

ACTUALIZACION DE LINFOMAS NO-HODGKIN*

Dr. Ricardo A. Paz

En primer lugar debo aclarar que no soy hematopatólogo y, mucho menos lo que se conoce como experto en el tema a tratar. Por consiguiente les voy a hablar como patólogo general que, por otra parte es el interlocutor habitual de los internistas. Los patólogos generales tenemos que diagnosticar con frecuencia proliferaciones ganglionares y extraganglionares del tejido linfoideo y para hacerlo debemos recabar información de los expertos que son los que publican.

Antes de 1960, a los linfomas se los llamaba linfosarcomas y si el tipo celular predominante era de células grandes, se denominaban reticulosarcomas con sus variedades mixta o pleomórfica.

Los que formaban nódulos o folículos tenían mejor pronóstico y se conocían como linfomas foliculares gigantes o de Brill Symmers.

A las leucemias y a la enfermedad de Hodgkin se las consideraba entidades aparte y todo ese grupo de proliferaciones linfoideas era conocido como "enfermedades de sistema" porque se creía que su origen era multicéntrico y no por diseminación de un clon de células neoplásicas. Su diagnóstico correcto era accesible a cualquier patólogo general con experiencia.

A principios de la década del 60 se impuso con fuerza irresistible la división de los linfomas entre Hodgkin, y todo el resto, no Hodgkin.

Las clasificaciones eran morfológicas y las más usadas entre los patólogos argentinos eran las de Rappaport, la de Lukes y Collins y, en menor medida aunque tal vez fuera la mejor, la de Kiel (Lennert). Todas con virtudes y defectos y todas, por ser casi exclusivamente morfológicas, podían ser utilizadas por patólogos generales.

A principios de la década del 80 se realizó un notable esfuerzo que reunió a los autores de las principales clasificaciones y a otros expertos en linfomas. Se les repartieron 1175 preparados de linfomas para que los diagnosticaran, por morfología exclusivamente, de acuerdo a las diferentes clasificaciones. Así, correlacionando la morfología con el comportamiento clínico y la sobrevida, se pusieron de acuerdo en que existían linfomas de alto grado, de grado intermedio y de bajo grado de malignidad.

Dicha correlación se hizo independientemente de los tratamientos. Los autores insistieron en que no era una clasificación, sino más bien un intento de compatibilizar las diferentes clasificaciones. No obstante se la utilizó y todavía se utiliza como tal porque resultó ser útil. Se la conoce como Working Formulation. Ha sido criticada con argumentos ciertos como ser que linfomas que mediante estudios inmunohistoquímicos y genéticos resultan ser diferentes, pueden tener sobrevidas similares, etc.- No incluye varias entidades actualmente conocidas que fueron descriptas posteriormente a su aparición.

La tentativa más novedosa de los expertos en linfomas (agrupados en el International Lymphoma Study Group, encabezado por Nancy L. Harris e integrado por 19 hematopatólogos de EEUU, Europa y Asia) ha sido la elaboración de una enumeración que se conoce como REAL (Revised - European - American - Lymphoma) que utiliza, además de la morfología, la inmunohistoquímica y la genética. Los autores insisten en que es una enumeración y no una clasificación pero, como ocurrió con la "Working Formulation", será inevitablemente usada como tal.

Sin duda, como las anteriores, será criticada y su valor clínico no ha sido establecido por el momento. No obstante incorpora varios adelantos. Por ejemplo, reconoce que existen categorías provisionarias, difíciles de clasificar aún para los expertos y si los expertos reconocen que tienen dificultades para el diagnóstico de ciertos tipos de linfomas, con mayor razón las tendrán los patólogos generales.- En las clasificaciones anteriores todas las categorías parecían estar en pie de igualdad y creaban la falsa impresión de ser fácilmente diagnosticables, cuando en realidad esto es válido sólo para algunos tipos de linfomas, felizmente los más frecuentes.

La clasificación REAL admite 3 categorías mayores de procesos linfoideos malignos a saber: linfomas B; linfomas T / Natural Killer y la enfermedad de Hodgkin. Incorpora nuevas entidades como los linfomas MALT (Tejido Linfoideo Asociado a Mucosas) o Marginales y los del Manto.

