

## Biopsia de ganglio linfático: indicaciones, tipos, procesamiento e interpretación

Keyla M. Pineda Daboin,\* María Isabel Rosas García,\*\* Arturo Rosas Uribe\*

### RESUMEN

Se revisa la importancia de la colaboración de especialistas de diversas disciplinas y del personal técnico del laboratorio de patología en el procesamiento e interpretación de la biopsia de ganglio linfático. En pacientes, principalmente niños, con adenopatías localizadas o generalizadas, los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio pueden ser suficientemente característicos para establecer el diagnóstico clínico. En otras poblaciones, el patólogo quirúrgico o el hematopatólogo será el que determine el diagnóstico con base en el material citológico o histológico pertinente, haya sido o no obtenido y procesado mediante técnicas especializadas.

**Palabras clave:** ganglio linfático, biopsia.

### ABSTRACT

We reviewed the importance of multidisciplinary collaboration of specialists, including the pathology laboratory technical personnel, in the indications, types, processing and interpretation of the lymph node biopsy. In patients with localized or generalized lymphadenopathies, mainly in the pediatrics group, the clinical, radiologic and laboratory findings can be characteristic enough for determining a clinical diagnosis. In other patients, the surgical pathologist and/or hematopathologist with well obtained and processed cytological and/or histological material, using or not specialized techniques, is the one who establish a definitive diagnosis.

**Key words:** lymph node, biopsy.

Con frecuencia, durante el examen médico general, el clínico observa adenomegalias, localizadas o generalizadas, que son la respuesta a estímulos o procesos variados: infecciones, hipersensibilidad a medicamentos, autoinmunidad, yatrogenia y tumores benignos o malignos primarios o secundarios. Comúnmente, en los niños las adenomegalias son consecuencia de procesos benignos y reactivos, en especial infecciones bacterianas o virales. En gran parte de los casos, el pediatra hace el diagnóstico de acuerdo con los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio. En los adultos, las adenomegalias casi siempre son localizadas y predominantemente cervicales o inguinales, con frecuencia causadas por neoplasias primarias o me-

tastásicas. En pacientes con adenomegalias voluminosas o persistentes hay que recurrir a la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), gruesa (trucut), incisional o escisional para lograr un diagnóstico definitivo. La biopsia transoperatoria o perioperatoria no se justifica en ningún paciente cuando las adenopatías son superficiales, sólo se restringe a las localizadas en el mediastino, el abdomen o el retroperitoneo (cuadro 1).<sup>1-12</sup>

La biopsia por aspiración con aguja fina es el método diagnóstico de elección en el estudio inicial de pacientes con adenomegalias. El procedimiento es sencillo, rápido,

### Cuadro 1. Biopsia de ganglio linfático: tipos e indicaciones

#### Aspiración con aguja fina

- Adenomegalias en pacientes pediátricos
- Pacientes con diagnóstico previo de malignidad
- Contraindicaciones quirúrgicas
- Adenomegalias intratorácicas, intrabdominales y retroperitoneales

#### Incisional o aguja gruesa

- Plastrón adenomegálico voluminoso o infiltrante

#### Escisional

- La más adecuada para diagnóstico

#### Transoperatoria o perioperatoria

- Adenomegalias intratorácicas, intrabdominales y retroperitoneales

\* Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

\*\* Departamento de pediatría, Holtz Children's Hospital, Jackson Health System, Miami, Florida, EU.

Correspondencia: Dra. Keyla M. Pineda Daboin. Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Edificio Decanato de Medicina, Los Chaguaremos, 9995, Caracas, Venezuela.

Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)



**Figura 1.** Biopsia escisional de ganglio linfático. El ganglio es pequeño, completo y está seccionado a la mitad.

económico, con mínima o nula morbilidad y generalmente suficiente para hacer el diagnóstico; sin embargo, debe hacerlo un citopatólogo capacitado que garantice que el material obtenido es el adecuado para la interpretación. En casi todos los casos puede lograrse el diagnóstico con las preparaciones coloreadas con Diff-Quik o Papanicolaou (se aconseja evitar en lo posible las tinciones con hematoxilina-eosina); en otros, hay que integrar técnicas como citometría de flujo, inmunocitoquímica y biología molecular. La biopsia escisional debe realizarla un cirujano experimentado que obtenga el ganglio linfático completo más grande (figura 1), independientemente de su localización y profundidad, y no el más accesible o superficial, que con frecuencia no es representativo de la enfermedad. Cuando hay adenomegalias generalizadas y uniformes, debe hacer biopsia del un ganglio cervical, supraclavicular o axilar (cuadro 2), y enviarla a la brevedad posible al laboratorio de patología quirúrgica, sin fijar y con una cantidad adecuada de solución salina. El patólogo quirúrgico o el personal técnico de patología

**Cuadro 2.** Biopsia de ganglio linfático: participación del cirujano

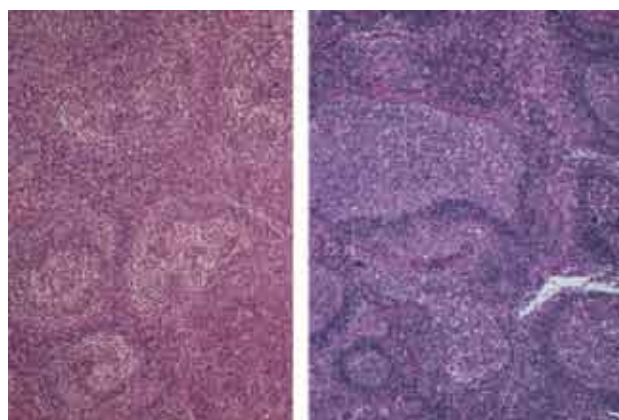
1. Hacer biopsia del ganglio linfático más grande y no el más accesible
2. Cuando hay adenomegalias periféricas generalizadas, hacer biopsia del cervical inferior, supraclavicular o axilar
3. Obtener el ganglio linfático completo y no fragmentado
4. Evitar el uso de pinzas y la manipulación excesiva del tejido (causa cambios inflamatorios y hemorragia)
5. En ausencia de patólogo, seccionarlo (mínimo a la mitad). Hacer improntas y fijarlo en formol amortiguado al 10%

deberán seccionarlo, hacer improntas, obtener muestras para estudios especiales y fijarlo rápidamente en formol amortiguado (tamponado) al 10% durante 24 horas (cuadro 3). Los cortes histológicos son de 4 a 6 micras de grosor y se colorean con hematoxilina-eosina o Wright-Giemsa (figura 2). En caso de que ocurran problemas técnicos, el material puede volver a procesarse; sin embargo, no hay que olvidar que no existe procedimiento alguno con el que se recupere un tejido mal fijado.<sup>13-19</sup>

