



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2018-2019

CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 40: 46 - 57

MUJER DE 68 AÑOS EN CONTROL POR DISLIPEMIA.

Laura Bigorra López.

Core Hematología. Synlab Diagnósticos Globales S.A. Esplugas de Llobregat. Barcelona.

Iciar Larriba Alegría.

Core Hematología. Synlab Diagnósticos Globales S.A. Esplugas de Llobregat. Barcelona.

Agradecimientos al Dr. Josep Buxó Costa, Centro Médico Teknon, Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Antecedentes personales:

Paciente mujer de 68 años de edad con dislipemia que controla con dieta y Pivastatina. No presenta otros antecedentes de interés.

Motivo de consulta

Analítica de control de dislipemia.

Datos del laboratorio

El hemograma mostró un recuento de leucocitos de $11,6 \times 10^9/L$, hemoglobina de $12,9 \text{ g/dL}$ con un VCM de 85 fL y un recuento de plaquetas correspondiente a $133 \times 10^9/L$. El valor absoluto de linfocitos correspondía a $7,2 \times 10^9/L$.

En el frotis de sangre periférica destacaba la presencia de linfocitos de tamaño pequeño, elevada relación núcleo citoplasma, con citoplasma casi inexistente y núcleo hendido de aspecto centrocitoide (Figura 1).

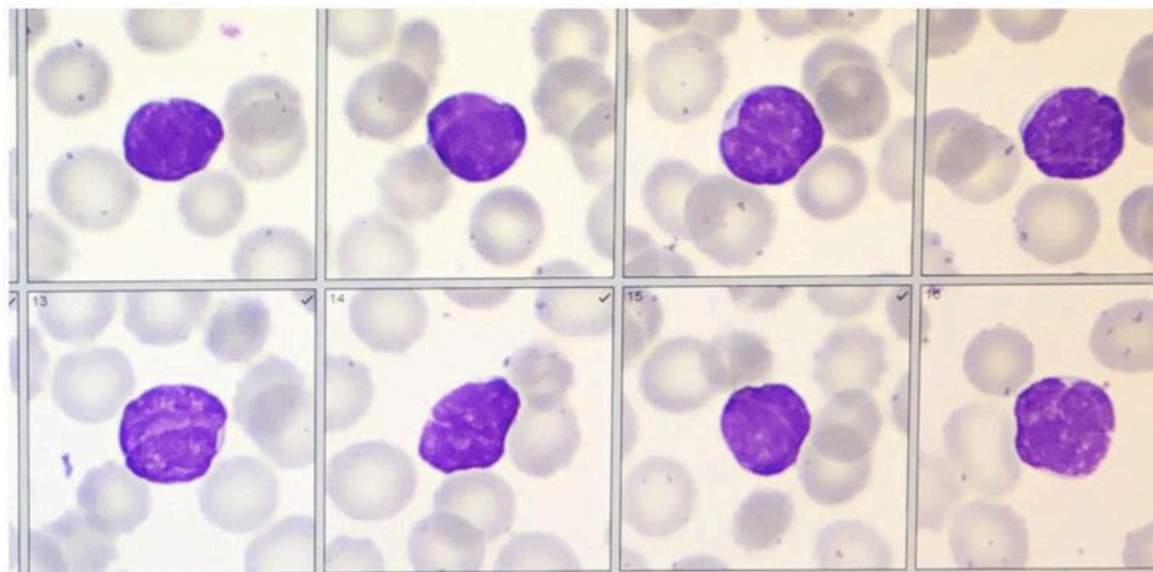


Figura 1: Células linfoides de morfología anormal. Imágenes obtenidas mediante el Cellavision DM1200. (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$).

En las pruebas bioquímicas, el valor de colesterol total correspondía a 261 mg/dL (VN: <200), con colesterol LDL de 174 mg/dL (VN: 0-130) y colesterol HDL de 59 mg/dL (VN: >50). Los valores de triglicéridos fueron normales así como las funciones hepática y renal, con valores de AST de 35 U/L (VN 0-40), ALT de 38 U/L (VN: 0-40), creatinina de 0,98 mg/dL (VN: 0.6-1,3) y urea de 42 mg/dL (VN: 17-50). El proteinograma mostró resultados normales.

Remitida al servicio de hematología por hallazgo de linfocitosis con morfología centrocítica sin anemia ni plaquetopenia.

