

Instituto de Hematología e Inmunología

ENFERMEDAD DE HODGKIN: NUEVOS CONCEPTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Dr. José René Mesa Cuervo, Dr. Edgardo Espinosa Martínez, Dr. Carlos Hernández Padrón, Dr. Rafael Losada Buchillón, Dra. Alelí Plasencia Ternblón y Dr. Porfirio Hernández Ramírez

RESUMEN

La enfermedad de Hodgkin, considerada una neoplasia linfoide, se clasifica en 5 grupos a partir de la conferencia de Rye en 1966. La variedad esclerosis nodular es la más frecuente, afecta generalmente regiones supradiafragmáticas y se divide en 2 grados, con características morfológicas y pronósticas diferentes. El grado II, de mal pronóstico, exige formas de tratamiento más agresivas. La celularidad mixta suele tener mayor diseminación de la enfermedad y junto a la esclerosis nodular, se catalogan como formas clásicas de la enfermedad, con positividad para los marcadores inmunofenotípicos CD15 y CD30. El predominio linfocítico se considera un linfoma de células del centro germinal y emerge como entidad clínico-patológica diferente. La depleción linfocítica se diagnostica con baja frecuencia y tiene un pronóstico desfavorable. El diagnóstico diferencial con linfomas no hodgkinianos no siempre es posible y actualmente se señala que la delimitación entre ambos tipos de linfomas no está bien definida. El grupo no clasificado tiende a desaparecer.

Descriptor DeCS: ENFERMEDAD DE HODGKIN; DEPLECION LINFOCITICA; LINFOMA NO HODGKIN/patología.

La enfermedad de Hodgkin (EH) debe su nombre al médico inglés *Thomas Hodgkin*, quien presentó ante la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, en 1832, el histórico informe sobre "la apariencia mórbida de las glándulas absorbentes y el bazo", acompañado por láminas que mostraban las características macroscópicas de la entidad.¹ A *Stenberg* y *Reed* en los albores del siglo XX les correspondió el privilegio de detallar las

características de las células malignas.¹ En 1947 *Jackson* y *Parker* realizaron la primera clasificación histopatológica que incluyó 3 grupos bien definidos: *paragranulomas*, *granulomas* y *sarcomas*.¹ Años después *Lukes*, *Butler* y *Hicks*² propusieron una nueva clasificación, que fue revisada y aprobada en la Conferencia de Rye, en 1966, donde se redefinieron 5 grupos: *predominio linfocítico*, *esclerosis nodular*, *celulari-*

dad mixta, depleción linfocítica y no clasificados.

El diagnóstico de EH se realiza a través del estudio histológico de un ganglio linfático en más del 90 % de los pacientes y la localización más frecuente es la supra-diafragmática, sobre todo en la región cervical.^{1,3,4}

El anticuerpo monoclonal Ki-1, mostró inicialmente reacción con las células de Reed-Stenberg (CRS) y fue considerado específico de ellas. Este hecho estimuló un progresivo interés en el diagnóstico inmunohistoquímico de la EH, pero pronto quedó también demostrada su actividad en células linfoides normales y otras células neoplásicas de linfomas no hodgkinianos (LNH), con especial importancia en el linfoma anaplásico de células grandes (LACG).^{4,8}

Los avances obtenidos en las últimas décadas en el conocimiento de la fisiopatología de la EH han sido extraordinarios,^{5,8,9} debido al desarrollo de otras técnicas diagnósticas de biología molecular, citogenéticas, cultivos celulares, etc.

Las características que han permitido definitivamente considerar a la EH como una neoplasia linfoide (por lo que ha sido incluida en la Revisión Europeo-Americana de los Linfomas (REAL),¹⁰ son las siguientes:

- Estrecha relación con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), al menos en las variantes histológicas celularidad mixta (EHCM) y esclerosis nodular (EHEN), donde las células malignas expresan la integración genómica viral.
- Se ha demostrado actividad cinética en las células malignas.
- Disregulación de oncogenes comunes con otras neoplasias linfoides como el bcl-2 y p53.

Una revisión a la luz de los conocimientos actuales de las características

clínico-patológicas de la EH, quebranta los dogmas establecidos en la Conferencia de Rye² y Ann Arbor,^{11,12} dejando mal definidas las barreras entre EH y LNH.

A continuación se definirán las particularidades de interés diagnóstico y clínico de cada subtipo histológico de EH, de acuerdo con la frecuencia de presentación, según la base de datos internacional sobre EH⁴ (tabla 1).