El patólogo quirúrgico o hematopatólogo, para estar en condiciones óptimas de hacer un diagnóstico preciso basado en la biopsia de ganglio linfático, debe conocer las características citológicas, histológicas y la potencialidad reactiva del tejido linfoide (diagrama 1), además de poseer información clínica completa (cuadro 4). No obstante, en ocasiones tiene que recurrir a diferentes técnicas especializadas, la mayor parte de las cuales pueden realizarse en tejido fijado en formol e incluido en parafina, como: citoquímica, histoquímica, microscopía electrónica de transmisión, inmunocitoquímica, citometría de flujo, hibridación *in situ* con o sin inmunofluorescencia (FISH o ISH), citogenética, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y genética mo-

**Cuadro 3.** Biopsia de ganglio linfático: procesamiento en el laboratorio de patología

1. Cortar en rebanadas de 3 mm de grosor
2. Obtener improntas (5 como mínimo)
3. Tomar muestras para procedimientos especializados
4. Fijar en formol amortiguado al 10% durante 24 horas
5. Solicitar cortes histológicos delgados (4 a 6 micras), coloreados con hematoxilina-eosina o Wright-Giemsa.



**Figura 2.** Ganglio linfático con hiperplasia folicular sin fijar y fijado en formol al 10% durante 24 horas (H-E).

lecular. No hay que olvidar que todas son complementarias y no excluyentes. Pese a que algunas no pueden llevarse a cabo en muchos laboratorios debido a diversos factores, gran parte de ellas son accesibles, e incluso algunos anticuerpos de inmunohistoquímica pueden usarse con varios años (hasta 10) de caducidad, dependiendo de la conservación de la inmunorreactividad en los controles.

En relación con el procedimiento, hay que agregar que para mejorar la recuperación antigénica en el tejido fijado en formol es necesario calentar los cortes histológicos en medio líquido, de preferencia alcalino, durante un tiempo inversamente proporcional a la temperatura: aproximadamente 2 a 3 minutos en el microondas y 30 minutos en la olla de presión o autoclave (las más recomendables).<sup>20-39</sup>

En un hospital universitario o general, la mayor parte de las biopsias de ganglio linfático que se reciben en

**Cuadro 4.** Biopsia de ganglio linfático: factores que contribuyen a un diagnóstico histológico equivocado

1. Histología de poca calidad
2. Desconocimiento de la histología normal y potencialidad reactiva del tejido ganglionar
3. Criterio diagnóstico poco preciso
4. Diagnóstico diferencial limitado
5. Información clínica insuficiente

el laboratorio de patología quirúrgica corresponden a linfadenopatías reactivas variadas que histológicamente simulan neoplasias, en especial linfomas. Aun cuando las alteraciones arquitectónicas y citológicas del parénquima ganglionar son similares e inespecíficas en muchas de ellas, a veces muestran características morfológicas que permiten diagnosticarlas y distinguirlas de los linfomas y los tumores metastásicos (cuadro 5).

#### LINFADENOPATÍAS PREDOMINANTEMENTE FOLICULARES

La hiperplasia folicular reactiva inespecífica es la más frecuente y en la mayoría de los pacientes, en especial pediátricos, es secundaria a infecciones orofaríngeas, odontológicas, otológicas y cutáneas. Histológicamente muestra características arquitectónicas y citológicas que permiten su identificación: folículos linfoides reactivos de forma y tamaño irregular (aspecto geográfico) con manto

**Cuadro 5.** Biopsia de ganglio linfático: enfermedades con arquitectura y citología que simulan linfomas

#### Foliculares

Hiperplasia folicular reactiva inespecífica  
Artritis reumatoide  
Sífilis secundaria  
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana  
Enfermedad de Castleman

#### Histiocíticas

Histiocitosis de células de Langerhans  
Enfermedad de Rosai y Dorfman  
Síndromes hemofagocíticos  
Linfadenitis dermatopática  
Lepra  
Enfermedad de Wipple

#### Inmunoblásticas

Herpes simple  
Mononucleosis infecciosa  
Varicela-zoster  
Posvacunación  
Hipersensibilidad medicamentosa  
Lupus eritematoso sistémico  
Linfadenopatía angioinmunoblástica

#### Misceláneas

Linfadenitis toxoplásmica  
Linfadenitis granulomatosas necrotizantes  
Arañazo de gato  
Linfogranuloma inguinal  
Yersinia enterocolítica  
Síndrome mucocutáneo ganglionar  
Asociada con infarto  
Enfermedad de Kimura  
Linfadenitis necrotizante de Kikuchi y Fujimoto

#### Metastásicas

Carcinomas  
Tumores malignos de células redondas  
Melanomas  
Sarcomas  
Sarcoma de Kaposi

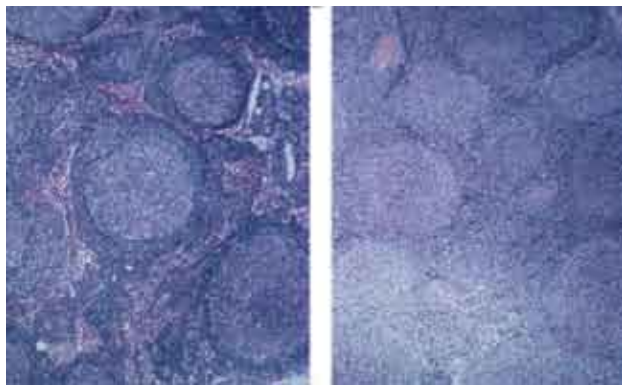
linfocitario conservado, polimorfismo celular, mitosis y fagocitosis, casi siempre limitados a la región cortical. Los ganglios linfáticos con folículos de forma y tamaño uniformes, con escaso o nulo polimorfismo celular, mitosis y fagocitosis, que afectan las regiones cortical y medular (con infiltración o no de la cápsula) corresponden a linfomas foliculares. En caso de duda diagnóstica, se puede recurrir a estudios inmunofenotípicos o genotípicos para lograr la diferenciación (figuras 3 y 4). Las hiperplasias foliculares son policlonales y no demuestran  $\beta$ cl2 ni la translocación t (14;18) indicativas de los linfomas foli-

culares. La plasmocitosis en el parénquima interfolicular en la hiperplasia sugiere la posibilidad de artritis reumatoide; si además se acompaña de vasculitis y granulomas epitelioides, probablemente se trata de sífilis secundaria. La linfadenitis tipo I asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) expresa cambios arquitectónicos y citológicos que permiten un diagnóstico de compatibilidad: 1) hiperplasia folicular reactiva, 2) disminución o ausencia del manto linfocitario, 3) linfocitos intrafoliculares (lisis folicular), 4) grados variables de plasmocitosis y proliferación vascular interfolicular y 5) numerosos neutrófilos en sinusoides subcapsulares. En la ultraestructura se aprecian ocasionalmente partículas virales en células intrafoliculares, y los estudios inmunofenotípicos revelan una disminución marcada de linfocitos-T ayudantes o CD4 intra y extrafoliculares.