Exploración física

Adenopatías supraclaviculares izquierdas, axilares bilaterales e inguinal derecha. Esplenomegalia de tres traveses. Hepatomegalia de dos traveses. Resto sin interés.

Datos de laboratorio

Lactato deshidrogenasa (LDH) de 566 U/L (VN: 208-300), inmunoglobulinas en suero normales y $\beta 2$ microglobulina de 2,79 mg/L (VN: 0.8-3).

Las serologías de hepatitis B, C y VIH fueron negativas.

Se solicitó inmunofenotipo en sangre periférica para descartar clonalidad de linfocitos B.

Diagnóstico diferencial, ¿cuáles son las entidades que presentan centrocitos en sangre periférica?

Los centrocitos son células linfoides B del centro folicular secundario de los ganglios linfáticos. El diagnóstico diferencial ante la presencia de dichas células incluye, además del linfoma folicular y el linfoma de células del manto folicular, entidades en la que se observan células centrocitoides como en la leucemia linfática crónica.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Nawakil, C., Kosmider, O., Stern, M. H., Manié, E., Bardet, V., Leblond, V. & Tamburini, J. (2011). Leukemic phase of follicular lymphomas: an atypical presentation. *Leukemia & lymphoma*, 52(8), 1504-1508.

Bain, B. J. (2005). Diagnosis from the blood smear. *New England Journal of Medicine*, 353(5), 498-507.

Bain, B. J. (2015). *Blood cells: a practical guide*. John Wiley & Sons.

Basso, K., & Dalla-Favera, R. (2015). Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nature reviews Immunology*, 15(3), 172.

Campo, E., Swerdlow, S. H., & Jaffe, E. S. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117(19), 5019-5032.

Chabot-Richards, D. S., & George, T. I. (2014). Leukocytosis. *International journal of laboratory hematology*, 36(3), 279-288.

Cheson BD. (2015). Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chinese Clinical Oncology* 2015:4(1):5

Chiorazzi, N., Rai, K. R., & Ferrarini, M. (2005). Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 352(8), 804-815.

Delves, P. J., & Roitt, I. M. (2000). The immune system. Second of two parts. *New England journal of medicine*, 343(2):108-17.

George, T. I. (2012). Malignant or benign leukocytosis. *ASH Education Program Book*, 2012(1),475-484.

http://www.islh.org/web/consensus_rules.php

Kahl, B. S., & Yang, D. T. (2016). Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*, 127(17), 2055-2063.

Küppers, R., Klein, U. L. F., & Rajewsky, K. (1999). Cellular origin of human B-cell lymphomas. *New England Journal of Medicine*, 341(20), 1520-1529.

Mamessier, E., Broussais-Guillaumot, F., Chetaille, B., Bouabdallah, R., Xerri, L., Jaffe, E. S., & Nadel, B. (2014). Nature and importance of follicular lymphoma precursors. *Haematologica*, 99(5), 802-810.

Matutes, E., Oscier, D., Garcia-Marco, J., Ellis, J., Copplestone, A., Gillingham, R., & Catovsky, D. (1996). Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. *British journal of haematology*, 92(2), 382-388.

Matutes, E., Seymour, J. F., & Polliack, A. (2015). Follicular lymphoma: is peripheral blood involvement still an adverse prognostic factor in the rituximab era?. *Leukemia & lymphoma*, 56(7), 1919-1921.

Páez, A. Á., Alonso, J. N., & Puig, A. S. (2012). 18F-FDG-PET/CT in lymphoma: two decades of experience. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, 31(6), 340-349.

Sarkozy, C., Baseggio, L., Feugier, P., Callet-Bauchu, E., Karlin, L., Seymour, J. F & Travers-Glehen, A. (2014). Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *British journal of haematology*, 164(5), 659-667.

Sarkozy, C., Seymour, J. F., Ferme, C., Caballero, D., Ghesquieres, H., Leppa, S. & Chasagne-Clement, C. (2014). Rituximab maintenance obviates the poor prognosis associated with circulating lymphoma cells in patients with follicular lymphoma. *Blood*, 123(17), 2740-2742.

Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E., Pileri, S.A., Stein, H. & Thiele, J. (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th Edition). IARC Press, Lyon, France.

