

# Aspectos biológicos del linfoma folicular

## Cuadernos de Hematología

*Dr. Daniel Martínez Hernández*

*Dr. Elías Campo Güerri*

*Servicio de Anatomía  
Patológica*

*Hospital Clínic, Barcelona*

*Universitat de Barcelona*

## Resumen

---

- El linfoma folicular es el segundo linfoma más frecuente. Se origina de las células B del centro germinal y se caracteriza por la proliferación de folículos neoplásicos compuestos por centrocitos y centroblastos que expresan los marcadores CD20, CD10, BCL6 y BCL2. El grado histológico se establece en base a la cantidad de centroblastos en los folículos neoplásicos.
- El 90% de los LF presentan característicamente la t(14;18) que comporta la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL2 en células del centro germinal, que favorece la supervivencia de estas células y la acumulación de alteraciones cromosómicas secundarias.
- Los LF que carecen de la t(14;18) suelen ser neoplasias de alto grado, no expresan BCL2 ni CD10, son positivos para MUM1 y presentan un fenotipo molecular más próximo a la célula postgerminal.
- Un 25-35% de los pacientes con LF se transforman a un linfoma de alto grado, generalmente un linfoma difuso de células grandes. La transformación suele comportar la presencia de alteraciones genéticas adicionales, como las mutaciones en TP53, translocaciones de MYC o alteraciones en BCL2 y BCL6.

- El microambiente no neoplásico juega un papel muy importante en la biología y transformación del LF. El incremento en linfocitos T CD4+ y linfocitos T reguladores, y la disminución de linfocitos colaboradores T foliculares comporta un peor pronóstico y un mayor riesgo de transformación a linfoma difuso de células grandes.
- El LF *in situ* se define por la presencia de células B BCL2 intensamente positivas en centros germinales de ganglios linfáticos aparentemente normales. Esta situación tiene muy buen pronóstico y se asocia a una muy baja progresión, por lo que no se considera claramente un linfoma y se ha propuesto la denominación de “células de tipo LF de significado incierto”.

# Aspectos biológicos del linfoma folicular

Dr. Daniel Martínez Hernández y Dr. Elías Campo Güerri

## Introducción

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia de los linfocitos del centro germinal del folículo linfoide con una proporción variable de centrocitos y centroblastos. Es el segundo linfoma más frecuente en los países occidentales, detrás del linfoma difuso de células grandes de fenotipo B, y representa un 20-30% de todos los linfomas no Hodgkin. Afecta fundamentalmente a adultos con una edad media en la sexta década. Es una enfermedad que se presenta en general de forma diseminada y tiene un curso clínico indolente, aunque puede variar en relación con diversos factores pronósticos<sup>1</sup>. La supervivencia media en la era pre-inmunoterapia se situaba entre los 8 y 10 años. Sin embargo, con la introducción de anticuerpos monoclonales y nuevos agentes terapéuticos, la supervivencia se ha prolongado.

## Célula de origen y bases patogénicas

El linfoma folicular es un proceso linfoproliferativo derivado de una población de células B del centro germinal del folículo linfoide y que histológicamente remeda la formación de folículos linfoides secundarios. Fisiológicamente, los centros germinales constituyen lugares anatómicos donde los linfocitos B experimentan una gran proliferación y sufren extensas modificaciones en los genes de las inmunoglobulinas, como la hipermutación somática o el cambio de clase de la cadena pesada (*class switch recombination*). De forma similar a la situación normal de los centros germinales, el linfoma folicular suele originarse en relación estrecha con células foliculares T, que expresan CD3 y CD4 y marcadores específicos de célula *T-helper* folicular como CD57, PD1 y CXCL13, así como con células foliculares dendríticas e histiocitos.

## Morfología

Morfológicamente, el linfoma folicular reemplaza la arquitectura normal del ganglio con una proliferación de folículos neoplásicos que contienen centros germinales atípicos y zonas del manto atenuadas o ausentes. Los folículos están compuestos por dos tipos principales de células neoplásicas, centrocitos y centroblastos, que a menudo presentan un aspecto monótono, borrando el patrón característico en cielo estrellado y la zonación, típicos de los centros germinales reactivos. Los centrocitos son las células predominantes, de pequeño tamaño, con un núcleo indentado o angulado y con escaso citoplasma. Se acompañan de los centroblastos, células grandes con un núcleo oval, cromatina vesicular y varios nucleolos dispuestos en la periferia, y que están presentes en un número inferior al de los centrocitos. El número absoluto de los centroblastos en los folículos neoplásicos se utiliza para establecer el grado<sup>1</sup>.