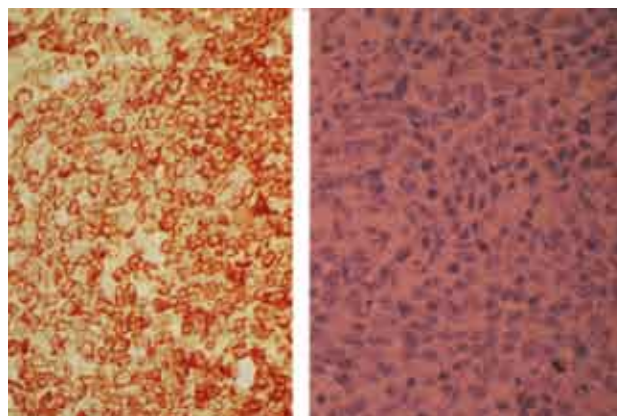
Las otras linfadenopatías con arquitectura folicular que pueden interpretarse erróneamente como linfomas son la enfermedad de Castleman y la transformación progresiva de centros germinales; sin embargo, ambas tienen características histológicas que hace posible identificarlas y distinguirlas.<sup>40-48</sup>

### LINFADENOPATÍAS PREDOMINANTEMENTE HISTIOCÍTICAS

Los procesos histiocíticos en el ganglio linfático incluyen diferentes padecimientos tumorales y no tumorales: histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad (histiocitosis) de Rosai y Dorfman, síndromes hemofagocíticos, linfadenitis dermatopática, lepra y enfermedad de Wipple. En todas ellas la proliferación celular es predomina-

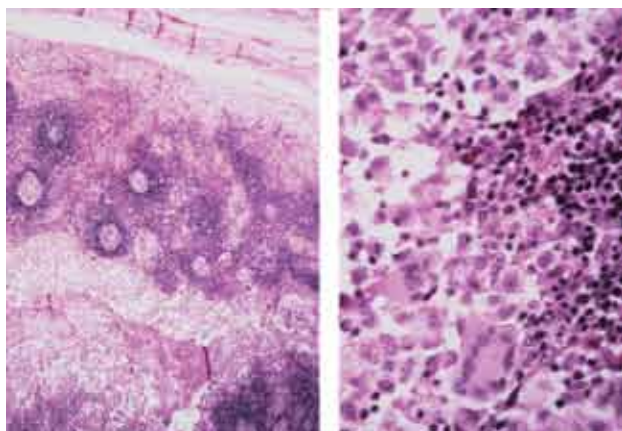


**Figura 3.** Ganglio linfático con hiperplasia folicular y linfoma folicular adecuadamente procesado (H-E).

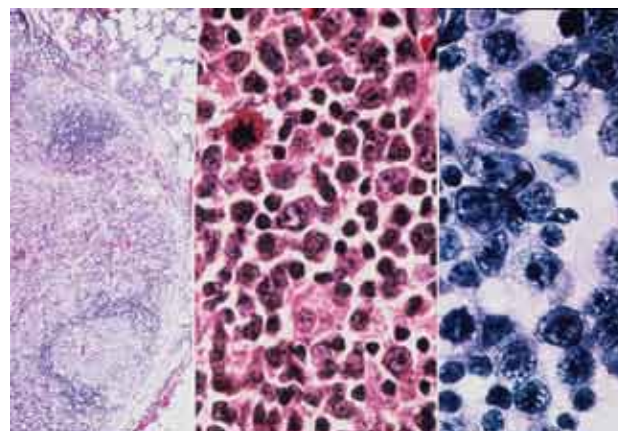


**Figura 4.** Ganglio linfático con linfoma folicular con inmunoreactividad para kappa y negatividad para lambda (PAP).

temente sinusoidal o paracortical y, con excepción de casos aislados de histiocitosis de células de Langerhans, muestran características histológicas de benignidad. Aun cuando pueden diagnosticarse los tres primeros procesos mediante biopsia por aspiración con aguja fina, en algunos casos es preferible la biopsia escisional debido a su asociación con tumores malignos. La histiocitosis de células de Langerhans puede estar confinada al ganglio linfático (granuloma eosinofílico) o ser parte de la enfermedad más generalizada, aguda o crónica. Sus características histológicas (figura 5), la presencia ultraestructural de gránulos de Birbeck o Langerhans e inmunoreactividad con CD1a y proteína S-100, ayudan a diferenciarla de otras histiocitosis y linfomas de Hodgkin de celularidad mixta y no Hodgkin de células grandes. La enfermedad de Rosai y Dorfman afecta predominantemente los ganglios linfáticos cervicales, en forma bilateral y voluminosa, de pacientes pediátricos y adultos jóvenes. La imagen histológica de histiocitos intrasinusoidales con hemofagocitosis, sobre todo de linfocitos (emperipolesis), plasmocitosis y fibrosis de la cápsula la distingue de otros procesos que la simulan, como linfomas no Hodgkin. La linfadenitis dermatopática es un hallazgo histológico inespecífico en los ganglios linfáticos, principalmente axilares, de pacientes adultos; sin embargo, puede confundirse con los linfomas cutáneos de linfocitos-T tipo micosis fungoide con infiltración ganglionar focal; para identificar estos casos son útiles los estudios ultraestructurales e inmunofenotípicos. La proliferación histiocitaria en los síndromes hemofagocíticos, familiar y esporádico, lepra y enfermedad de Wipple es una manifestación de un padecimiento sistémico o extraganglionar



**Figura 5.** Ganglio linfático con histiocitosis de células de Langerhans (H-E).



**Figura 6.** Ganglio linfático con mononucleosis infecciosa (H-E y Wright-Giemsa).

que afecta al ganglio linfático. La técnica histoquímica correspondiente facilitará el diagnóstico.<sup>49-55</sup>

