Citología	<ul style="list-style-type: none"> • Polimorfa • Las células tumorales son de tamaño pequeño a mediano, con citoplasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Monomorfa de tamaño mediano, con moderada a abundante 	<ul style="list-style-type: none"> • Monomorfa de mediano a gran tamaño

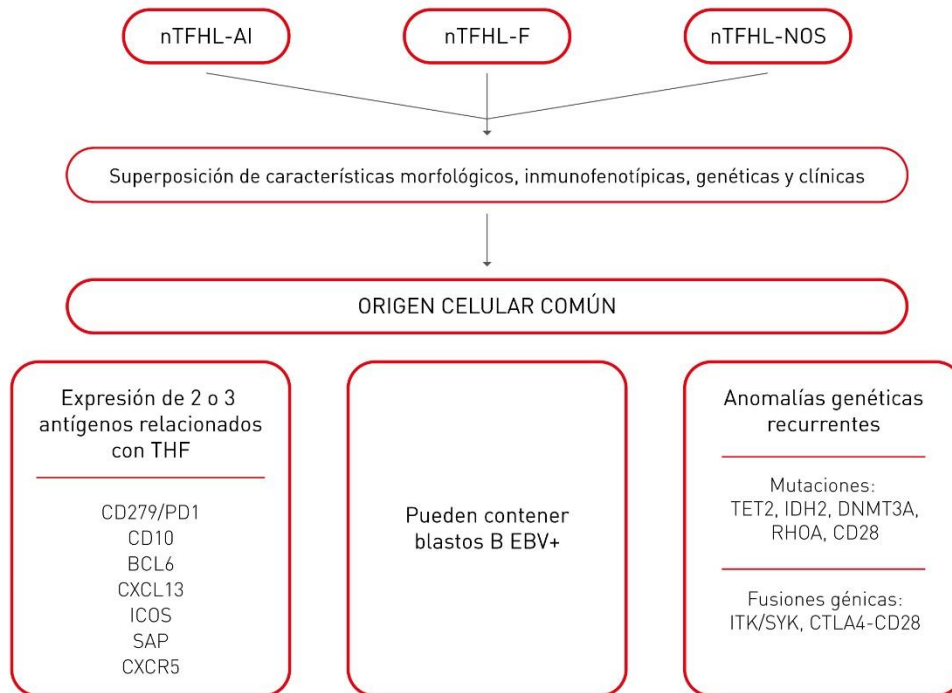
	<p>pálido a claro y atipia nuclear leve.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se acompañan de linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, histiocitos, histiocitos epitelioides. 	<p>cantidad de citoplasma claro y núcleos redondos a ligeramente irregulares</p>	
Proliferación de HEV en área interfolicular	<ul style="list-style-type: none"> • Presente 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausente 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausente
Proliferación de FDC en área interfolicular	<ul style="list-style-type: none"> • Presente 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausente 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausente
Inmunoblastos B /Células tipo Reed Sternberg, EBV+/-	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentemente presentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden verse dispersas y distribuidas en los nódulos similares a PTGC. Son CD30+ y muestran una expresión variable de antígenos de células B, CD15 y EBV. • Las células similares a Reed Sternberg están rodeadas por células T neoplásicas con un fenotipo TFH. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se encuentra bien caracterizada dada la baja frecuencia.
Otros datos		<ul style="list-style-type: none"> • El nTFHL-F puro es raro. La mayoría de los casos clasificados como nTFHL-F muestran 	

		<p>superposición histológica con nTFHL-AI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Además, el nTFHL-F puede recaer como nTFHL-AI típico y viceversa. 	
--	--	--	--

Tabla 8. Diagnósticos diferenciales con otros linfomas y causas no neoplásicas (adaptada y modificada de De Leval, 2019; Jaffe 2017)