TABLA 1. Distribución de pacientes con EH según clasificación de Rye

Subtipos histológicos	Pacientes n=14 253 %
Esclerosis nodular	61
Celularidad mixta	26
Predominio linfocítico	7
Depleción linfocítica	3
No clasificados	2

I. ESCLEROSIS NODULAR (EH-EN)

Variante histológica más frecuente de EH, caracterizada por 2 peculiaridades. La primera es una variante particular de CRS llamada "célula lacunar". Estas células retraen su citoplasma en el tejido fijado en formol y dan la apariencia artificial de que se encuentran rodeadas por un espacio claro, lo que originó su nombre. La segunda consiste en una fibrosis reactiva que parte de la cápsula en forma de bandas de tejido colágeno, que divide al tejido linfoide en nódulos.^{5,13,14}

Tradicionalmente se consideró la EH-EN la segunda en mejor pronóstico, a continuación de la variante predominio linfocítico (EH-PL). Es más común en mujeres que en hombres, afecta fundamentalmente a adolescentes y adultos jóvenes, con predilección por los ganglios cervicales bajos, supraclaviculares y mediastinales.

En el momento del diagnóstico es frecuente que se encuentren en estadios poco avanzados de la clasificación de Ann Arbor.^{13,14}

En los últimos años se ha reportado que no todos los pacientes evolucionan favorablemente.^{5,15,16} Con la finalidad de subclasificar e identificar los casos con un curso clínico potencialmente más agresivo, *Mac Lennan* y otros¹⁵ propusieron 2 grados de EH-EN: el grado I estuvo en correspondencia con la descripción tradicional de esta variante histológica, con las células lacunares. El grado II se caracterizó por mantener la estructura nodular del tejido linfoide y poseer células grandes, bizarras, con apariencia anaplásica, núcleos hiper cromáticos y nucleolos prominentes; más del 25 % de las células neoplásicas deben tener estas características para diagnosticarse el grado II. Según este autor, la EH-EN grado II se asocia con una pobre respuesta a la terapéutica inicial, elevados niveles de recaída y disminución de la

sobrevida. Tomando como fundamento estas observaciones, se recomiendan esquemas de tratamiento más agresivos que los empleados en el grado I.^{15,17}

*Strickler*¹⁶ describió un cuadro histológico con células anaplásicas formando nidos que denominó "variante sincitial", que sería equivalente al grado II de *Mac Lennan*.

Otros autores no aceptan el valor pronóstico de la división en grados de la EH-EN, y argumentan que al aplicar tratamientos adecuados los resultados son similares en ambas condiciones.¹⁸⁻²⁰

La diferenciación entre EH-EN grado II y LACG parecido al Hodgkin (*Hodgkin-like*) de la REAL, es difícil sólo con el estudio histológico, pues tienen en común la estructura nodular del tejido y la esclerosis; además las células malignas tienen características morfológicas muy similares en ambas entidades. La tabla 2 muestra elementos de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.

TABLA 2. Diagnóstico diferencial entre EH-EN y LACG-HL

Elementos diagnósticos	EH-EN	LACG-HL
Inmunohistoquímica		
CD15	+	-
CD30	+	+
CD43	-	+
CD45	-	+
CD86	+	-
EMA	-	+
p80	-	+
Citogenética		
t(2;5) (p23;q35)	No	Sí
Estudios moleculares (RT-PCR)		
Proteína quimérica NPM-ALK	No	Sí
Reordenamiento clonal de genes de Igs o receptor de células T	No	Sí
Histología		
Alta proporción de elementos reactivos en los nódulos	Sí	No
Difusión intrasinusoidal de las células neoplásicas	No	Sí

EMA: antígeno de membranas epiteliales; NPM-ALK: nucleofosmina-kinasa del linfoma anaplásico.

En el LACG-Hodgkin-like (LACG-HL) se ha observado la existencia de la t(2;5) (p23;q35), entre el 60 y 80 % de los casos, lo que no sucede en la EH.^{7,21} Además, la determinación de la p80 por técnicas de inmunohistoquímica, demuestra la presencia de la kinasa del linfoma anaplásico (ALK) de forma rápida y confiable.^{7,21}

Cuando por error diagnóstico se trata un LACG como EH, la respuesta es desfavorable y la sobrevida disminuye significativamente.^{5,22} Por este motivo, continúan los estudios en busca de nuevos y más certeros elementos distintivos, que abarcan el campo de las citocinas y de la intervención del VEB en su fisiopatología.⁴