## Grado

La determinación del grado en el LF tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Está basado en el conteo de centroblastos en 10 folículos neoplásicos. Se establecen 3 grados: grado 1 (0-5 centroblastos por campo de gran aumento [CGA]), grado 2 (6-15 centroblastos por CGA) y grado 3 (>15 centroblastos por CGA). El grado 3 se puede subdividir en grado 3a, en el que los centrocitocitos todavía están presentes, y grado 3b, en el que se observan únicamente sábanas de centroblastos<sup>1</sup>.

## Inmunofenotipo

El inmunofenotipo del LF es similar al de las células B del centro germinal. Las células neoplásicas expresan marcadores B (CD19, CD20, CD22 y CD79a) e inmunoglobulina de superficie (generalmente IgM). Además expresan los antígenos de centro germinal CD10 y BCL6. A diferencia de centros germinales normales, los neoplásicos muestran positividad para BCL2. La detección de BCL2 puede ser útil en la distinción entre folículos neoplásicos y folículos reactivos (Fig. 1). CD5 y CD43 son negativos. Una trama de células foliculares dendríticas está presente en las áreas foliculares y expresan CD21 y CD23.

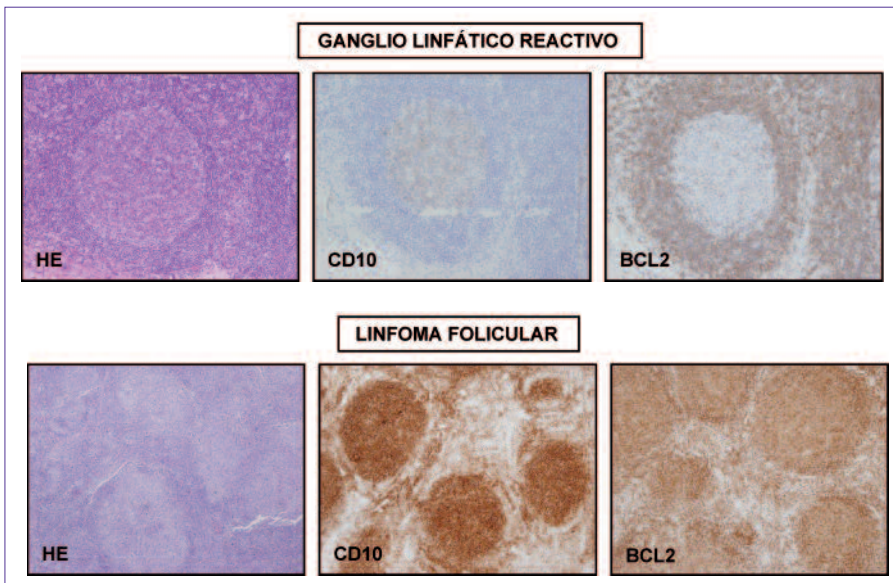


Figura 1.

## Translocación cromosómica t(14;18) y sobreexpresión de BCL2

Un 90% de los linfomas foliculares presentan característicamente la translocación t(14;18)(q23.3;q21.3), que se considera el evento genético inicial en la patogénesis de este linfoma. Aunque el linfoma folicular se considera una neoplasia derivada de células B del centro germinal, la translocación t(14;18) aparece en estadios iniciales en la maduración del linfocito B durante la recombinación VDJ de los genes IgV en la médula ósea. Errores en este proceso pueden conllevar a una translocación, como la t(14;18) en el linfoma folicular, en la cual están involucrados el *locus* IgH (14q32.3) y el *locus* BCL2 (18q21.3), y que tiene como consecuencia la sobreexpresión de BCL2.

La proteína BCL2 es una molécula antiapoptótica que pertenece a una importante familia de regulación de las vías de muerte celular. En situación fisiológica, las células B del centro germinal entran en apoptosis a menos que sean seleccionadas positivamente por un antígeno específico para ser rescatadas y transformarse así en células plasmáticas o células de memoria. Sin embargo, las células del linfoma folicular que sobreexpresan BCL2 son incapaces de entrar en apoptosis durante los procesos de maduración y cambio de clase de inmunoglobulina en el centro germinal y, por tanto, son más propensas a acumular alteraciones cromosómicas secundarias durante su evolución clonal<sup>2</sup>.

Las alteraciones secundarias más frecuentes en el linfoma folicular son las ganancias en 1q, 2p, 7, 8, 12q, 18q y X, así como las deleciones de 1p, 6q, 10q, 13q y 17p. Después de la t(14;18), las alteraciones en 1p son las siguientes en frecuencia<sup>3</sup>.