Sus autores mencionan como ideal de clasificación la que fuera capaz de relacionar cada tumor con su contrapartida celular normal, pero reconocen que por el momento eso resulta imposible en algunos casos y también que hay linfomas bien definidos que carecen de una contrapartida celular normal conocida y, por lo tanto, consideran que el intento sería

utópico e innecesario y concluyen que lo más práctico, por el momento, es definir los linfomas que se pueden reconocer con los métodos disponibles y con un buen grado de certeza, sin forzar las cosas. Los que no se ajustan a esos criterios es mejor que se los mencione como categorías provisionarias dado que todavía no se sabe todo sobre los linfomas ni sobre el sistema inmune.

Cualquier laboratorio de patología de mediana complejidad que funcione en un hospital general de agudos cuenta, naturalmente, con la posibilidad de un diagnóstico histológico con el agregado de una moderada cantidad de anticuerpos básicos para estudios de inmunohistoquímica. Cuando esto no alcanza o cuando se requieren estudios genéticos, citometría de flujo, PCR, etc, es cuando el patólogo general deberá tomar la decisión de consultar con un centro de mayor complejidad, lo cual no es muy frecuente porque la amplia mayoría de los linfomas (85-90 %) se pueden diagnosticar con un razonable grado de certeza en un laboratorio de patología de mediana complejidad y por patólogos generales competentes.

Otro avance de la clasificación REAL es que en lugar de considerar que los linfomas y las leucemias linfocíticas son categorías separadas, las agrupa como variantes del mismo proceso patológico, por sus similitudes morfológicas, inmunohistoquímicas y genéticas.

Finalmente divide a los linfomas y leucemias en precursores (que derivan de células muy primitivas de la médula ósea o del timo) y periféricos que derivan de células más diferenciadas que ya habían abandonado sus sitios de origen en el momento de producirse la oncogénesis. Este concepto no responde a características morfológicas sino a conocimientos adquiridos mediante inmunohistoquímica y patología molecular, que han permitido establecer que las células linfocíticas, desde que se originan y a lo largo de su maduración, van cambiando la expresión de sus antígenos. Pierden algunos a la vez que adquieren otros, o van cambiando su localización que pasa del citoplasma a la superficie celular. Esto no debe olvidarse porque recién cuando llegan a la superficie se los puede detectar por citometría de flujo.

Los linfomas más agresivos (precursores), son siempre de alto grado y, librados a su evolución espontánea, matan a quienes los padecen en semanas o meses, con un promedio inferior al año. Los linfomas indolentes (periféricos) tienen una sobrevida espontánea que se mide en años. Paradojalmente, cuanto mayor es la agresividad, mayores son las posibilidades terapéuticas de curación.

Hay que tratar de diferenciar dentro de los linfomas los que son diseminados (linfoma/leucemia); de los que son ganglionares o extraganglionares.

ONTOGENIA NORMAL

Células T: en la etapa perinatal las células precursoras T migran de la médula ósea a la zona subcapsular del timo y a medida que van madurando se van desplazando hacia la profundidad de la cortical para pasar a la medular y de allí a la circulación. A medida que ocurre este desplazamiento los timocitos van expresando en forma secuencial una serie de antígenos. La secuencia es la siguiente: Al principio todos expresan la enzima TdT (terminal deoxinucleotidil transferasa). Además, en este estadio de desarrollo del pro-timocito o estadio 1, se expresan, entre otros, CD 71 (receptor de transferrina) y CD 7 que es el antígeno más precoz de la línea T. Los timocitos del estadio 1 son aproximadamente el 10 % de la población tímica.

En el estadio 2, que incluye parte de la población cortical y subcortical (aproximadamente el 75% de la población total), aparecen, entre otros, el CD 2 (receptor de rosetas T) y el CD 5.- Pueden o no co-expresarse CD 4 y CD 8. Todos ellos primero en el citoplasma antes que en la superficie. A medida que progresa la maduración aparecerán dos sub poblaciones, una CD 4 + CD 8 - y otra CD 4 - CD 8 +. Eventualmente los timocitos pasarán a la medular y constituirán el estadio 3 que abarca aproximadamente el 15 % de la población total. Expresarán los antígenos CD 2, CD 3, CD 5 y CD 7 de superficie y los receptores T, sean alfa / beta o bien gamma / delta. Habrán perdido CD 1 y TdT y estarán en condiciones de ingresar a la circulación donde representarán el 55 al 80 % de los linfocitos circulantes. De allí poblarán a la paracortical de los ganglios o zona T.