II. CELULARIDAD MIXTA (EH-CM)

Constituye la segunda variedad en frecuencia y se asocia con estadios III y IV de Ann Arbor, con mayor afectación de estructuras linfoides intraabdominales.¹⁴

Se caracteriza por la presencia, en los cortes histológicos, de un infiltrado polimorfo constituido por histiocitos, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas y numerosos linfocitos. Son comunes zonas pequeñas de necrosis distribuidas en el tejido afectado. Además de los elementos celulares benignos referidos, son imprescindibles para el diagnóstico las CRS, que pueden ser binucleadas (clásicas) o multinucleadas.¹⁴

La EH-CM representa el centro de un espectro histológico heterogéneo, que se considera comienza en la EH-PL y termina en el extremo opuesto, en la EH-depleción linfocítica (EH-DL).¹⁴

Es importante el diagnóstico diferencial con linfomas de células T periféricos (LCTP) y linfomas B de células grandes ricos en células T (LCBRCT), pues en ambas entidades las células malignas presentan características morfológicas comunes con la variante multinucleada de CRS. La

demostración de clonalidad B ó T, a través del reordenamiento de genes de cadenas de inmunoglobulinas o del receptor de células T, respectivamente, y el inmunofenotipaje, son esenciales para la distinción.

El inmunofenotipo de la EH-CM es similar a la EH-EN, ambos subtipos se consideran como la EH clásica.

III. PREDOMINIO LINFOCÍTICO (EH-PL)

Es un subtipo histológico menos diagnosticado que los anteriormente descritos.¹⁰ En los últimos años ha existido una polémica en cuanto a su reconocimiento como entidad clínico-patológica diferente a la EH.^{10,23}

Clínicamente, la EH-PL se caracteriza por estadios bajos de Ann Arbor en el momento del diagnóstico y rara vez afecta al mediastino. Es más frecuente en hombres, en edades inferiores a 35 años. La respuesta al tratamiento es buena, con larga sobrevida, aunque se señalan recaídas tardías y la transformación en LNH.¹⁴

Tradicionalmente se consideraron 2 patrones histológicos: nodular y difuso. El primero es el más frecuente y se caracteriza por grandes nódulos integrados por linfocitos pequeños, usualmente mezclados con grupos de células epitelioides, con ausencia de fibrosis y necrosis. Las CRS clásicas son poco frecuentes, pero se describe una variante denominada células L&H (linfocíticas e histocíticas) también conocidas como *popcorn cells* (células en forma de rositas de maíz) por presentar el núcleo plegado o multilobulado, con nucleolos poco evidentes; este tipo de células se asemeja a centoblastos grandes, que en ocasiones son multilobulados.^{4,23} Estudiosos del tema afirman que la EH-PL sólo puede ser diagnosticada si además de las células L&H se observan CRS

clásicas.²⁴ Inmunofenotípicamente las células L&H reaccionan positivamente con los anticuerpos de estirpe B CD19, CD20, CD22 y CD79a, tienen baja expresión de CD30 y negatividad CD15.^{23,25,26} Aproximadamente en la mitad de los pacientes con EH-PL se demostró restricción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas por la técnica de hibridación *in situ*;²⁷ en la otra mitad, la falta de reordenamiento clonal pudo deberse a la poca sensibilidad de los métodos de laboratorio empleados en esa investigación.²⁷ Estos resultados respaldan la teoría del origen monoclonal B de la EH-PL.^{23,25-27}

*Abdulaziz*²⁸ estudió inmunohistoquímicamente una serie de pacientes con EH-PL a través de un panel de anticuerpos monoclonales, y encontró que en los amplios infiltrados de linfocitos B pequeños, constitutivos de los grandes nódulos, estaban diseminadas cantidades variables de células T. Demostró también una extensa red de células dendríticas, propias de los folículos B del tejido linfoide, y mutaciones somáticas en genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas; planteó que la EH-PL es realmente

un linfoma de células del centro germinal.^{8,10,28-30}

Otro elemento interesante es la demostración de grandes cantidades del RNA mensajero del oncogen *bcl-2* en células L&H, pero con expresión irregular de su proteína.³¹ El oncogen *bcl-2* posee una función protectora contra la apoptosis celular³¹ y es identificado de forma predominante en los linfomas foliculares.³²

En ocasiones, los cortes del ganglio afectado no solamente muestran la estructura histológica nodular, sino que se aprecian zonas con infiltrados difusos. En un escaso número de pacientes no existe estructura nodular, sino sólo el patrón difuso. En la serie del *St Bartholomew's Hospital*, de 50 casos con predominio linfocítico, ninguno fue difuso.³³ La REAL propuso una variante provisional que se corresponde con este subtipo histológico: EH clásica rica en linfocitos.¹⁰ En esos infiltrados difusos abundan las células T y resulta difícil el diagnóstico diferencial con el LCBRCT y LCTP¹⁰ (tabla 3). En adición a las características morfológicas e inmunofenotípicas reflejadas en la tabla, debe realizarse el estudio molecular, que demuestre el reordenamiento clonal del receptor de células T en casos de LCTP.