Takata, K., Miyata-Takata, T., Sato, Y., & Yoshino, T. (2014). Pathology of follicular lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*, 54(1), 3-9.

Woessner, S., & Rodés, R. L. (2006). La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Ed Acción Médica. Madrid.

XLII Reunión Nacional de la AEHH XVI Congreso de la SETH. *Haematologica* (ed. esp.), volumen 85, supl. 2, octubre 2000

Zhou, Z., Sehn, L. H., Rademaker, A. W., Gordon, L. I., LaCasce, A. S., Crosby-Thompson, A. & Nademanee, A. (2014). An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 123(6), 837-842.

COMISIÓN DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (Presidenta), M^a José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Ángel Molina, Cristian Morales, Javier Nieto, M^a Elena Redin, Maite Serrando, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urre-chaga, Teresa Villalba.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (Presidenta), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-02923-5 – Febrero 2019 (recibido para publicación Junio 2018)

RESOLUCIÓN DEL CASO

El inmunofenotipo reveló la presencia de una población linfoide de estirpe B (CD19: 82 %), que coexpresaba CD10, negativa para CD5, CD23 y CD103, coexpresión intermedia de marcadores B, restricción de inmunoglobulina de superficie Lambda (Figura 2).

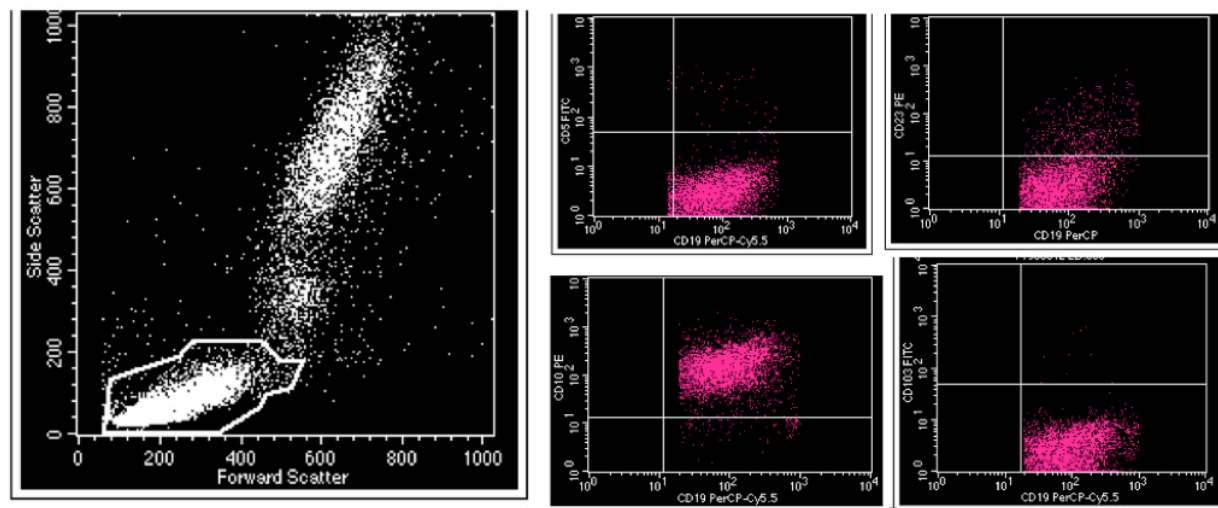


Figura 2: Características inmunofenotípicas del linfoma folicular. Coexpresión de CD19, CD10 con CD5, CD23 y CD103 negativos.

Médula ósea:

a) Mielograma:

Muestra de médula ósea con grumo medular abundante, grasa medular normal y celularidad aumentada. Megacariocitos normales, la serie eritroblástica supone el 8 % de la celularidad y la granulopoyética supone el 14 %, ambas sin dismorfias valorables.

No se observaron parásitos ni elementos extramedulares.

Se observa un 78 % de centrocitos. No se observan centroblastos.

Muestra de médula ósea con infiltración linfoide anormal compatible con linfoma folicular.

La población linfoide B supone el 61 % de los linfocitos de la muestra y presenta un fenotipo compatible con linfoma folicular. Restricción de inmunoglobulina de superficie Lambda.

b) Hibridación in situ con sondas específicas para la detección del reordenamiento IGH-BCL2.