## Linfoma folicular sin la translocación t(14;18)

Un 10-15% de los linfomas foliculares carecen de la translocación t(14;18), y la mayoría de éstos tampoco expresan la proteína BCL2. Este hecho se observa más frecuentemente en los linfomas de grados 3a y 3b, así como en los linfomas foliculares de presentación extranodal, como en la piel o los testículos. La patogenia de estos linfomas no está clara. La mayoría de estos casos corresponde a linfomas foliculares de alto grado y frecuentemente suelen ser CD10 negativos, positivos para IRF4/MUM1 y se asocian a reordenamientos de BCL6 (tabla I)<sup>4-6</sup>. Estudios de perfiles de expresión génica que comparan LF con y sin la t(14;18) demuestran diferencias entre estos dos tipos. Los LF con la translocación muestran firmas de célula de centro germinal (CGB), mientras que los LF que carecen de la translocación presentan firmas de célula B activada, como NFκB, post-CGB, de ciclo celular,

Tabla I

## Características moleculares del LF negativo para la t(14;18) comparado con el LF con la t(14;18)

Características moleculares del LF negativo para t(14;18)	Literatura
Más frecuente reordenamiento 3q27/BCL6	Horsman y cols., 2003 Guo y cols., 2007
Más frecuente CD10 negativo	Jardín y cols., 2007 Leich y cols., 2009
Más frecuente IRF4/MUM1 positivo	Tagawa y cols., 2007
Fenotipo molecular de célula post-germinal	Leich y cols., 2009

Modificado de Leich y cols., 2011

de proliferación o asociadas a interferón. Estos hallazgos sugieren diferencias biológicas entre estos dos subgrupos que pueden estar en relación con el estado de diferenciación de las células neoplásicas, las vías de señalización oncogénicas y la composición del microambiente en estos tumores<sup>7</sup>.

Recientemente se ha observado que existen linfomas foliculares que muestran un patrón predominantemente difuso de célula pequeña (no se considera linfoma difuso de célula grande) y que suelen presentarse clínicamente como masas sólidas grandes localizadas, frecuentemente en la región inguinal. Histológicamente predomina el patrón difuso sobre el folicular y las células neoplásicas suelen co-expresar CD23, especialmente en el componente difuso. Genéticamente se caracterizan por carecer de la t(14;18) y presentan la delección de 1p36.3<sup>8</sup>.

### BCL2 en individuos sanos

Debido a su función antiapoptótica, la desregulación en la expresión de BCL2 parece que juega un papel claro en el desarrollo del linfoma folicular. Sin embargo, la presencia de la t(14;18) o sobreexpresión de la proteína BCL2 sola es insuficiente para la transformación neoplásica completa. Diversos estudios han revelado que la t(14;18) se puede detectar en clones celulares en muy baja frecuencia en la sangre de individuos sanos, la mayoría de los cuales nunca desarrollará un linfoma folicular<sup>9</sup>.

# Aspectos biológicos del linfoma folicular

Dr. Daniel Martínez Hernández y Dr. Elías Campo Güerri

## Microambiente en el linfoma folicular

Los cambios genéticos a los que está sometido el linfoma folicular no son los únicos que condicionan la supervivencia y proliferación de las células neoplásicas. También las interacciones con el microambiente inmunológico y las células estromales están implicadas en este proceso. Estudios *in vitro*, modelos experimentales y estudios de perfiles de expresión génica, apoyados por estudios inmunohistoquímicos, han permitido identificar poblaciones de linfocitos T CD4, como los linfocitos T colaboradores (*helper*) foliculares (TFH) o los linfocitos T reguladores (Treg), que juegan un papel importante en la regulación e interacción de las células neoplásicas con el microambiente<sup>10,11</sup>. Estos hallazgos se han correlacionado con diferencias en el pronóstico. Así, se ha observado que el predominio de algunas clases de células T se asocia a un pronóstico favorable, mientras que la activación de macrófagos es un factor pronóstico desfavorable. Esto podría plantear un cambio en la aproximación terapéutica en los pacientes con LF, traduciéndose en la combinación de fármacos citotóxicos junto con drogas inmunomoduladoras, para maximizar el beneficio terapéutico<sup>12</sup>.