TABLA 3. Diagnóstico diferencial entre las formas clásicas de EH, EH-PL, LCBRCT y LCTP

Elementos diagnósticos	Formas clásicas de EH		EH-PL	LCBRCT	LCTP
	EH-EN	EH-CM			
CRS clásicas	Presentes	Presentes	Escasas/ ausentes	Escasas/ ausentes	Escasas/ ausentes
Células lacunares L&H	Presentes Ausentes*	Ausentes Ausentes*	Ausentes Presentes	Ausentes Ausentes*	Ausentes Ausentes
Fenotipo de las células neoplásicas					
CD3	-	-	-	-	+
CD15	+	+	-	-	-
CD20	-	-	+	+	-
CD30	+	+	+/-	-	+/-
EMA	-	-	+	-	-
Linfocitos CD57+	Pocos	Pocos	Muchos	Pocos	Pocos
Células dendríticas foliculares	Escasas*	Escasas*	Extensa red	Ausentes	Ausentes

*Puede ser encontrada en algunos casos.
EMA: antígeno de membranas epiteliales.

Otra entidad que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la EH-PL, es la transformación progresiva del centro germinal (TPCG), pues histológicamente ambas entidades tienen gran semejanza debido a sus grandes nódulos e inmunofenotípicamente comparten la positividad al CD20.^{23,25,34} La diferenciación es muy difícil y depende de la identificación de las células L&H y CRS en las áreas interfoliculares de la EH-PL.

La observación de que la TPCG puede preceder, estar asociada o seguir a la EH-PL, sugiere una estrecha relación entre éstas.^{34,35} Sin embargo, muchos casos de linfadenitis con TPCG no guardan relación con EH y pueden deberse a diferentes agentes etiológicos.

Actualmente se estudia con gran interés y de forma cooperativa la EH-PL con el objetivo de esclarecer los aspectos fisiopatológicos y definir, al evaluar un mayor número de pacientes, las características clínicas, pronósticas y terapéuticas, que permitan definitivamente considerar a este subtipo como una entidad diferente.³⁶

IV. DEPLECIÓN LINFOCÍTICA (EH-DL)

Esta es la variante menos frecuente. Diferentes series comunican incidencias menores al 5 %. Con los métodos diagnósticos modernos aplicados a la EH, tiende a desaparecer.^{33,37} El pronóstico se considera malo por la inadecuada respuesta al tratamiento. Los pacientes de edad avanzada son los más afectados, con estadios de Ann Arbor III y IV desde etapas tempranas y afecta frecuentemente la médula ósea y otros sitios extraganglionares.^{2,13,14} En el mal pronóstico de esta variante han influido los errores al diagnosticar y clasificar los pacientes, pues entonces no se aplica el tratamiento adecuado; también se ha considerado la falta de respuesta linfocítica efectiva contra

las células neoplásicas, que existen en proporción mayor que las células reactivas. Se divide en 2 variantes: reticular o sarcoma de Hodgkin y fibrosis difusa.^{2,19}

En el sarcoma de Hodgkin las células malignas son pleomórficas, dispuestas en forma de nidos, lo que dificulta la diferenciación con el LNH inmunoblástico y LACG; en ambos casos la inmunohistoquímica es imprescindible. En la fibrosis difusa hay proliferación de fibroblastos, bandas de tejido fibroso y focos de necrosis. Las CRS son grandes, bizarras y difíciles de identificar debido a la fibrosis. Este es el tipo histológico de EH más asociado al SIDA. Muy importante resulta el diagnóstico diferencial con el histiocitoma maligno fibrótico (HMF); con este objetivo son útiles los siguientes marcadores inmunohistoquímicos:

HMF:	CD15-	CD30-
CD68+/-		
EH:	CD15+	CD30+
CD68-		

En cada uno de los subtipos histológicos de EH se enfatizan los elementos diferenciales, sin embargo, la distinción entre EH y LNH no siempre es posible. Los llamados linfomas compuestos son tumores formados por 2 variantes histológicas distintas: EH y LNH, esta última principalmente difuso de células grandes, de origen celular B.^{29,38,39} Ambas pueden apreciarse simultáneamente o de forma subsecuente. Wickert y otros,⁴⁰ a través de técnicas de PCR realizadas en células aisladas de cada tipo de tejido linfomatoso, demostraron el origen clonal común en casos con EH-PL y linfoma B de células grandes. Esto es otro elemento que demuestra la falta de delimitación entre EH y LNH. El perfeccionamiento de los estudios moleculares aplicados a la histología, responderá las grandes interrogantes existentes en este campo de la oncohematología.

Todos los datos antes expuestos evidencian la heterogeneidad de la EH, en la forma en que es concebida en la actualidad.

SUMMARY

Hodgkin's disease, considered a lymphoid neoplasia, is classified in 5 groups, since Rye Conference in 1960. Nodular sclerosis variety is commonest, generally involve supradiaphragmatic regions and is divided in two grades with distinct morphologic and prognostic features. Grade II of bad prognosis demand a more aggressive treatment. Mixed cellularity usually has a greater disease spreading level and joined with nodular sclerosis, are classified as classic forms of disease, positive to immunophenotypical markers, CD15 and CD30. Lymphocytic predominance is to be considered as a cell lymphoma of germinal center and emerge as a distinct clinico-pathologic entity with a unfavourable prognosis. Differential diagnosis in non-Hodgkin's lymphomas, unusually is possible and at present, delimitation between both types of lymphoma, es not well defined. Non classified group have a tendency to disappear.

Subject headings: HODGKIN DISEASES; LYMPHOCYTE DEPLETION; LYMPHOMA, NON HODGKIN/pathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeVita VT, Hellman S, Jaffe ES. Hodgkin's disease. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer. Principles and practice of Oncology. 4ta ed. Philadelphia: Lippincott, 1993:1819-58.
2. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966;26:1063-81.
3. Kaplan HS. Hodgkin's disease. Cambridge:Harvard University,1980:52.
4. Carde P. Diagnostic procedures. Bailliere's Clin Haematol 1996;9:479-501.
5. Pileri SA, Poggi S, Sabattini E, De Vivo A, Falini B, Stein H. Is Hodgkin disease a unique entity? Leuk Lymph 1995;15(Supl 1):3-6.
6. Kadin ME, Glatstein E, Dorfman RF. Clinico-pathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. Cancer 1971;27:1277-94.
7. Elmberger PG, Lozano MD, Weisenburger DD, Sanger W, Chan WC. Transcripts of the npm-alk fusion gene in anaplastic large cell lymphoma Hodgkin's disease and reactive lymphoid lesions. Blood 1995;86:3517-21.
8. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen K1-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed Stenberg cells and histocytic malignancies are derived activated lymphoid cell. Blood 1985;66:848-58.
9. Schwab U, Stein H, Gerders J, Lemke H, Kirchner H, Schaadt M, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Stenberg Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. Nature 1982;299:65-7.
10. Hansmann ML, Küppers R. Pathology and molecular histology of Hodgkin's disease and the border to non Hodgkin lymphomas. Baillieres Clin Haematol 1996;9:459-77.
11. Rosenberg SA. The management of Hodgkin's disease: half a century of change. Ann Oncol 1996;7:555-60.
12. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971;31:1860-1.
13. Carnot J, Travieso J, Muñoz J, Castro R de, Rodríguez I, Torres W. La enfermedad de Hodgkin: aspectos clínico-biológicos y terapéuticos. Acta Méd 1989;3:97-135.
14. Marshall Kadin E. Pathology and Histogenesis of Hodgkin's disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattill SJ, Furie B, Cohen HJ. Hematology. Basic principles and practice. 2 ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1214-25.
15. Mac Lennan KA, Bennett MH, Vaughan Hudson B, Easterling J, Vaughan Hudson G, Jelliffe AM. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. Cancer 1989;64:1686-93.
16. Strickler JG, Michie SA, Warnke RA, Dorfman RF. The "syncytial" variant of nodular sclerosing Hodgkin's disease. Am J Surg Pathol 1986;10:470-7.