Se detecta reordenamiento atípico t(14;18)(q32;q21), IGH-BCL2 (gen de fusión entre las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y el oncogen *B-cell leukemia lymphoma 2*), en un 38 % los núcleos estudiados, en los que se observa una pérdida de señal de fusión y una señal extra de BCL2.

Se detecta reordenamiento atípico t(14;18)(q32;q21), *IGH-BCL2* en un 11 % de los núcleos estudiados, en los que se observa la pérdida de una señal de fusión.

Exéresis biopsia ganglio inguinal derecho

Linfoma no Hodgkin tipo folicular grado 3 B y patrón folicular.

PET (tomografía por emisión de positrones):

Síndrome linfoproliferativo supra/infradiafragmático, extenso mazacote adenopático retroperitoneal a nivel para-aórtico izquierdo hasta inguinales y femorales derechos (SUV (*Standard uptake value*) máximo 8 g/ml), esplenomegalia radiológica (15 cm) hipermetabólica y probable afectación de médula ósea.

Diagnóstico

Linfoma no Hodgkin tipo folicular grado 3B y patrón folicular diagnosticado por exéresis biopsia de ganglio inguinal derecho.

- Estadio Lugano modificación del sistema Ann Arbor IV, médula ósea con afectación ganglionar supra/infradiafragmática *bulky* a nivel abdominal, afectación esplénica (Cheson BD, 2015).

Estadio IV: afectación de sitios extranodales más allá de los indicados como afectación de un único sitio extranodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida. Afectación visceral (Páez, A. Á., 2012).

- IPI (*International Prognostic Index*) 3 de riesgo medio.
- NCCN-IPI (*Enhanced International Prognostic Index*) 5 de riesgo alto-medio (Zhou Z, 2014).

Tratamiento y evolución del paciente:

R-CHOP (Rituximab asociado a Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) X 6, en respuesta completa mantenida desde en cuarto ciclo demostrada por F-FDG TC/PET (tomografía computarizada por emisión de positrones con con F-FDG como radiotrazador), reevaluada a los 8 meses por TC (Tomografía Computarizada) torácico y abdominal a los 8 meses de completado el tratamiento.

Ontogenia de los linfocitos B

El proceso de diferenciación de las células linfoides B y T se produce primero en la médula ósea y el timo, es independiente de los antígenos y da lugar a células B y T vírgenes. En una segunda fase, después de la estimulación antigénica, las células linfoides B se dirigen a los folículos linfoides (Figura 3) en el ganglio linfático. Durante la maduración de las células linfoides B, los genes de las inmunoglobulinas se reordenan parcialmente y se producen

cambios en el fenotipo celular. Los centros germinales juegan un papel importante en la patogénesis de los linfomas de células B, ya que localizan la expansión clonal de las células B, y es donde se producen los procesos moleculares que alteran el ADN, como la hipermutación somática de los genes variables de las inmunoglobulinas y el cambio de clase (Woessner, S., 2006; Küppers, R., 1999).

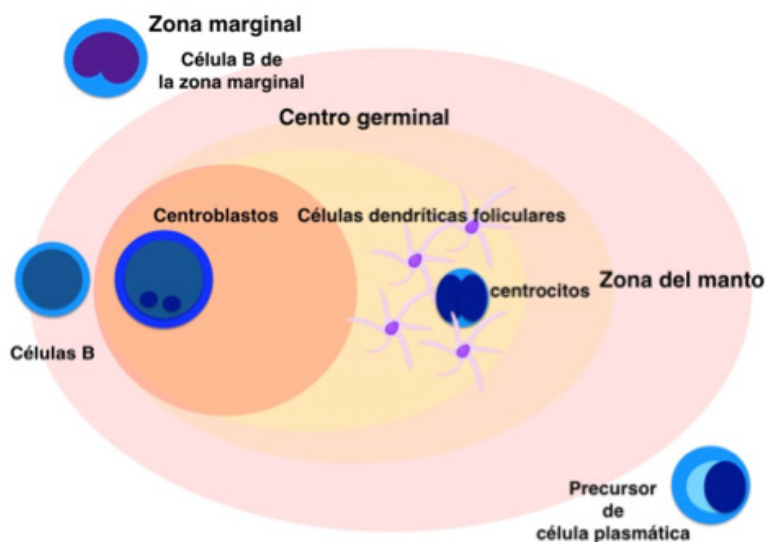


Figura 3: Representación esquemática del centro germinal del folículo secundario.