### LINFADENOPATÍAS PREDOMINANTEMENTE INMUNOBLÁSTICAS

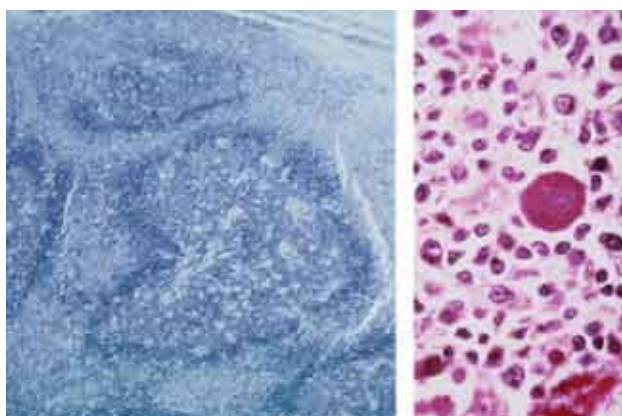
En este grupo de linfadenopatías se incluyen diferentes procesos virales, posvacunales, hipersensibilidad a medicamentos, lupus eritematoso sistémico y linfadenopatía angioinmunoblástica. En todos ellos, con excepción del último, la biopsia de ganglio linfático rara vez se justifica porque complica la diferenciación con linfomas de tipo no Hodgkin. Sus características histológicas son, en gran parte, similares: 1) hiperplasia folicular y paracortical en etapas tempranas, 2) proliferación celular polimórfica de linfocitos con grados variables de transformación o estimulación, inmunoblastos y células plasmáticas, 3) células binucleadas o multinucleadas, algunas de ellas similares a las de Reed-Stemberg, 4) áreas, generalmente focales, de necrosis y 5) proliferación vascular (figura 6). En muchos casos, la correlación clínico-patológica permite hacer un diagnóstico específico; en otros, éste se logra mediante el uso de técnicas especializadas que demuestran ultraestructuralmente, con hibridación *in situ* o reacción en cadena de la polimerasa, partículas virales en herpes simple, varicela-zoster y citomegálica, o la presencia de anticuerpos heterófilos o antígeno de la cápside del virus de Epstein-Barr en la mononucleosis infecciosa. La linfadenopatía angioinmunoblástica es una enfermedad

sistémica que afecta sobre todo a pacientes adultos, tiene una evolución clínica impredecible y grados variables de agresividad. Los casos menos agresivos muestran histológicamente: 1) alteración difusa de la arquitectura con o sin infiltración capsular y pericapsular, 2) folículos linfoides aislados, pequeños y periféricos, 3) polimorfismo celular con predominio de inmunoblastos, 4) proliferación vascular frecuentemente ramificante y 5) mitosis y necrosis en cantidad diversa. Por su parte, los casos más agresivos se distinguen por proliferación difusa de inmunoblastos, abundantes mitosis e invasión vascular.<sup>56-63</sup>

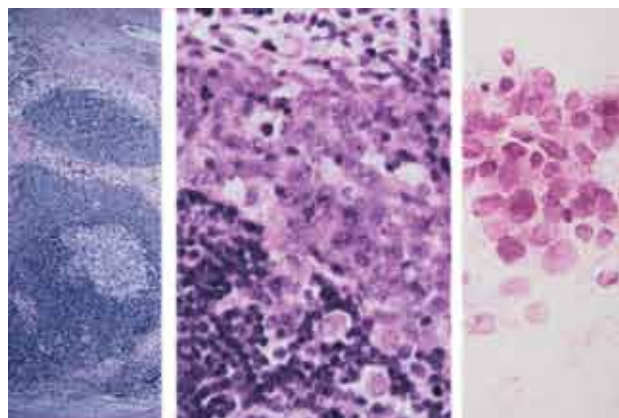
### LINFADENOPATÍAS MISCELÁNEAS

Estos padecimientos afectan en forma focal, parcial o total la arquitectura y citología del ganglio linfático: linfadenitis toxoplásmica, granulomas necrotizantes y enfermedad de Kimura. La toxoplasmosis, frecuente en nuestro medio y en otros países latinoamericanos, se identifica con facilidad en la mayor parte de los casos, por lo que sólo ocasionalmente se hace biopsia de ganglio linfático. Los hallazgos histológicos son de compatibilidad: 1) hiperplasia folicular marcada con forma y tamaño variables, 2) cúmulos intra o extrafoliculares de histiocitos epitelioides, 3) dilatación sinusoidal subcapsular focal con abundantes linfocitos de aspecto monocitoide, 4) cantidad variable de células plasmáticas e inmunoblastos en áreas paracorticales y 5) focos de necrosis. Las formas quísticas del toxoplasma (hallazgo ocasional) y los estudios

inmunohistoquímicos confirman la enfermedad (figura 7). Las linfadenitis granulomatosas necrotizantes incluyen, además de la tuberculosis y las micosis, las vinculadas con enfermedad por arañazo de gato, linfogranuloma inguinal, yersinia enterocolítica, síndrome mucocutáneo ganglionar (de Kawasaki) y la secundaria a infarto. La información clínica, la localización topográfica de la adenopatía y los hallazgos histológicos sugieren posibles diagnósticos. A veces la citohistoquímica y los cultivos son suficientes para corroborar el diagnóstico; en otras, hay que recurrir a la hibridación *in situ* o reacción en cadena de la polimerasa para identificar el agente causal (*Rochalimae henselae* en el arañazo de gato y *Chlamidia trachomatis* en el granuloma inguinal). La linfadenitis necrotizante de Kikuchi y Fujimoto, debido al predominio de inmunoblastos en su etapa inicial, puede simular linfomas no Hodgkin de células grandes; por lo que se requieren estudios inmunofenotípicos para diferenciarla. La linfadenitis en la enfermedad de Kimura, aun cuando frecuentemente es concomitante con las lesiones subcutáneas de las regiones periauricular y las glándulas salivales mayores, puede afectar a los ganglios linfáticos cervicales, sobre todo al comienzo. Los hallazgos histológicos consisten en: hiperplasia folicular reactiva y eosinofilia marcadas, depósito de material proteináceo intra e interfolicular, células gigantes multinucleadas de tipo Warthin-Finkeldey del sarampión, proliferación vascular intra y perifolicular, hiperplasia de mastocitos y plasmocitosis; así como inmunoreactividad para IgE en folículos linfoides, células plasmáticas y mastocitos.<sup>64-73</sup>



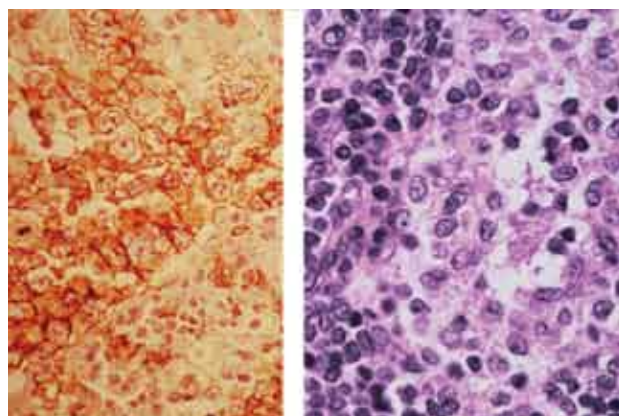
**Figura 7.** Ganglio linfático con toxoplasmosis (H-E).