## Variantes del linfoma folicular

### *Linfoma folicular pediátrico*

El linfoma folicular en niños y adultos jóvenes tiene características clínicas y fenotípicas distintivas. Los pacientes suelen ser varones y la enfermedad afecta predominantemente a los ganglios cervicales, el anillo linfático de Waldeyer o los testículos. Estos linfomas comparten muchas de las características de los linfomas foliculares en los adultos, a diferencia de que muestran una mayor tendencia a presentarse como enfermedad localizada, carecen de expresión de BCL2 y de la t(14;18) y suelen ser de grado 3. A pesar de ser de alto grado citológico, el pronóstico de estos linfomas suele ser bueno<sup>13</sup>.

### *Linfoma folicular primario intestinal*

El tracto gastrointestinal es una de las localizaciones más frecuentes en los linfomas foliculares de presentación extranodal, particularmente el duodeno. Se suele presentar como múltiples pólipos, a menudo como hallazgo incidental durante la realización de una endoscopia. La morfología, inmunofenotipo y genética son similares a los linfomas foliculares nodales, con expresión de CD10, BCL6, CD20 y BCL2. Una gran proporción de casos expresan IgA. Muchos pacientes con linfoma folicular duodenal tienen enfermedad localizada y la supervivencia es elevada incluso sin tratamiento<sup>14</sup>.



## *Linfoma folicular in situ (neoplasia intrafolicular)*

En algunos casos en el que los ganglios linfáticos parecen morfológicamente reactivos, la tinción para BCL2 puede reconocer una población celular B con una expresión intensa en el centro germinal. Esta tinción se asocia a la presencia de la t(14;18) y a esta situación se la ha denominado linfoma folicular *in situ* (FLIS)<sup>15</sup>. El diagnóstico de FLIS suele realizarse como hallazgo incidental en biopsias por hiperplasia folicular reactiva u otras patologías. Desde el punto de vista clínico, el FLIS se asocia a una muy baja progresión, incluso sin tratamiento. Este hecho sugiere que las células BCL2 positivas carecen de alteraciones moleculares adicionales para la transformación neoplásica y que, por tanto, la desregulación de la expresión de BCL2 parece ser insuficiente para la progresión histológica. Recientemente, en la reunión de la Sociedad Europea de Hematología realizada en Uppsala, Suecia, se ha propuesto el término “células B de tipo LF de significado incierto” para este tipo de lesiones, ya que los criterios para diagnosticar el FLIS no concuerdan con los criterios aceptados para el diagnóstico de linfoma. Este cambio en la terminología tiene paralelismos con otros procesos hematológicos de presentación temprana como la gammapatía monoclonal de significado incierto o la linfocitosis B monoclonal<sup>16</sup>.

## **Transformación a linfoma de células grandes**

Aunque el linfoma folicular inicialmente es una enfermedad indolente que responde a una variedad de agentes terapéuticos, durante el transcurso de la enfermedad se van produciendo recaídas con una sensibilidad decreciente a la quimioterapia<sup>17</sup>. Un suceso importante en la historia natural del LF es la transformación histológica a una neoplasia más agresiva, generalmente un linfoma difuso de célula grande B (LDCG), que ocurre en un 25-35% de los casos<sup>1</sup>.

La progresión de un linfoma folicular de grados 1 y 2 a grado 3a no se considera transformación histológica, aunque es un suceso frecuente durante el curso de la enfermedad. La definición de transformación a linfoma de alto grado está basada en el incremento de células grandes infiltrando difusamente los ganglios y borrando la arquitectura folicular. La presencia simultánea de linfoma folicular y LDCG en la misma biopsia representa una histología compuesta, un hecho que implica pero no confirma la transformación de un linfoma folicular y una probable relación clonal entre los dos tumores. Consecuentemente, algunos investigadores requieren al menos un intervalo de 6 meses entre el diagnóstico inicial del linfoma folicular y el del LDCG para definirlo

# Aspectos biológicos del linfoma folicular

Dr. Daniel Martínez Hernández y Dr. Elías Campo Güerri

inequívocamente como transformación<sup>18,19</sup>. Además de la biopsia como evidencia de progresión, una definición inequívoca de transformación requiere la demostración de una relación clonal entre el linfoma folicular original y la neoplasia subsiguiente, que se puede establecer mediante técnicas de biología molecular<sup>20</sup>.