Células B: a partir de la médula ósea, en el estadio progenitor de células B, sólo se expresarán los antígenos HLA-DR y TdT. Luego, en el estadio pre-precélula B, adquirirán primero CD 19. Esto ocurre cuando se está produciendo la organización ("rearrangement") de las inmunoglobulinas de cadenas pesadas y además cuando aparece el CD 10 (CALLA) que es el antígeno común de la leucemia linfoblástica. Poco después aparecen CD 20 y CD 22 y luego IgM en el citoplasma. Este estadio se conoce como pre-B. La actividad de TdT se pierde antes de que aparezca la IgM en la superficie y, finalmente, con la aparición en esa zona de las cadenas livianas, queda completado el desarrollo de las células B que expresarán IgM, IgD, CD 10, CD 20, CD 21 y CD 22.

En ese estado, los linfocitos abandonan la médula ósea para poblar los folículos linfocíticos primarios donde permanecerán "vírgenes" o "naive" o no comprometidos hasta tomar contacto y ser activados por algún antígeno que los comprometerá en la función de fabricar una y sólo una determinada proteína que se conoce con el nombre de anticuerpo. En ese proceso, los folículos primarios se transforman en secundarios y los linfocitos ya comprometidos pasan al

manto. En ese momento habrán dejado de expresar IgM e IgD para pasar a expresar IgG o IgA en la superficie celular. La positividad para HLA-DR y CD 21 se pierde tempranamente en la activación y poco después ocurre lo mismo con CD19, CD 20 y CD 22. Además aparecerán numerosos antígenos asociados con la activación. A las células activadas se las denomina blastos y a partir de la activación pueden seguir dos caminos a saber: transformarse en células memoria (anamnéticas), que se activarán rápidamente frente a la repetición del estímulo antigénico, o evolucionar a plasmocitos que se caracterizan por producir gran cantidad de inmunoglobulinas citoplasmáticas.

Por consiguiente, en los ganglios linfáticos, en la zona interfolicular o manto, la población de linfocitos pequeños, indiferenciables histológicamente mediante las coloraciones comunes, está constituida por linfocitos B, “vírgenes o naive”, “memoria o anamnéticos” y pre-plasmocitos. Los linfocitos de la línea T / NK, “helper”, etc. predominan en las zonas paracorticales o T, pero puede haber cierta mezcla.

Histiocitos y células reticulares: Hay dos subtipos especiales que son : a) las células fagocitarias que procesan el antígeno y b) las células dendríticas que lo presentan. Ambos tipos celulares derivan de un precursor común que está en la médula ósea donde se diferencia para después circular como monocito. Al pasar a los tejidos o a los ganglios se lo conoce como histiocito o macrófago. En los ganglios se distribuyen en los senos, en los centros germinativos y en las regiones T. En esas localizaciones, cuando fagocitan restos celulares apoptóticos, se los conoce como cuerpos tingibles.

Hay dos tipos de células reticulares. Las dendríticas presentan los antígenos a los linfocitos B y las interdigitantes los presentan a los linfocitos T. Las células de Langherans, comunes en la piel, también lo presentan a los T. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales para diferenciar estos diferentes tipos celulares. No son totalmente específicos y como en otros casos debe utilizarse una combinación de anticuerpos.

Clasificaciones

Hasta ahora ninguna clasificación ha logrado cumplir con los ideales propuestos por Rappaport en 1975 que son los de ser: a) clínicamente útil; b) científicamente exacta; c) reproducible; d) fácil de enseñar; e) fácil de aprender. La clasificación de Rappaport (1966) por ejemplo, divide a los linfomas en: Linfocíticos bien diferenciados; Linfocíticos poco diferenciados; Mixtos (linfocíticos e histiocíticos); Histiocíticos e Indiferenciados (que incluyen al Burkitt y los linfoblásticos).

Al margen de que durante muchos años esta clasificación fue muy utilizada, en la actualidad se sabe que tiene inexactitudes científicas y también es in-

completa por lo que ha dejado de usarse. La clasificación (enumeración) del grupo de estudio europeo y americano (REAL) establece las siguientes categorías (Tabla I).