Las células B vírgenes de la médula ósea circulan hacia la sangre periférica o migran al área del folículo primario del ganglio linfático y la zona del manto. Las células B vírgenes se pueden subdividir en CD5- y CD5+. En los centros germinales, las células B ávidas de antígenos se seleccionan y estimulan en un proceso que requiere la ayuda de los linfocitos T. Los centros germinales del folículo secundario (Figura 3) se forman cuando se produce estimulación antigénica y las células B vírgenes (CD5-) se transforman en células blásticas (centroblastos) y migran al centro folicular. En este centro germinal, los genes de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera experimentan hipermutaciones somáticas en sus regiones variables y también experimentan un cambio de clase. Los centroblastos maduran a centrocitos que sobreviven a la apoptosis reexpresando *BCL-2* si las mutaciones somáticas y el cambio de cadena de clase de las inmunoglobulinas les confieren una mayor afinidad por el antígeno. Después de ser activados por las células dendríticas foliculares, los centrocitos sufren un cambio 'switch off' de *BCL-6* (La proteína 6 del linfoma de células B), y abandonan el folículo como células B de memoria o precursores de células plasmáticas. Los precursores de células plasmáticas, al abandonar el centro germinal, se dirigen a la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos para convertirse en células plasmáticas maduras (Küppers, R., 1999; Delves, PJ, 2000; Campo, E., 2011 y Woessner, S., 2006).

Alternativamente, los carbohidratos de bacterias o virus encapsulados pueden estimular células B sin ayuda de células T y fuera del centro germinal, en zonas marginales alrededor

de los folículos linfoides. En ambos casos, las células B se transforman en células plasmáticas o células B de memoria (Delves, P. J., 2000; Chiorazzi, N., 2005).

Linfocitosis y/o presencia de linfocitos anormales

La linfocitosis es un aumento en el recuento de linfocitos absolutos por encima de los rangos normales según la edad. Dichos rangos varían con la edad, siendo más altos en niños ($\sim 8 \times 10^9/L$), mientras que en adultos un recuento superior a $3,5 \times 10^9/L$ puede considerarse anormal (Bain, B. J., 2015).

Cuando existe linfocitosis o una alarma de linfocitos atípicos, el frotis de sangre periférica (SP) debe ser revisado. El papel del estudio de SP en el diagnóstico de linfomas supone una aproximación diagnóstica que permite guiar las pruebas complementarias que se deben realizar, y proporciona un contexto en el cual interpretar el inmunofenotipo u otras pruebas más sofisticadas (Bain, B. J., 2005; islh.org).

En segundo lugar se tiene que determinar si la etiología de la linfocitosis es benigna o maligna. Las causas de linfocitosis benignas incluyen infecciones, generalmente víricas (linfocitosis reactivas), enfermedades autoinmunes, estrés transitorio y linfocitosis B policlonal. En el caso de los adultos la identificación de la etiología de la linfocitosis es una tarea difícil que requiere gran experiencia y habilidad para excluir procesos neoplásicos (Chabot Richards, 2014).

La morfología de un linfocito normal varía en diámetro de 10 a 16 μm . En un sujeto sano podemos encontrar desde linfocitos de pequeño tamaño con citoplasma escaso y cromatina madura, a linfocitos de mayor tamaño con citoplasma moderado y cromatina menos condensada, suponiendo estos últimos aproximadamente el 10 % del total. Los linfocitos responden a infecciones víricas u otros estímulos inmunológicos mediante un aumento de su número presentando alteraciones citológicas (Bain, B. J., 2014).

La morfología en las linfocitosis reactivas es muy heterogénea. Los linfocitos tienen un gradiente de tamaño y aparecen linfocitos de mediano-gran tamaño con citoplasma abundante, generalmente intensamente basófilo con mayor intensidad en la periferia y con tendencia a adherirse a los hematíes. La cromatina de estos linfocitos es moderadamente condensada, pudiéndose observar nucleolos. La causa más común de la aparición de este tipo de linfocitos es la mononucleosis infecciosa debida al virus de Epstein-Barr (George, T. I., 2012).