Aunque se ha implicado a un gran número de marcadores pronósticos asociados a una mayor supervivencia en el linfoma folicular, solamente unos pocos estudios han examinado el papel de factores biológicos en el riesgo de transformación (tabla II). Muchas de las células del LF dependen de la trama de células foliculares dendríticas subyacente para crecer y sobrevivir. La pérdida de esta trama y subsecuente disolución de los folículos es considerado un presagio de transformación temprana del LF. En algunos casos, estos cambios están asociados a la pérdida de expresión de CD9 por las células del LF, contribuyendo al crecimiento independiente de estos tumores. Algunas alteraciones genéticas también se han asociado a transformación histológica. Las mutaciones de TP53 (cromosoma 17p) son un evento importante en la transformación histológica, ya que suelen encontrarse en el linfoma difuso de células grandes pero no en el preexistente LF. También se han implicado alteraciones en p16 (cromosoma 9) que conducen a una pérdida de expresión en

Tabla II

## Factores biológicos asociados a transformación histológica de LF a LDCG

Lesiones genéticas en células tumorales	Cambios en el microambiente
Pérdida TP53	Pérdida trama células foliculares dendríticas
Pérdida p16	Incremento intrafolicular de células T CD4+
Desregulación de MYC	Incremento linfocitos Treg
Mutaciones BCL2/BCL6	Disminución de linfocitos TFH
Translocaciones BCL6	Aumento densidad microvascularización
Delección 1p36	
Mutaciones FAS	
Pérdida de CD9	

Modificado de Lossos y cols., 2011

los linfomas transformados. Estudios de expresión génica también han demostrado la implicación de MYC y sus genes diana en la transformación del LF. Mutaciones somáticas tanto en BCL2 como en BCL6 se han asociado con transformación histológica, y translocaciones de BCL6 en la biopsia de LF se han relacionado con una predisposición a transformación. Recientemente, se ha demostrado que alteraciones genéticas que afectan a 1p36.3 son una alteración genética adquirida frecuente en LF, y se han asociado a un incremento del riesgo de transformación. Algunos autores, además, han observado que mutaciones en FAS (cromosoma 10) contribuyen a aumentar este riesgo de transformación<sup>19</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, la presencia de células no neoplásicas en el microambiente tumoral juega también un papel importante en la transformación del LF. El aumento de células T CD4+ y linfocitos Treg dentro de los folículos neoplásicos, y la disminución de linfocitos TFH se ha asociado a un mayor riesgo de transformación. Estudios de la microvascularización del LF han relacionado el incremento de la angiogénesis con un aumento en el riesgo de transformación histológica. Todos estos datos sugieren que además de las alteraciones genéticas que adquieren las células malignas, la intercomunicación entre las células tumorales y las células inmunes no neoplásicas también afecta al riesgo de transformación a LDCG<sup>19</sup>.

## Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;362:1417-29.
3. Cheung KJ, Delaney A, Ben-Neriah S et al. High resolution analysis of follicular lymphoma genomes reveals somatic recurrent sites of copy-neutral loss of heterozygosity and copy number alterations that target single genes. *Genes Chromosomes. Cancer* 2010;49:669-81.
4. Guo Y, Karube K, Kawano R et al. Bcl2-negative follicular lymphomas frequently have Bcl6 translocation and/or Bcl6 or p53 expression. *Pathol Int* 2007;57:148-52.
5. Jardin F, Gaulard P, Buchonnet G et al. Follicular lymphoma without t(14;18) and with BCL-6 rearrangement: a lymphoma subtype with distinct pathological, molecular and clinical characteristics. *Leukemia* 2002;16:2309-17.
6. Leich E, Ott G, Rosenwald A. Pathology, pathogenesis and molecular genetics of follicular NHL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:95-109.
7. Leich E, Salaverria I, Bea S et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood* 2009;114:826-34.
8. Katzenberger T, Kalla J, Leich E et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 2009;113:1053-61.

# Aspectos biológicos del linfoma folicular

Dr. Daniel Martínez Hernández y Dr. Elías Campo Güerri

9. Roulland S, Navarro JM, Grenot P et al. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals: a novel intermediate step in early lymphomagenesis. *J Exp Med* 2006;203:2425-31.
10. Carreras J, López-Guillermo A, Fox BC et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood* 2006;108:2957-64.
11. Glas AM, Knoop L, Delahaye L et al. Gene-expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:390-8.
12. De JD, Fest T. The microenvironment in follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:135-46.
13. Lorsbach RB, Shay-Seymore D, Moore J et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99:1959-64.
14. Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:216-24.
15. Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. *Blood* 2002;99:3376-82.
16. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011;118:2976-84.
17. Montoto S, Davies AJ, Matthews J et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2426-33.
18. Bastion Y, Sebban C, Berger F et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1587-94.
19. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:147-63.
20. Lossos IS, Levy R. Higher grade transformation of follicular lymphoma: phenotypic tumor progression associated with diverse genetic lesions. *Semin Cancer Biol* 2003;13:191-202.