**Figura 8.** Ganglio linfático con carcinoma metastático intrasinusoidal (H-E).

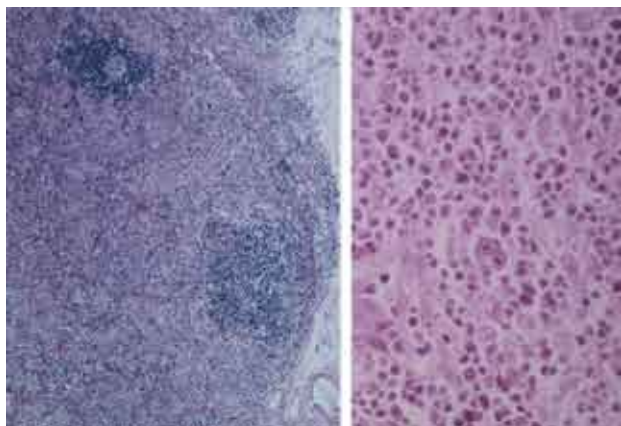
### LINFADENOPATÍAS METASTÁSICAS

Los carcinomas y melanomas son los tumores metastásicos más comunes en los ganglios linfáticos de los adultos, y en los niños, los tumores malignos de células redondas. Las metástasis de tumores de tejidos blandos, neuroendocrinas y hematológicas (leucemia mieloide aguda y mastocitosis) son más raras en ambos grupos. En la mayoría de los pacientes, las adenopatías son superficiales, solitarias, unilaterales y generalmente regionales al sitio primario del tumor. En ausencia de información clínica de un primario conocido, la localización anatómica del ganglio linfático biopsiado, en conjunto con las características histológicas de la neoplasia, permiten al patólogo quirúrgico sugerir el posible sitio primario (carcinoma nasofaríngeo indiferen-



**Figura 9.** Ganglio linfático con carcinoma metastático positivo para citoqueratina AE1/AE3 y negativo para CD20 (PAP).

ciado en el ganglio linfático cervical posterior y superior); sin embargo, en los melanomas amelanóticos, carcinomas indiferenciados y otras neoplasias de células redondas, hay que recurrir a técnicas especializadas, principalmente inmunofenotípicas, para hacer un diagnóstico preciso (figuras 8 y 9). Los inmunomarcadores a usar dependen de las posibilidades diagnósticas consideradas en los cortes histológicos y la información clínica disponible. No obstante, las limitaciones presupuestarias obligan a ser más selectivos y a usar un panel inicial restringido de anticuerpos: AE1/AE3, HMB45, CD45, mieloperoxidasa, CD68, CD20, CD3 y cromogranina. Los tumores malignos de células pequeñas redondas metastásicos generalmente se identifican mediante estudios inmunohistoquímicos o de genética molecular. El panel de anticuerpos debe incluir al menos: CD20, CD3,  $\beta$ 2-microglobulina, miogenina, mieloperoxidasa, CD56, enolasa neuronal, cromogranina y EA1/EA3.<sup>74-81</sup> Las metástasis de adenocarcinomas, aun cuando se reconocen histológicamente, deben diferenciarse de inclusiones glandulares benignas, concomitantes o no, con neoplasias en órganos adyacentes: mamarias en los ganglios axilares, tiroideas en los cervicales, mesoteliales en los mediastinales, müllerianos en los retroperitoneales o pélvicos; así como endometriosis y endosalpingiosis. Los sarcomas metastásicos en los ganglios linfáticos pueden confundirse con lesiones fusocelulares benignas: miofibroblastomas, leiomiomas y seudotumor inflamatorio. En el caso del sarcoma de Kaposi metastático, hay que diferenciarlo de la transformación vascular de sinusoides, hemangiomas, tumor hemorrágico celular con fibras amiantoides, angiomatosis bacilar y angiosarcoma.<sup>81-92</sup>

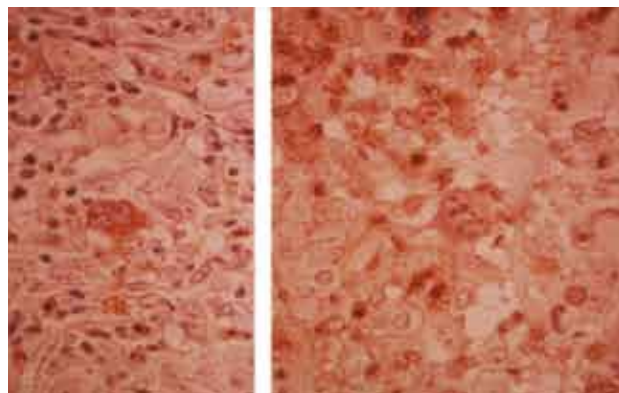


**Figura 10.** Ganglio linfático con linfoma de Hodgkin de celularidad mixta (H-E).

## LINFOMAS EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

Los linfomas Hodgkin y no Hodgkin generalmente son primarios y afectan sobre todo a los ganglios linfáticos que se localizan en la región cervical. El diagnóstico puede hacerse con biopsia de aspiración con aguja fina, en especial en los no Hodgkin. Se aconseja que en los linfomas de Hodgkin el cirujano obtenga una biopsia escisional, debido al escaso número de células tumorales y a la infiltración focal del ganglio linfático. La identificación y clasificación de los linfomas y su diferenciación de los padecimientos que los simulan dependen de que el material se obtenga y procese de manera adecuada.

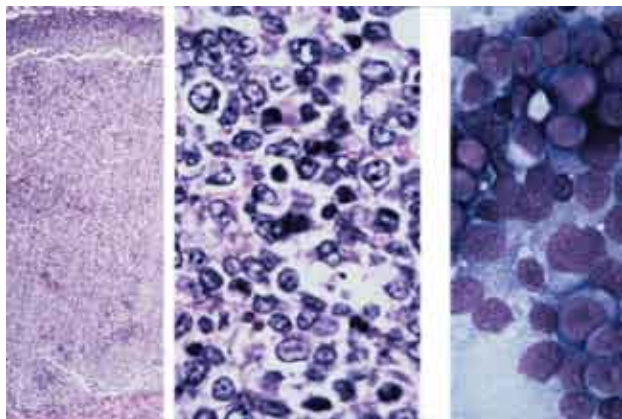
Las variedades histológicas del linfoma de Hodgkin, independientemente de la edad y el género de los pacientes son, en frecuencia decreciente: nodular esclerosante, celularidad mixta, depleción linfocitaria y predominio linfocitario. El linfoma de Hodgkin nodular esclerosante puede confundirse histológicamente con: linfadenitis crónica, carcinoma indiferenciado con eosinofilia y plasmocitosis (linfoepitelioma), y con melanoma metastásico. El de tipo celularidad mixta (figura 10) se confunde con linfoepitelioma, linfoma no Hodgkin inmunoblástico polimórfico, de células grandes de linfocitos B con abundantes linfocitos T reactivos y de células grandes anaplásicas; así como con diferentes linfadenitis, principalmente toxoplásmica, mononucleosis infecciosa y otras provocadas por estimulaciones antigénicas. En la variedad de disminución linfocitaria, el diagnóstico diferencial incluye los carcinomas y sarcomas pleomórficos, la infiltración por leucemia megacarioblástica aguda (M7) y el linfoma de