En la mencionada tabla se han marcado con un asterisco (*) dos de las categorías relativamente nuevas, que han sido desglosadas de los linfomas nodulares y difusos de células pequeñas de las clasificaciones anteriores:

* **LINFOMAS DEL MANTO:** se caracterizan por la expansión del manto de linfocitos que rodean a los centros germinativos. Pueden tener nodularidad esbozada pero, a diferencia de los linfomas nodulares tienen escasas células grandes mezcladas entre las células del manto lo cual les da un aspecto más monomorfo. A medida que la proliferación progresa se van borrando los centros germinativos y el patrón se hace difuso.

Inmunofenotipo: Expresan IgM de superficie y, entre otros, CD 5 el cual es particularmente útil para diferenciarlos de los linfomas nodulares que rara vez expresan ese antígeno. También la falta de expresión de CD 23 los diferencia de los linfomas linfocíticos bien diferenciados.

Genética: Es característica la t (11;14) que aparece en el 55-60% mediante PCR. Dicha traslocación tiene como resultado la sobreexpresión de la proteína ciclina D1 que es imprescindible para la progresión de las células a la fase S del ciclo.

Clínica: frecuentemente hombres mayores de 50 años con compromiso diseminado, hepatoesplenomegalia y linfocitosis que puede simular LLC. Es común el compromiso extranodal, particularmente gastrointestinal (25 %). Si bien es debatido, el consenso actual es que son de grado intermedio. Se han documentado tasas de respuesta a la quimioterapia del orden del 50 -90 % con 30 - 50 % de remisiones completas (5).

* **LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL O MALT:** la zona marginal está bien definida en el bazo de los mamíferos, es una zona B que también se reconoce en las placas de Peyer.

Son linfocitos medianos con moderada cantidad de citoplasma. El concepto de linfoma MALT surgió en 1983 cuando Isaacson y Wright notaron que algunos linfomas de bajo grado tenían rasgos similares a los encontrados en las placas de Peyer y propusieron que estos linfomas eran la contrapartida neoplásica del tejido linfoideo especializado asociado a mucosas, particularmente del tejido linfoideo gastrointestinal. El concepto se ha extendido a otros tejidos como las glándulas salivales, tiroides, pulmón, anexos oculares y otros sitios. En el estómago son precedidos por infección por *Helicobacter pylori* y en la tiroides por tiroiditis de Hashimoto. Parece existir una relación

con la autoinmunidad.

Histología: el rasgo más distintivo de este grupo lo constituyen las lesiones linfoepiteliales. Son monoclonales y positivos para los anticuerpos Pan B de superficie. Entre otros rasgos, no expresan CD 5 ni CD 10 y carecen de “rearreglo” bcl-2.

Clínica: cuadros de dispepsia inespecífica, edad mediana, endoscópicamente gastritis o úlcera péptica. Compromiso de la MO en 5 a 10 %. Tienden a permanecer localizados durante mucho tiempo lo que sugiere que se relacionan con algún antígeno de la zona. En el 90 % de los gástricos hay *Helicobacter pylori* y se ha observado regresión luego de la eliminación del germen (5).

**INMUNOHISTOQUIMICA
EN LINFOMAS NO HODGKIN**

(Para patólogos generales y en inclusiones en parafina)

PUEDE SER DE GRAN AYUDA PARA :

1) Descartar otros tumores que pueden simular linfomas p.ej. metástasis ganglionares de melanomas, carcinomas indiferenciados etc. ANTICUERPO : ACL (CD45 RB), EN COMBINACION CON OTROS, KER, VIM, S100.

2) Diferenciar una hiperplasia folicular de un linfoma nodular (rara vez es necesario) ANTICUERPO A USAR : Bcl-2 (+) en linfomas nodulares.

3) Tratar de establecer si un linfoma es T o B ANTICUERPO : PANT (LEU 22 - CD 43) Pan B (L 26).