17. Hancock BW. Hodgkin's disease. Promise and reality. 29th Annual course: advances in Haematology, Royal Postgraduate Medicinal School, University of London, 1997.
18. Masih AS, Weisenburger DD, Vose JM, Bast MA, Armitage JO. Histologic grade does not predict prognosis in optimally treated, advanced stage nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer* 1992;69:228-32.
19. Lukes RJ. Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1755-67.
20. Georgii A, Fischer R, Hubner K, Schwarze EW, Bernhards J. Classification of Hodgkin disease biopsies by a panel of four histopathologists. Report of 1 140 patients from the German National Trial. *Leuk Lymph* 1993;9:365-70.
21. Lamant L, Meggetto F, Al Soati T, Brugieres L, de Paillerets BB, Dastuque N, et al. High incidence of the t(2,5) (P23;q35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, reverse transcriptase polymerase chain reaction, and P-80 immunostaining. *Blood* 1996;87:284-91.
22. Pileri S, Bochia M, Baroni CD, Martelli M, Falini B, Sabattini E, et al. Anaplastic large cell lymphoma (CD30+/K1-1+) Results of a prospective clinical pathological study of 69 cases. *Br J Haematol* 1994;86:513-23.
23. Mason DY, Banks PM, Chan H, Cleary ML, Delson G, de Wolf Peeters, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1994;18:526-30.
24. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
25. Chittal SM, Alard C, Rossi JF, Al Saat T, Le Tourneau A, Diebol J. Further phenotypic evidence that nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease is a large B cell lymphoma in evolution. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1024-35.
26. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type nodular: further evidence for a B cell derivation: L & H variants of Reed Sternberg cell express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol* 1988;133:211-7.
27. Li G, Hansmann M. Lymphocyte predominant Hodgkin's disease of nodular subtype combined with pulmonary lymphoid infiltration and hypogammaglobulinaemia. *Virchows Archiv Anat Pathol Anat Histopathol* 1989;415:481-7.
28. Abdulaziz Z, Mason DY, Stein H, Gatter KC, Nash JR. An immunohistochemical study of the cellular constituents of Hodgkin's disease using a monoclonal antibody panel. *Histopathology* 1984;8:1-25.
29. Hansmann ML, Fellbaum CH, Hui PK, Lemert K. Morphological and immunohistochemical investigation of non Hodgkin lymphoma combined with Hodgkin's disease. *Histopathol* 1989;15:35-48.
30. Küppers R, Zhao M, Hansmann ML, Rajewsky K. Tracing B cell development in human germinal centres by molecular analysis of single cells picked from histological sections. *EMBO* 1993;12:4955-67.
31. Hell K, Loranzen J, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin cells accumulate mRNA for bcl 2. *Lab Invest* 1995;73:492-6.
32. Mauvieux L, Macintyre EA. Practical role of molecular diagnosis in non Hodgkin's lymphomas. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:653-67.
33. Pappa VI, Norton AJ, Gupta RK, Wilson AM, Rohatiner AZ, Lister TA. Nodular type of lymphocyte predominant Hodgkin's disease. A clinical study of 50 cases. *Ann Oncol* 1995;6:559-65.
34. Burns BF, Colby TC, Dorfman RF. Differential diagnosis features of nodular L & H Hodgkin's disease, including progressive transformation of germinal center. *Am J Surg Pathol* 1984;8:253-61.
35. Hansmann ML, Fellbaum CH, Hui PK, Moubayed P. Progressive transformation of germinal centers with and without association to Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1990;93:219-26.
36. Diehl V. Proceedings of the Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 1996;7(Suppl4):55-61.
37. Miller TP, Byrne GE, Jones SE. Mistaken clinical and pathologic diagnoses of Hodgkin's disease; a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1982;66:645-51.
38. Miettinen M, Franssila KO, Saxen E. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance nodular: increased risk for subsequent non Hodgkin lymphomas. *Cancer* 1993;51:2223-30.
39. Sundeen JT, Cossman J, Jaffe ES. Lymphocyte predominant Hodgkin's disease nodular subtype with coexistent "large cell lymphoma": histological progression or composite malignancy? *Am J Surg Pathol* 1988;12:599-606.
40. Wickert RS, Weisenburger DD, Tierens A, Greiner TC, Chan WC. Clonal relationship between lymphocytic

predominance Hodgkin's disease and concurrent or subsequent large cell lymphoma of B lineage. *Blood* 1995;86:2312-20.

Recibido: 20 de agosto de 1999. Aprobado: 5 de octubre de 1999.

Dr. *José René Mesa Cuervo*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537) 578268. Fax: (537) 338979. e mail: ihidir@hematol.sld.cu