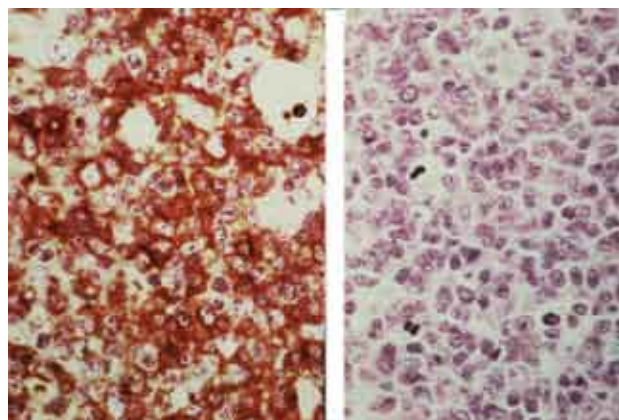
**Figura 11.** Ganglio linfático con linfoma de Hodgkin. Célula de Reed-Sternberg con positividad para CD15 y negatividad para CD45 (PAP).

células grandes anaplásicas. El linfoma de Hodgkin con abundantes linfocitos puede ser similar a los linfomas no Hodgkin linfocítico pequeño y linfoplasmocitario. Si existen dudas, hay que recurrir a estudios inmunofenotípicos para hacer la diferenciación. Las células de Reed-Sternberg muestran, casi siempre, inmunorreactividad con CD30, Ki67, CD15, CD20, EBV (LMP1), BSAP (activador proteico específico de las células B); así como negatividad para CD45, EMA y factor de transcripción Oct2 o su coactivador BOB1 (figura 11). Algunas veces (menos del 10%) sólo se aprecia inmunorreactividad para fascin y CD21. En la mayor parte (98%) de los casos, se observa rearreglo genético monoclonal de inmunoglobulinas y ocasionalmente (2%) del TCR. Los estudios citogenéticos revelan aneuploidia e hipertetraploidia, pero no cambios cromosómicos recurrentes o específicos.<sup>3,9,36,93-96</sup>

Los linfomas no-Hodgkin en los ganglios linfáticos, de acuerdo con los criterios más recientes de la OMS, son arquitectónica, citológica e inmunofenotípicamente heterogéneos. Los linfomas difusos son los más comunes (30 a 70 %) y afectan sobre todo a pacientes adultos, con ligero predominio en hombres. Histológicamente, prevalecen los de células grandes, e inmunofenotípicamente los de linfocitos B (figuras 12 y 13). Las otras variedades citológicas e inmunohistoquímicas son raras o excepcionales; no obstante, pueden ser simuladas por diferentes linfadenopatías benignas y malignas, primarias y secundarias, ya mencionadas. Para establecer el diagnóstico, se requieren estudios inmunofenotípicos o genotípicos. Los anticuerpos indispensables son: kappa, lambda, CD20 o CD79a, CD3 o CD45 RO, Bcl 2, CD5, CD23, ciclina D1,



**Figura 12.** Ganglio linfático con linfoma no-Hodgkin difuso de células grandes (H-E y Wright-Giemsa).



**Figura 13.** Ganglio linfático con linfoma no Hodgkin de células grandes con inmunorreactividad para CD20 y negatividad para CD3 (PAP).

ALK, mieloperoxidasa, AE1/AE3 y HMB 45. Los linfomas foliculares, segundos en frecuencia del tipo no Hodgkin (25 al 45%), se observan más en adultos. Histológicamente, son de tres tipos o grados, según el número de células grandes no hendidas (centroblastos) foliculares por campo microscópico de 40X: grado I, 0-5 (el más común); grado II, 6-15, y grado III, con más de 15 centroblastos (el más raro). Pocas veces son de tipo linfoplasmocitario o con células en anillo de sello. En caso de duda diagnóstica, puede utilizarse microscopia convencional. Si hay kappa o lambda, Bcl2, Bcl6, CD10 y translocación cromosómica t(14;18)(q32;q21) se confirma el linfoma.<sup>3,8,94,97-100</sup>

En conclusión, la biopsia por aspiración con aguja fina del ganglio linfático, tienen que realizarla citopatólogos, en tanto que los otros tipos de biopsia requieren la experiencia de los cirujanos. Una vez que se toman las muestras, se fijan con formol al 10% durante 24 horas, después se procesan en el laboratorio de patología y son interpretadas por un patólogo quirúrgico o hematopatólogo. En la mayoría de los casos puede establecerse el diagnóstico mediante la biopsia por aspiración con aguja fina y los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina; en otros casos, hay que recurrir a estudios inmunofenotípicos o genotípicos.

#### REFERENCIAS

1. Chan JKC, Tsang WTW. Uncommon syndromes of reactive lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993;20:648-57.
2. Dorfman RF, Warnke R. Lymphadenopathy simulating the malignant lymphoma. *Hum Pathol* 1974;5:519-50.