PTCL-NOS		nTFHL-AI	
Causas no neoplásicas	Otros linfomas	Causas no neoplásicas	Otros linfomas
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia linfoide paracortical (zona T) • Linfadenitis viral (en especial, mononucleosis infecciosa) • Linfadenitis por fármacos • Linfadenopatía dermatopática • Linfadenitis por toxoplasmosis • Enfermedades granulomatosas • Linfadenitis en el síndrome linfoproliferativo autoinmune • Linfadenitis de Kikuchi-Fujimoto 	<ul style="list-style-type: none"> • nTHFL-AI • ALCL • Linfomas extraganglionares T/NK de tipo nasal • Linfoma B rico en células T e histiocitos • Linfoma de Hodgkin (clásico y predominio linfocítico nodular) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia linfoide paracortical (zona T) • Linfadenitis viral (en especial, mononucleosis infecciosa) • Linfadenitis por fármacos • Linfadenitis por toxoplasmosis • Enfermedad de Castleman, tipo plasmocelular 	<ul style="list-style-type: none"> • PTCL-NOS • Linfomas B, en especial linfoma B de la zona marginal, ganglionar y linfoma folicular • Linfoma B rico en células T e histiocitos • Linfoma de Hodgkin (clásico y predominio linfocítico nodular) • LPD originados en deficiencia y desregulación inmune

Figura 2. Origen celular común de los THF (adaptada y modificada de De Leval, 2019; OMS 2022; Jaffe 2017)



[12] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos sugiere que el TFL puede diagnosticarse a partir de la expresión de al menos 2 marcadores fenotípicos de este tipo de células.²

Consenso de expertos

Para la determinación del fenotipo de TFL se utilizan los siguientes marcadores: PD1 y CD10; BCL6; CXCL13; ICOS, con niveles variables de sensibilidad. De acuerdo con la evidencia disponible, los marcadores más sensibles son PD1 e ICOS y los más específicos son CD10 y CXCL13. La tinción fuerte de PD1 incrementa la especificidad de este marcador, al igual que la expresión fuerte de BCL6.

[13] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos propone los siguientes biomarcadores en orden de importancia para el diagnóstico de TFL en una muestra de un paciente con linfoma T ganglionar CD4+: PD1 y CD10; BCL6; CXCL13; ICOS.³

Consenso de expertos

Punto de buena práctica: esta recomendación debe interpretarse en función de la disponibilidad de recursos.

Punto de buena práctica: el grupo de expertos también considera la expansión de FDC y la presencia de inmunoblastos B como parámetros importantes para el diagnóstico de TFL.

Punto de buena práctica: el grupo de expertos sugiere la detección de EBER en relación con el diagnóstico de TFL en situaciones especiales.

Por definición, el nTFHL-AI se describe como una neoplasia de células con fenotipo de TFL, caracterizada por una enfermedad sistémica con infiltrado linfoide polimórfico que compromete los ganglios linfáticos, acompañado de prominente proliferación de HEV y FDC.²

Las células EBV+ se consideran actualmente como criterio deseable para el diagnóstico de nTFHL-AI. Se detectan en un 66-81 % con hibridación *in situ*. En la práctica diaria, con recursos limitados, la positividad citoplasmática y/o de membrana (no nuclear) con IHC para la proteína latente de membrana-1 relacionada a EBV (LMP-1) en células de gran diámetro podría utilizarse de manera alternativa para la demostración de inmunoblastos B EBV+.

[14] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos señala que, si bien las pruebas de secuenciación masiva paralela o de segunda generación (*NGS, next generation sequencing*) no se encuentran incorporadas todavía a la rutina del diagnóstico de los linfomas T ganglionares y se emplean mayormente en el área de investigación, pueden brindar información adicional importante en casos específicos.

Las principales vías moleculares desreguladas en los linfomas T, descritas al momento de la elaboración de este documento, incluyen:^{14,15}

- TCR/CD3,
- Notch,
- JAK/STAT,
- RHOA,
- PI3K,
- regulación epigenética (DNMT3A, TET2, IDH2),
- programas de transcripción regulados por AP-1.

Dada la multiplicidad de vías, el enfoque más costo-efectivo de estudio será la NGS.

[15] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos considera importante la determinación de la expresión de moléculas citotóxicas (TIA1, granzima B, perforina) para el diagnóstico diferencial en los pacientes con linfoma T ganglionar CD8+ o CD4-/CD8-.