4) Algunos linfomas anaplásicos de células grandes (Ki 1) son positivos con el anticuerpo CD 30. Si no está disponible en el laboratorio se puede hacer EMA, que es (+). Curiosamente esta variedad de linfoma de células grandes puede ser ACL(-) aproximadamente 40%

5) Puede ser difícil diferenciar linfomas de células

TABLA I: CLASIFICACION REAL (4)

<p>LINEA T:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Linfoma/leucemia T linfoblástico-Precursor -Linfoma / leucemia crónica T linfocítica / prolinfocítica -Leucemia linfocítica de células granulares con los subtipos: <ul style="list-style-type: none"> de células T de células NK -Micosis fungoides / síndrome de Sézary -Linfomas T periféricos, no especificados, incluyendo el subtipo (provisorio) de linfoma de células grandes T subcutáneo, paniculítico. -Linfoma T gamma-delta hepatoesplénico (provisorio) -Linfoma T angioinmunoblástico -Linfoma T angiocéntrico -Linfoma T intestinal -Linfoma / leucemia T del adulto (HTLV - 1+) -Linfoma anaplásico de células grandes tipo T y nulas 	<p>LINEA B</p> <ul style="list-style-type: none"> -Linfoma / leucemia B linfoblástico - Precursor -Linfoma linfocítico de células pequeñas / leucemia crónica linfocítica / prolinfocítica - B -Inmunocitoma / linfoma linfoplasmocitoideo (Waldenstrom) -Linfomas del manto * -Linfomas centro foliculares (nodulares) : Gra dos 1 - 2 y 3 -Linfomas centrofoliculares difusos de células pequeñas predominantes (provisorio) -Linfoma extraganglionar B de células de la zona marginal (linfoma de bajo grado tipo Malt) * -Linfoma ganglionar B de la zona marginal (provisorio) (monocitoideo de Lennert) -Linfoma B esplénico de la zona marginal (provisorio) -Reticulo endoteliosis leucémica (“tricoleucemia”) -Plasmocitoma / mieloma -Linfoma B difuso de células grandes (incluye el anaplásico de células grandes, anteriormente Ky - 1) -Linfoma B de células grandes mediastinal (con esclerosis) -Linfoma de Burkitt -Linfoma B de alto grado - tipo Burkitt (provisorio)
---	--

* Ver el texto pag. 19

pequeñas, nodulares de linfomas del MANTO. Estos últimos expresan el anticuerpo Bcl -1 (anticiclina D 1) y CD5.

6) Los mielomas inmaduros simulan linfomas N.H. El anticuerpo EMA suele ser (+) y el ACL es (-) en los plasmocitos.

7) MIB 1 detecta células en fase proliferativa. Si están en G 0 es (-)

8) El anticuerpo contra TdT (deoxi nucleotidil transferasa) es útil para marcar células precursoras en linfomas/leucemias (por ahora en congelación)

PREGUNTAS QUE EL CLINICO DEBE ESTAR EN CONDICIONES DE RESPONDER

(ALGUNAS TIENEN QUE ESTAR EN EL PEDIDO DE BIOPSIA DE UN PRESUNTO LINFOMA)

- a) edad
- b) sexo
- c) tiempo de evolución
- d) localización inicial y principal
- e) ¿duele?
- f) ¿tiene leucemia o no?
- g) ¿tiene compromiso hepático o hepatomegalia?
- h) ¿tiene esplenomegalia?
- i) ¿tiene compromiso de las amígdalas y de la faringe?
- j) ¿tiene compromiso mediastinal?
- k) ¿tiene proteinograma?
- l) ¿tiene enfermedades asociadas, p.ej. Hashimoto, Sjögren, mala absorción intestinal, inmunosupresión, Sida etc?
- m) ¿tiene compromiso de la piel?
- n) ¿tiene compromiso de los tejidos blandos?
- ñ) ¿tiene compromiso gastrointestinal?
- o) ¿tiene compromiso de la médula ósea?
- p) ¿tiene diagnóstico por una biopsia previa?
- q) ¿tiene gatos?
- r) ¿tiene síntomas tales como fiebre, astenia, pérdida de peso, prurito?
- s) ¿toma anticonvulsivantes del tipo de las difenilhidantoinas?

PREGUNTAS QUE LOS CLINICOS PUEDEN FORMULAR AL PATOLOGO FRENTE A UN DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN, O LO QUE ES EQUIVALENTE, QUE EL PATOLOGO TRATA-RA DE MENCIONAR EN SU INFORME

- a) ¿el patrón es difuso?
- b) ¿es nodular?