3. Gregory RK, Cunningham D, Fisher TA, Bishop L, et al. Investigating lymphadenopathy. Report of the first 12 months of the lymph node diagnostic clinic at the Royal Marsden Hospital. *Postgrad Med J* 2000;76:566-8.
4. Haberman TM, Steensma DR. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2000;75:723-32.
5. Moore SW, Schneider JW, Schaaf HS. Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: a study of 1877 surgical specimens. *Pediatr Surg Int* 2003;19:240-4.
6. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993;20:570-82.
7. Perkins SL, Segal GH, Kjeldsberg CR. Work-up of lymphadenopathy in children. *Semin Diagn Pathol* 1995;12:284-7.
8. Real de Piñero L, Rosas Uribe A. La patología ganglionar linfática en el Hospital Central de Maracay, Venezuela: análisis de 370 biopsias en un periodo de 10 años. *Patología (España)* 1991;24:21-28.
9. Rosai J. Lymph nodes. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis: Mosby, 2004;1877-2017.
10. Segal GH, Clough JD, Tubbs RR. Autoimmune and iatrogenic causes of lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993;20:611-26.
11. Segal GH, Perkins SL, Kjeldsberg CR. Benign lymphadenopathies in children and adolescents. *Semin Diagn Pathol* 1995;12:288-302.
12. Swerdlow SH, Sukpanichnant S, Glick AD, Collins RD. Reactive states in lymph nodes resembling lymphomas or progressing to lymphomas. *Mod Pathol* 1993;6:378-91.
13. Gupta AK, Nayar M, Chandra M. Reliability and limitations of fine needle aspiration cytology of lymphadenopathies: an analysis of 1261 cases. *Acta Cytol* 1991;35:777-83.
14. Katz RI, Hirsch Ginsberg C, Childs C. The role of gene rearrangement for antigen receptors in the diagnosis of lymphoma obtained by fine-needle aspiration: A study of 63 cases with concomitant immunophenotyping. *Am J Clin Pathol* 1991;96:479-90.
15. Nicol TL, Silberman M, Rosenthal DL, Borowitz MJ. The accuracy of combined cytopathologic and flow cytometric analysis of fine-needle aspirates of lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2000;114:18-28.
16. Saboorian MH, Ashfaq R. The use of fine needle aspiration biopsy in the evaluation of lymphadenopathy. *Semin Diagn Pathol* 2001;18:110-23.
17. Sneige N, Dekmezian RH, Katz RL, Fanning TV, et al. Morphological and immunohistochemical evaluation of 220 fine-needle aspirates of malignant lymphoma and lymphoid hyperplasia. *Acta Cytol* 1990;34:311-22.
18. Steel BL, Schwartz NR, Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1995;39:76-81.
19. Steward CJR, Duncan JA, Farquharson M, Richmond J. Fine needle aspiration cytology diagnosis of malignant lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *J Clin Oncol* 1998;51:197-203.
20. Bowling MC. Lymph node specimens: achieving technical excellence. *Lab Med* 1979;10:467-76.
21. Koo CH, Rappaport H, Sheibani K, Pengalis GA, et al. Imprint cytology of non-Hodgkin's lymphomas. *Hum Pathol* 1989;20(Suppl 1):1-138.
22. Rosas Uribe A. La biopsia de ganglio linfático: I. Procesamiento y problemas técnicos frecuentes. *Patología (México)* 1994;32:123-9.
23. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Lossos IS et al. Distinct types of diffuse large b-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
24. Battifora H. HIER Here! *Appl Immunohistochem* 1996;4:143.
25. Chan JKC. Advances in immunohistochemistry: Impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:170-7.
26. Chu PG, Chang KL, Arber DA, Weiss LM. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasm. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:236-56.
27. Davies RE, Warnke RA, Dorfman RF, Clearly ML. Utility of molecular genetic analysis for the diagnosis of neoplasia in morphologically and immunophenotypically equivocal hematoid-lymphoid lesions. *Cancer* 1991;67:2890-9.
28. De Young BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:184-93.
29. Frizzera G, Wu D, Inghirami G. The usefulness of immunophenotypic and genotypic studies in the diagnosis and classification of hematopoietic and lymphoid neoplasm. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S13-S39.
30. Frost AR, Orenstein JM, Abraham AA, Silverberg SG. A comparison of the usefulness of electron microscopy and immunohistochemistry. One laboratory experience. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:922-6.
31. Linden MD, Zarbo RJ. Cytokeratin immunostaining patterns of benign reactive lymph nodes: applications for the evaluation of sentinel lymph node specimens. *App Immunohistochem Mol Morphol* 2001;9:297-301.
32. Mies C. Molecular biological analysis of paraffin-embedded tissues. *Hum Pathol* 1994;25:555-60.
33. Ordoñez NG, Mackay B. Electron microscopy in tumor diagnosis: indications for its use in the immunohistochemical era. *Hum Pathol* 1998;29:1403-11.
34. Sen F, Vega F, Medeiros LJ. Molecular genetic methods in the diagnosis of hematologic neoplasm. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:72-93.
35. Shi SR, Kay ME, Kalra KL. Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 1991;39:741-5.
36. Stein H, Marafioti T, Foss HD, Laumen H, et al. Down-regulation of BOB1/ OBF1 and Oct 2 in classical Hodgkin's disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin's disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 2001;97:496-501.
37. Stetler Stevenson DH, Braylan RC. Flow cytometric analysis of lymphomas and lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol* 2001;38:111-23.
38. Tubbs RR, Nagle R, Leslie K, et al. Extension of useful reagent shelf life beyond manufacturers' recommendations. Cell markers committee of the College of American Pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1051-2.
39. Vega F, Medeiros LJ, Jones D, et al. A novel four-color PCR assay to assess T-cell receptor gamma gene rearrangement in lymphoproliferative lesions. *Am J Clin Pathol* 2001;116:17-24.
40. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:346-64.

