

CLONALIDAD EN EL LINFOMA DE HODGKIN VARIANTE CLÁSICA

M.C. Vela¹, M. García García¹, B. Bellosillo¹, J. Munné¹, L. Garrote¹, C. Lezana¹, B. Sánchez-González², A. Salar², S. Serrano¹

Servicios de Patología¹ y Hematología Clínica². Parc de Salut Mar-Hospital del Mar. Barcelona

Fundamento: El linfoma de Hodgkin variante clásica (CHL) es un tipo de linfoma caracterizado histológicamente por una proliferación heterogénea en la que las escasas células tumorales (células de Reed Sternberg o variantes) se hallan inmersas en un estroma rico en linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos, en proporción variable según el subtipo. Estas células tumorales son linfocitos B del centro germinal que han perdido la expresión de genes específicos de las células B, pero que a priori deberíamos poder tomar ventaja del estudio de clonalidad en la realización del diagnóstico.

Material y métodos: Se realizó un estudio de clonalidad, tanto de la cadena pesada como de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (cadena kappa, kappa deleting element y cadena lambda) y, según el protocolo BIOMED-2, a 22 casos de CHL diagnosticados en nuestro centro entre 2008 y 2010. En todos los casos el control de calidad de las muestras estudiadas mostró que en la mayoría se podían amplificar segmentos de hasta 300 pares de bases.

En los 2 casos en los que se observó un patrón de reordenamiento de cadenas ligeras clonal se secuenció el producto de PCR con el kit Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction (version 3.1, Applied Biosystems) y se procesó en un 3500Dx Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Las secuencias obtenidas se analizaron con el programa V-QUEST y con la base de datos online international immunogenetics information (IMGT).

Resultados: De los 22 casos estudiados, 11 (50%) fueron clonales en alguna de las regiones estudiadas (cadena pesada y/o ligera de las inmunoglobulinas), siendo mayor la proporción de resultados clonales del estudio de cadenas ligeras (9 vs 5). De los 5 casos con reordenamiento clonal detectable en la cadena pesada, 3 fueron en la región FR1, 1 en FR2 y 1 en FR3. 2 de estos casos también mostraron un reordenamiento clonal en estudio del reordenamiento incompleto (DJ). De los 9 casos clonales en el estudio de las cadenas ligeras, 7 casos fueron clonales en el kappa deleting element, 1 en la cadena kappa y el caso restante en la cadena lambda.

La secuenciación del producto de PCR del caso lambda clonal mostró un reordenamiento no productivo por la presencia de un codón stop.

Conclusión: El estudio de reordenamiento en el CHL resulta poco sensible, probablemente por dos causas principales. En primer lugar, debido a la escasa proporción de células tumorales que suele caracterizar este tipo de linfoma, o a la inversa, que el componente reactivo de linfocitos B y células plasmáticas pueden interferir en la visualización de un pico clonal sobre un fondo policlonal. La microdissección de las células tumorales podría minimizar este problema. En segundo lugar, debido al origen de la célula tumoral en el centro germinal, ésta se halla sometida a hipermutaciones somáticas que dificultan la unión de los primers a las regiones de interés. Incidir sobre este segundo problema resulta complicado. Desde un punto de vista práctico, en esta entidad el análisis molecular más informativo es el estudio de las cadenas ligeras.