En las enfermedades linfoproliferativas que se expresan en SP, las células neoplásicas son citológicamente anómalas. Dichas anomalías presentan cierto solapamiento con las observadas en los procesos reactivos, pero la mayoría pueden reconocerse si se tiene amplia experiencia en citología. Generalmente, la morfología en las células neoplásicas tiende a ser homogénea, aunque dependiendo del tipo de linfoma existe cierto grado de heterogeneidad que dificulta la filiación del tipo de linfocito anormal circulante. (Bain, B. J., 2015; George, T. I., 2012).

Diagnóstico diferencial morfológico del linfocito centrocitóide en sangre periférica

Los centrocitóides son células linfoides B del centro folicular secundario de los ganglios linfáticos. El diagnóstico diferencial ante la presencia de dichas células incluye además del linfoma folicular (LF) y el linfoma de células del manto folicular (LCM), entidades en la que se observan células centrocitóides como en la leucemia linfática crónica (LLC).

Morfológicamente los centrocitóides son de tamaño pequeño (aunque pueden ser también de mayor tamaño), con citoplasma muy escaso (algo mayor en la variante grande), con núcleo de cromatina condensada (con presencia de nucléolos en la variante grande o centrocitóide blástico), con perfil nuclear irregular con hendidura que puede llegar a segmentar el núcleo confiriéndole un aspecto en grano de café (Figura 4A).

En el LCM es característico el aspecto pleomórfico con linfocitos que varían en tamaño, forma y relación núcleo-citoplasmática. El tamaño de los linfocitos es mayor que en el caso del LF, con elevada relación núcleo-citoplasma, y núcleo de cromatina madura (excepto en la variante blástica, en la que es más fina y con presencia de nucléolos) con contorno irregular y presencia de hendiduras (Figura 4B).

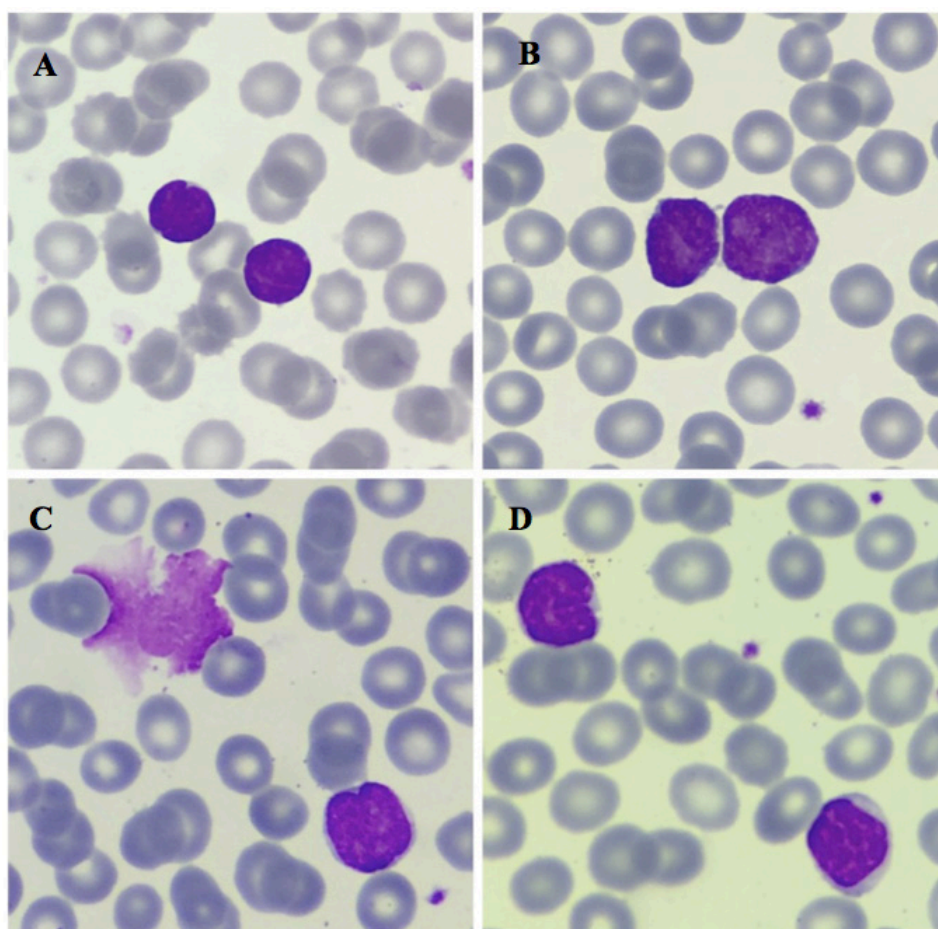


Figura 4: A. Centrocitos en LF. B. Linfocitos anormales en LCM. C. Célula centrocitóide en LLC, sombra nuclear. D. Célula centrocitóide y linfocito grumoleo típico de la LLC.