41. Kondratowicz GM, Symmons DPM, Bacon PA, Jones L, et al. Rheumatoid lymphadenopathy: A morphological and immunohistochemical study. *J Clin Pathol* 1990;143:106-13.
42. Menke DM, Camoriano JK, Banks PM. Angiofollicular lymph node hypoplasia. A comparison of unicentric, multicentric, hyaline vascular and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992;5:525-30.
43. Nathwani BN, Winberg CD, Diamond LW, Bearman RM, et al. Morphologic criteria for differentiation of follicular lymphoma from florid reactive follicular hyperplasia. A study of 80 cases. *Cancer* 1981;48:1794-806.
44. Osborne BM, Butler JJ. Clinical implications of nodal reactive follicular hyperplasia in the elderly patient with enlarged lymph nodes. *Mod Pathol* 1991;4:24-30.
45. Osborne BM, Butler JJ, Gresik MV. Progressive transformation of germinal centers: comparison of 23 pediatric patients to the adult population. *Mod Pathol* 1992;5:135-40.
46. Pérez Ordoñez B, Rosai J. Follicular dendritic cell tumor: Review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:144-54.
47. Rosas Uribe A, Merheb JC. Linfadenitis secundaria a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Características histológicas en 59 pacientes. *Patología (España)* 1991;24:267-78.
48. Rosas Uribe A. La biopsia de ganglio linfático: II. Linfadenopatías simuladoras de linfomas predominantemente foliculares. *Patología (México)* 1994;32:199-205.
49. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): Review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:19-73.
50. Frost AR, Shek VH, Lack EE. "Signet ring" sinus histiocytosis mimicking metastatic adenocarcinoma. Report of two cases with immunohistochemical and ultrastructural study. *Mod Pathol* 1992;5:497-500.
51. Hage C, William CI, Favara BE, Isaacson PG. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): Immunophenotype and growth factor. *Hum Pathol* 1993;24:840-5.
52. Jaffe ES. Histiocytosis of lymph nodes. Biology and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:376-90.
53. Rosas Uribe A. La biopsia de ganglio linfático: III. Linfadenopatías simuladoras de linfomas predominantemente histiocíticos. *Patología (México)* 1994;32:245-53.
54. Zaloudek C, Treseler PA, Powell CB. Postarthroplasty histiocytic lymphadenopathy in gynecologic oncology patients. A benign reactive process that clinically may be mistaken for cancer. *Cancer* 1996;78:834-44.
55. Zavala M, Rosas García G, García de Barriola V, Rosas Uribe A. Histiocitosis. Características clínicas y patológicas en 70 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2002;40:185-96.
56. Abbondanzo SL, Irey NS, Frizzera G. Dilantin-associated lymphadenopathy: spectrum of histopathologic patterns. *Am J Surg Pathol* 1995;19:675-86.
57. Childs CC, Perham DM, Berard CW. Infectious mononucleosis. The spectrum of morphologic changes simulating lymphoma in lymph nodes and tonsils. *Am J Surg Pathol* 1987;11:122-32.
58. Fellbaum CH, Hansmann ML, Lennert K. Lymphadenitis mimicking Hodgkin's disease. *Histopathology* 1988;12:253-62.
59. Freter CE, Cossman J. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Semin Oncol* 1993;20:627-35.
60. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Ito H, et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int* 2000;50:304-12.
61. Nathwani BN, Brynes RK. Reactive immunoblastic proliferations. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:317-28.
62. Rosas Uribe A, Stevenson N. La biopsia de ganglio linfático. IV. Linfadenopatías simuladoras de linfomas predominantemente inmunoblásticas. *Patología (México)* 1995;33:41-48.
63. Shickler JG, Fedeli F, Horwitz CA, et al. Infectious mononucleosis in lymphoid tissue-Histology, *in situ* hybridization, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:269-78.
64. Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;4:505-13.
65. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: An analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:329-45.
66. Facchetti F, Agostini C, Chilosi M, Mombello P, et al. Suppurative granulomatous lymphadenitis. Immunohistochemical evidence for a B-cell-associated granuloma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:955-61.
67. Farhi DC, Wells SJ, Siegel RJ. Syphilitic lymphadenopathy: histology and human immunodeficiency virus status. *Am J Clin Pathol* 1999;112:330-4.
68. Gaffey MJ, Ben Ezra JM, Weiss LM. Herpes simplex lymphadenitis. *Am J Clin Pathol* 1991;95:709-14.
69. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS, et al. Clinical spectrum of 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 1987;9:754-74.
70. Min KW, Reed JA, Welch DF, Slater LN. Morphologically variable bacilli of cat scratch disease are identified by immunohistochemical labeling with antibodies to *Rochalimaea henselae*. *Am J Clin Pathol* 1994;101:607-10.
71. Rosas Uribe A, Stevenson N. La biopsia de ganglio linfático: V. Linfadenopatías misceláneas simuladoras de linfomas. *Patología (México)* 1995;33:103-11.
72. Stamos JK, Corydon K, Donaldson J, Shulman ST. Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki's disease. *Pediatrics* 1994;93:525-8.
73. Strickler JG, Warnke RA, Weiss LM. Necrosis in lymph nodes. *Pathol Annu* 1987;22:253-82.
74. Bacchi CE, Dorfman RF, Hoppe RT, Chan JK, et al. Metastatic carcinoma in lymph nodes simulating "Syncytial variant" of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1991;96:589-92.
75. Chen J, Yanuck RR, Abbondanzo SL, Aguilera NS, et al. c-kit (CD117) reactivity in extramedullary myeloid tumor granulocytic sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1448-52.
76. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer* 1987;59:572-7.
77. Horny HP, Kaiserling E, Perwaresch MR, Lennert K. Lymph node findings in generalized metastasis. *Histopathology* 1992;21:439-46.
78. Luna MA. Occult lymph node metastases in head and neck squamous carcinoma. *Adv Anat Pathol* 1996;2:170-5.
79. Mazeron JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissues. *Cancer* 1987;60:1800-8.
80. Rosas Uribe A, Stevenson N. La biopsia de ganglio linfático. VI. Linfadenopatías metastásicas simuladoras de linfomas. *Patología (México)* 1995;33:181-8.

81. Zárate Osorno A, Jaffe ES, Medeiros J. Metastatic nasopharyngeal carcinoma initially presenting as cervical lymphadenopathy. A report of two cases that resembled Hodgkin's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:862-5.
82. Albores Saavedra J. The pseudometastasis. *Patología (México)* 1994;32:63-71.
83. Argani P, Rosai J. Hyperplastic mesothelial cells in lymph nodes: Report of six cases of a benign process that can simulate metastatic involvement by mesothelioma or carcinoma. *Hum Pathol* 1998;29:339-46.
84. Chan JRC, FrizzeraG, Fletcher CDM, Rosai J. Primary vascular tumors of lymph nodes others than Kaposi's sarcoma: Analysis of 39 cases and delineation of two new entities. *Am J Surg Pathol* 1992;16:335-50.
85. Fisher CJ, Hill S, Millis RR. Benign lymph node inclusions mimicking metastatic carcinoma. *J Clin Pathol* 1994;47:245-7.
86. Gutiérrez Saldivar J, Surgeon JL, Ortiz Hidalgo. Miofibroblastoma intraganglionar con empalizadas (tumor fusocelular intraganglionar hemorrágico). *Patología (México)* 1998;36:153-5.
87. Hara K. Melanocytic lesions in lymph nodes associated with congenital nevus. *Histopathology* 1993;23:445-51.
88. Kutok JL, Pinkus GS, Dorfman DM, Fletcher CDM. Inflammatory pseudotumor of lymph node and spleen: an entity biologically distinct from inflammatory myofibroblastic tumor. *Hum Pathol* 2001;32:1382-7.
89. Le Boit PE. Bacillary angiomatosis. *Mod Pathol* 1995;8:218-22.
90. Moran CA, Suster S, Abbondanzo SL. Inflammatory pseudotumor of lymph nodes: a study of 25 cases with emphasis on morphological heterogeneity. *Hum Pathol* 1997;28:332-8.
91. Starasoler L, Vuitch F, Albores Saavedra J. Intranodal leiomyoma. Another distinctive primary spindle cell neoplasm of lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 1991;95:858-62.
92. Weiss SW, Gnepp DR, Bratthaver GL. Palisade myofibroblastoma. A benign mesenchymal tumor of lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 1989;13:341-6.
93. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: Classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 1999;36:220-32.
94. Jaffe ES, Harris NI, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetic of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2001.
95. Nakamura S, Nagahama M, Kagami Y, Yatabe Y, et al. Hodgkin's disease expressing follicular dendritic cell marker CD21 without any other B-cell marker. A clinicopathologic study of nine cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:363-76.
96. Rosas Uribe A, Stevenson N. Linfomas de Hodgkin en ganglios linfáticos: características clínicas e histológicas en 400 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 1998;36:61-70.
97. Banks PM. Microscopic mimicry of lymphomas: Diagnostic pitfall. *Mod Pathol* 1999;12:116-24.
98. de Leval L, Harris NL. Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance. *Histopathology* 2003;43:509-28.
99. Rosas Uribe A, Stevenson N. Linfoma no Hodgkin en ganglios linfáticos: características clínicas e histológicas en 542 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 1997;35:343-54.
100. Wilson CS, Chang KL, Weiss LM. Malignant lymphomas that mimic benign lymphoid lesions: a review of four lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 1995;12:77-86.

## LI CONGRESO ANUAL DE PATOLOGÍA

Asociación Mexicana de Patólogos

1 al 4 de mayo del 2008

Huatulco, Oaxaca

INFORMES: [www.ampmipagina.org.mx](http://www.ampmipagina.org.mx)