Consenso de expertos

[16] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos considera que los siguientes biomarcadores -en orden de importancia- pueden aportar valor pronóstico en los pacientes con linfoma T ganglionar considerados NOS: TBX21; CXCR3 y GATA3; CCR4. No obstante, esta recomendación debe interpretarse en función de la disponibilidad de recursos.

Consenso de expertos

[17] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia, el grupo de expertos no emite una recomendación acerca de la importancia de efectuar pruebas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para el marcador DUSP22-R en los pacientes con diagnóstico de ALCL, ALK-.

Consenso de expertos

El reordenamiento *IRF4/DUSP22* se detecta en aproximadamente un 30 % de los ALCL ALK negativos y es considerado una variante genética.^{2,3} Se requiere mayor cantidad de estudios para establecer su valor pronóstico.¹⁶

Anexo 1A. Clasificación de las neoplasias de células T (OMS 2022, adaptada de Alaggio et al, 2022)²

<p>Lesiones de tipo tumoral con predominio de células T</p> <p>Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto Proliferación linfoblástica linfoide T Síndrome linfoproliferativo autoinmune</p>
<p>Neoplasias de precursores de células T</p> <p><i>Linfoma/leucemia T linfoblástico</i> Linfoma/leucemia T linfoblástico, NOS Linfoma/leucemia T linfoblástico temprano de precursores de células T</p>
<p>Neoplasias maduras de células T y células NK</p> <p><i>Leucemias maduras de células T y células NK</i> Leucemia T prolinfocítica Leucemia linfocítica de células T grandes granulares Leucemia linfocítica de células NK grandes granulares Linfoma/leucemia de células T del adulto Síndrome de Sézary Leucemia agresiva de células NK</p> <p><i>Linfomas cutáneos primarios de células T</i> Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas o medianas CD4+ Desorden linfoproliferativo primario cutáneo acral CD8+ Micosis fungoide Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T CD30+: papulomatosis linfomatoide Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T CD30+: linfoma anaplásico primario cutáneo de células grandes Linfoma de células T subcutáneo de tipo paniculítico Linfoma de células T primario cutáneo gamma/delta Linfoma primario cutáneo agresivo, citotóxico, epidermotrópico de células T CD8+ Linfoma primario cutáneo periférico de células T, NOS</p> <p><i>Linfomas y proliferaciones linfoides intestinales de células T y células NK</i> Linfoma indolente del tracto gastrointestinal de células T Desorden linfoproliferativo indolente de células NK del tracto gastrointestinal Linfoma de células T asociado a enteropatía Linfoma de células T monomórfico epiteliotrópico intestinal Linfoma intestinal de células T, NOS</p> <p><i>Linfoma hepatoesplénico de células T</i> Linfoma hepatoesplénico de células T</p>

Anexo 1B. Comparación entre las clasificaciones de la OMS (4.^a y 5.^a)⁴

4. ^a Clasificación de la OMS (2017)	5. ^a Clasificación de la OMS (2022)
PTCL-NOS	PTCL-NOS
No clasificado como entidad diagnóstica, incluido entre los PTCL, NOS	Linfoma T ganglionar y de células NK EBV+
ALCL ALK+	ALCL ALK+
ALCL ALK-	ALCL ALK- (idealmente <i>DUSP22R</i> y <i>TP63R</i> si están disponibles)
Linfoma folicular de origen T <i>helper</i>	Linfoma T <i>helper</i> folicular
Linfoma de células T angioinmunoblástico	Linfoma T <i>helper</i> folicular, tipo angioinmunoblástico
PTCL folicular con fenotipo TFH	Linfoma T <i>helper</i> folicular, NOS
Linfoma folicular de células T	Linfoma T <i>helper</i> folicular, tipo folicular

Anexo 2. Clasificación de las neoplasias de células T maduras y células NK (ICC, adaptada de Campo *et al*, 2022)³