Por último las células centrocitoides presentes en la LLC son indistinguibles de los centrocitos del LF. En la LLC los linfocitos son de tamaño relativamente pequeño (mayor que en el caso del linfoma folicular y discretamente menor que los linfocitos normales), con elevada relación núcleo citoplasma, citoplasma escaso (en ocasiones se pueden observar inclusiones globulosas citoplasmáticas), y cromatina madura y condensada de aspecto grumoleo (Figura 4C y D). Los linfocitos de la LLC son especialmente frágiles y por este motivo es frecuente la observación de sombras nucleares (Figura 4C), las cuales no se encuentran en el caso del LF (Haematologica (ed. esp.), volumen 85, supl. 2, octubre 2000, Bain, B. J., 2015).

A nivel de inmunofenotipo, aunque el LF y el LCM se parecen más entre sí, tal y como vemos en la Tabla 1, pueden diferenciarse porque mientras que LLC y LCM son típicamente CD5+, este marcador es negativo en el caso del LF, y en el caso de CD10, positivo para LF, es negativo tanto para LLC como para el LCM (Bain, B. J, 2015).

	CD19	CD20	CD22	CD23	CD25	CD5	FMC7	CD11c	CD10	CD79b	CD103	Anexina	Ciclina D1	CD123	IgS
LLC	+	d	d	+	-	+	-	d	-	-, d	-	-	-	-	d
LF	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+
LCM	+	+	+	-, d	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+

Tabla 1: Perfiles inmunofenotípicos de la LLC (leucemia linfática crónica), el LF (linfoma folicular) y el LCM (linfoma de células del manto).

En cuanto a las alteraciones genéticas recurrentes en el LF es la t(14;18)(q32;q21), en el LCM la t(11;14)(q13;q32) y en la LLC se encuentran las deleciones 13q14, 17p13 o 11q22-23 y la trisomía 12 (Swerdlow, S.H., 2017).

La trisomía 12 en el caso de la LLC representa un subgrupo morfológico asociado a LLC/PL (cuando el porcentaje de prolinfocitos supera el 10 %) o a la variante atípica (con más de un 15 % de células con el núcleo hendido (centrocitoide) o características linfoplasmocíticas) (Matutes, E., 1996).

Linfoma folicular

El linfoma folicular es una neoplasia de las células B del centro germinal (típicamente centroblastos y centocitos). Supone alrededor del 20 % de todos los linfomas, con las mayores incidencias en Estados Unidos y Europa occidental. Afecta predominantemente a adultos (~ 60 años) con mayor incidencia en mujeres (Swerdlow, S.H., 2017). La media de supervivencia es aproximadamente 14 años con una presentación indolente, de progresión lenta, generalmente insidiosa y asintomática, por lo que los pacientes suelen diagnosticarse en estadios avanzados de la enfermedad (Mamessier, E., 2014).

El linfoma folicular deriva de la expansión clonal de múltiples folículos que contienen cen-

tros germinales con la actividad de hipermutación somática activa. La patogénesis del LF está relacionada con la reacción normal de las células del centro germinal que se someten a hipermutaciones somáticas y cambio de clase del receptor de célula B en un proceso que genera por un lado diversidad de inmunoglobulinas y por otro selección de aquellas células B con elevada afinidad para el antígeno. En el LF viene determinada por dos mutaciones recurrentes, la expresión ectópica de BCL-2 (causada por la translocación t(14;18), que se produce en el desarrollo temprano de las células B por un error en la recombinación V(D)J (de las inmunoglobulinas) y la inactivación genética de MLL2 (*family histone methyltransferases*). La translocación t(14;18) coloca al gen BCL-2 bajo el control de del locus IGH, por lo que en las células B del centro germinal, BCL-2 no es reprimido por BCL-6 y se expresa de forma ectópica activando un programa anti-apoptótico. Las células con la translocación t(14;18) tienen una ventaja para la supervivencia debido a la expresión de BCL-2 (Kahl, B. S., 2016; Basso, K., 2015).