- c) ¿es de nodularidad sólo esbozada?
- d) ¿es sinusal?
- e) ¿es angiocéntrico?
- f) ¿es de células grandes, pequeñas o mixto?
- g) ¿se reconocen linfocitos cerebriformes?
- h) ¿es T, es B? ##
- i) ¿es de células precursoras o periféricas? ##
- j) ¿tiene histiocitosis sinusal o eritrofagocitosis?
- k) ¿tiene rasgos inmunoblásticos y proliferación vascular arborescente?
- l) ¿el compromiso ganglionar es total o parcial?
- m) ¿el caso entra con comodidad en alguna de las categorías diagnósticas?
- n) **¿está seguro de que se trata de un linfoma?** (existen procesos que los simulan)

Requiere inmunohistoquímica o patología molecular

ALGUNAS GENERALIDADES A TENER EN CUENTA (2)

- Por el momento es de mayor valor, para las decisiones terapéuticas, el subtipo histológico y el estadio clínico y patológico, que si el linfoma es T o B.
- La epidemiología varía entre EEUU, Italia y Asia
- La IHQ (ACL) ha mostrado que muchos tumores diagnosticados como anaplásicos eran, en realidad, linfomas de células grandes.
- El 80 - 90 % de los linfomas difusos y todos los nodulares son B (en Asia la proporción de T es mayor). Los histiocíticos verdaderos son menos del 1 %.
- La incidencia y mortalidad anual han aumentado un 3 a 4 % por año. Se ha observado un gran aumento entre los jóvenes por el HIV, transplantes etc.
- Se ha observado una incidencia 30 veces mayor que la esperada, de linfomas no Hodgkin, en pacientes tratados por Hodgkin y sigue en aumento después de 20 años (N Eng J Med 1988; 318 : 76-81).
- No se ha logrado establecer una relación causal con virus aunque parecería que el virus Epstein-Barr tiene algo que ver con la patogenia de algunos linfomas p. ej. los de Burkitt que son B o los post tímicos, en

especial los angiocéntricos que son T.

- Factores ambientales y ocupacionales han sido invocados : Herbicidas, tinturas de pelo, agricultura, pesca, pintura, cosmetología etc.
- Los de bajo grado son infrecuentes en menores de 40 años, habitualmente se presentan en estado avanzado y compromiso de la MO. Rara vez se curan pero son indolentes.
En los de alto grado ocurre lo contrario.

**BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA
(en algunos casos resumida y traducida)**

- 1) *Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs.* Elaine S. Jaffe, Saunders, Philadelphia, 2a Edición, 1995
- 2) *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Lymph Nodes and Spleen.* R A Warnke, L M Weiss, J K C Chan, M L Cleary, R F Dorfman AFIP, 1994
- 3) *Ackerman's Surgical Pathology.* Juan Rosai, Mosby, St. Louis, 8a Edición, 1995
- 4) *Resumen ("hand out") de las conferencias sobre linfomas no-Hodgkin de la Dra. Nancy L. Harris.* Congreso Argentino de Patología, Mar del Plata, noviembre de 1995.
- 5) *Oliver W Press, Sandra Horning, Julie Vose. De un resumen ("hand out") de la American Society of Hematology (1996) sobre Evaluación y Manejo de "Nuevos" Linfomas: Linfomas del Manto, Linfomas Malt, Linfomas Monocitoideos de Células B y Linfomas Anaplásicos de Células Grandes.*

Maese Taddeo de Bolonia¹

Maese Taddeo leyó un texto de medicina a sus alumnos, donde se afirmaba que quien comiese berenjenas nueve días seguidos, se volvería loco y lo fundamentaba en principios de la medicina. Uno de sus alumnos, escuchando ese capítulo, se propuso comprobarlo. Comió berenjenas y a los nueve días se presentó al maestro y le dijo: «Maestro, el capítulo que nos leyó no dice la verdad, porque yo hice lo que dice y no estoy loco.» Y diciéndolo se levantó y le mostró el culo. «Escriban - dijo el maestro- que esto es efecto de las berenjenas; que comprueba lo anteriormente dicho; y añadan esta prueba.»

*De «El novellino»(Bolonia 1525)
trad. CEAL, Bs. As. , 1983, 42-43*

*1) Tadeo de Aldoroto (1215-1295) nació en Florencia y estudió y enseñó en Bolonia.
Dante lo recuerda en el Paraíso.*