Neoplasias de células T maduras y células NK
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
<i>Desorden linfoproliferativo crónico de células NK</i>
Leucemia/linfoma T del adulto
Desórdenes linfoproliferativos de células T/células NK EBV+ de la niñez*
Desorden linfoproliferativo (<i>hydroa vaccini</i> forme)
Clásico
Sistémico
Alergia severa a la picadura de mosquito
Enfermedad sistémica crónica activa por EBV (fenotipo de células T y células NK)
Linfoma sistémico de células T EBV+ de la niñez
Linfoma extraganglionar de células NK/T, tipo nasal
Leucemia agresiva de células NK
<i>Linfoma ganglionar primario de células T/células NK EBV+*</i>
Linfoma T asociado a enteropatía
Enfermedad celíaca refractaria tipo II*
Linfoma T intestinal monomorfo epiteliotropo
Linfoma T intestinal, NOS
Desorden linfoproliferativo clonal indolente de células T del tubo digestivo*
Desorden linfoproliferativo clonal indolente de células NK del tubo digestivo*
Linfoma T hepatoesplénico
Micosis fungoide
Síndrome de Sézary
Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos de células T CD30+
Papulosis linfomatoide
Linfoma cutáneo primario anaplásico de grandes células
Desorden linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas/medianas CD4+
Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis
Linfoma cutáneo primario de células T gamma-delta
Desorden linfoproliferativo cutáneo primario acral de células T CD8+*
Linfoma cutáneo primario citotóxico epidermotropo agresivo de células T CD8+
Linfoma T periférico, NOS

Linfoma folicular de células T <i>helper</i> *
Linfoma folicular de células T <i>helper</i> , tipo angioinmunoblástico (linfoma angioinmunoblástico de células T)
Linfoma folicular de células T <i>helper</i> , tipo folicular
Linfoma folicular de células T <i>helper</i> , NOS
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK+
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK-
Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios

Las entidades tumorales provisionales se mencionan en *itálica*.

(*) Cambios con respecto a la clasificación de la OMS (2016).

Referencias

1. Pereyra P, Fiad L, Martín C, *et al.* Proyecto Célula T 2.0: análisis interino a junio 2021. *Rev Arg Hematol* 2022;26(2):21–26.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–1748; doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, *et al.* The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140(11):1229–1253; doi: 10.1182/blood.2022015851.
4. Ngu HS, Savage KJ. Frontline Management of Nodal Peripheral T-Cell Lymphomas. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2023;(43):e390334; doi: 10.1200/EDBK_390334.
5. Minas H, Jorm AF. Where there is no evidence: use of expert consensus methods to fill the evidence gap in low-income countries and cultural minorities. *Int J Ment Health Syst* 2010;4(1):33; doi: 10.1186/1752-4458-4-33.
6. Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *Journal of advanced nursing* 2003;41(4):376–382; doi: 10.1046/j.1365-2648.2003.02537.x.
7. Fernández A, Desantadina V, Balacco M, *et al.* [Clinical guidelines for the management of intestinal failure secondary to pediatric short bowel syndrome]. *Archivos argentinos de pediatría* 2021;119(5):e441–e472; doi: 10.5546/aap.2021.e441.
8. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, *et al.* Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014;50(9):1617–1627; doi: 10.1016/j.ejca.2014.03.010.
9. College of American Pathologists. *Practical Guide to Specimen Handling in Surgical Pathology - Version: 10.0.* 2022.
10. Elaine S. Jaffe. Special Lecture: 25 Years after REAL: Looking Back and Looking Forward. The 17th International Workshop on Non-Hodgkin Lymphoma (iwNHL) 2019. 2019.
11. De Leval L. Approach to nodal-based T-cell lymphomas. *Pathology* 2020;52(1):78–99; doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.012.
12. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, *et al.*, (eds). *Hematopathology. Second edition.* Elsevier: Philadelphia, PA; 2017.

13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–2390; doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
14. Zhang Y, Lee D, Brimer T, *et al.* Genomics of Peripheral T-Cell Lymphoma and Its Implications for Personalized Medicine. *Front Oncol* 2020;10:898; doi: 10.3389/fonc.2020.00898.
15. Sujobert P, Le Bris Y, De Leval L, *et al.* The Need for a Consensus Next-generation Sequencing Panel for Mature Lymphoid Malignancies. *HemaSphere* 2019;3(1):e169; doi: 10.1097/HS9.000000000000169.
16. Savage KJ, Slack GW. *DUSP22* rearranged ALK-negative ALCL is a pathogenetically distinct disease but can have variable clinical outcome. *Haematol* 2022; doi: 10.3324/haematol.2022.282025.