La leucemización o expresión en SP del linfoma folicular tiene una incidencia al diagnóstico que varía entre el 4 y el 23 % (Matutes, E., 2015). Los pacientes con leucemización a SP son generalmente más jóvenes, presentan estadios más avanzados de la enfermedad, tienen afectación extranodal, anemia, elevados niveles de LDH o β -2 microglobulina que aquellos sin expresión periférica del linfoma folicular. (Sarkozy, C., 2014).

El pronóstico de la enfermedad se puede estimar a partir de los datos clínicos y de laboratorio mediante el índice FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*). Dicho índice fue desarrollado antes de la era del Rituximab, y siendo que este fármaco ha mejorado la supervivencia global de los pacientes con LF, se desarrolló un nuevo índice teniendo en cuenta pacientes en tratamiento con Rituximab, el FLIPI-2. En este último caso los factores de riesgo incluyen edad > 60 años, elevada β -2 microglobulina, hemoglobina <12 g/dl, infiltración medular y diámetro de los nódulos linfáticos superior a 6 cm. Por último el índice m7-FLIPI incluye el estado mutacional de 7 genes para identificar poblaciones de alto riesgo. No obstante, el predictor más fuerte de los resultados a largo plazo es la duración de la primera remisión después de una inducción estándar de quimioterapia, ya que si la progresión de la enfermedad no se produce de forma temprana (2 años desde el diagnóstico), la supervivencia global a 5 años es del 90 % (Kahl, B. S., 2016).

Los pacientes con leucemización a sangre periférica tienen una supervivencia libre de progresión menor que los que no la tienen (Sarkozy, C., 2013), y cuando la afectación es únicamente leucémica (sin implicación nodal o extranodal) el curso clínico es más indolente (Al-Nawakil, C., 2011). Los pacientes con afectación leucémica presentan FLIPI scores intermedios o altos y elevada carga tumoral en la mayoría de los casos. La presencia de más de $4 \times 10^9/L$ células de linfoma circulantes en sangre periférica es el factor pronóstico más significativo asociado a menores tiempos de progresión de la enfermedad (Sarkozy, C., 2013), así como la presencia de esplenomegalia (Matutes, E., 2015). No obstante cuando se hace un tratamiento de mantenimiento de 2 años con Rituximab se pueden superar los resulta-

dos desfavorables de supervivencia libre de progresión en pacientes con estadio avanzado de LF y con expresión leucémica del mismo (Sarkozy, C., 2014).

La transformación histológica del LF ocurre aproximadamente en el 40% de los pacientes. Esto causa aumento abrupto de la LDH y aparición de lesiones extranodales, suponiendo un factor principal de resistencia al tratamiento y mal pronóstico (Takata, K. 2014). Aunque no hay biomarcadores que se usen de rutina para identificar el riesgo de transformación, se ha visto asociación con transformación en aquellos pacientes con mutaciones que incluyen aumento de la regulación de la expresión de MYC y mutaciones en TP53, así como cambios en el microentorno del tumor (Kahl, B. S., 2016).

Recordar que:

- El diagnóstico diferencial ante la presencia de células centrocitoides y/o centrocitos incluye además del linfoma folicular y el linfoma de células del manto folicular, entidades en la que se observan células centrocitoides como en la leucemia linfática crónica.
- Morfológicamente los centrocitos son de tamaño pequeño, con citoplasma muy escaso, núcleo de cromatina condensada con perfil nuclear irregular con hendidura que puede llegar a segmentar el núcleo confiriéndole un aspecto “en grano de café”.
- Los marcadores que generalmente nos permiten distinguir el LF de la LLC y el LCM son la negatividad de CD5 y la positividad para CD10.
- La patogénesis del LF viene determinada por la expresión ectópica de BCL-2 (causada por la translocación t(14;18)(q32;q21)), lo cual confiere una ventaja para la supervivencia.
- La leucemización o expresión en SP del linfoma folicular tiene una incidencia al diagnóstico que varía entre el 4 y el 23 %. Dichos pacientes tienen una supervivencia libre de progresión menor, pero un tratamiento de mantenimiento de 2 años con Rituximab pueden superar los resultados desfavorables de supervivencia libre de progresión en estos pacientes.