

Diagnóstico patológico de linfomas B de bajo grado que se asocian a linfocitosis

Dr. Jorge J. Valdés Gómez

PRECISA Laboratorios Arias-Stella

Clasificación OMS 2008

Linfomas B de bajo grado

B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldstrom macroglobulinemia
Heavy chain diseases
Splenic marginal zone B-cell lymphoma
(± villous lymphocytes)*
Hairy cell leukemia
Splenic B-cell lymphoma, unclassifiable
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia variant
Plasma cell myeloma/ solitary plasmacytoma of bone, extraosseous
plasmacytoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type
Nodal marginal zone B-cell lymphoma
*pediatric
Follicular lymphoma
*pediatric
Mantle cell lymphoma

- Leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico pequeño
- Linfoma folicular
- Linfoma de células del manto
- Linfoma de la marginal esplénica
- Leucemia de células peludas
- Linfoma linfoplasmacítico

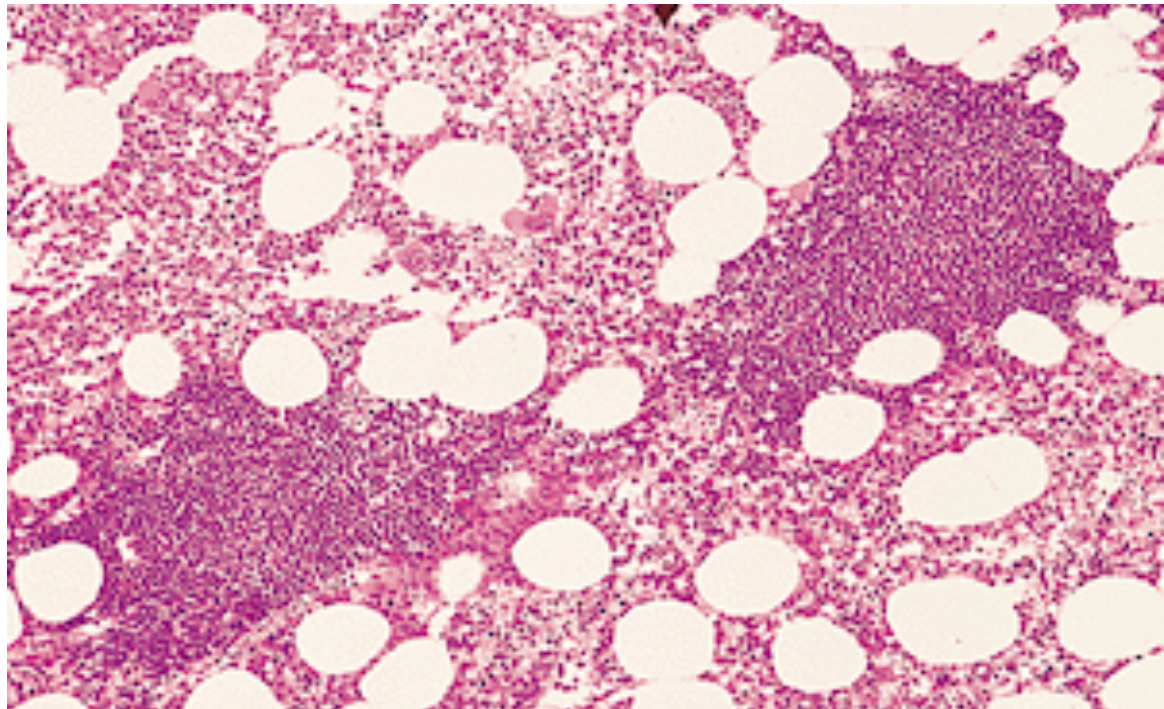
Linfocitosis B monoclonal

- Celulas B clonales $<5 \times 10^9$ sin adenopatías ni citopenias asociadas
- Fenotipo usual de LLC.
- 1-2% progresa a LLC
- La magnitud de infiltración medular puede ser mayor que en algunas LLC/LLP.

Si $>5 \times 10^9$ células B \rightarrow LLC

Si $<5 \times 10^9$ células B y adenopatía \rightarrow LLP

Si $<5 \times 10^9$ células B no adenopatía \rightarrow LBM



Leucemia linfática crónica / Linfoma linfocítico pequeño

- Neoplasia de células B pequeñas, monomórficas, redondas a irregulares, mezcladas con prolinfocitos y parainmunoblastos, formando centros de proliferación, usualmente CD5+ y CD23+
- CLL si $>5 \times 10^9$ células B en sangre periférica.
- SLL si infiltración ganglionar y $<5 \times 10^9$
- La más común de las leucemias.
- Adultos (media 65 años)
- M/F: 2/1
- Muchos asintomáticos
- Anemia, trombocitopenia, adenopatía, hipogammaglobulinemia.

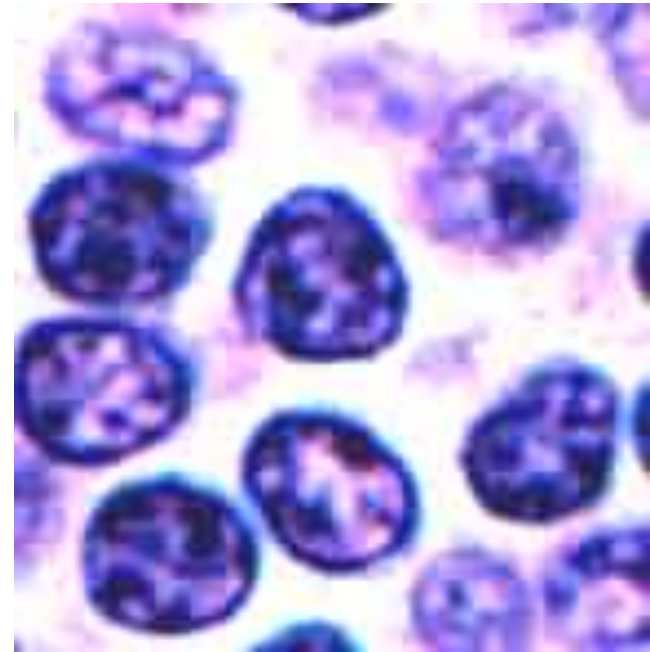
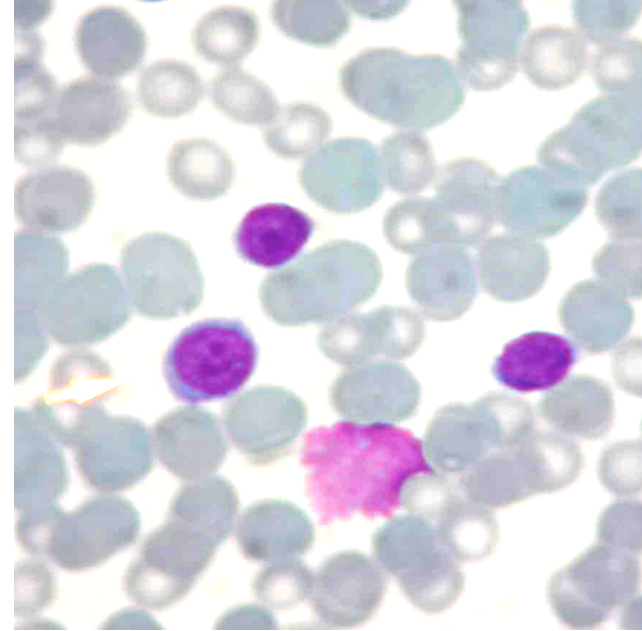
CLL/SLL

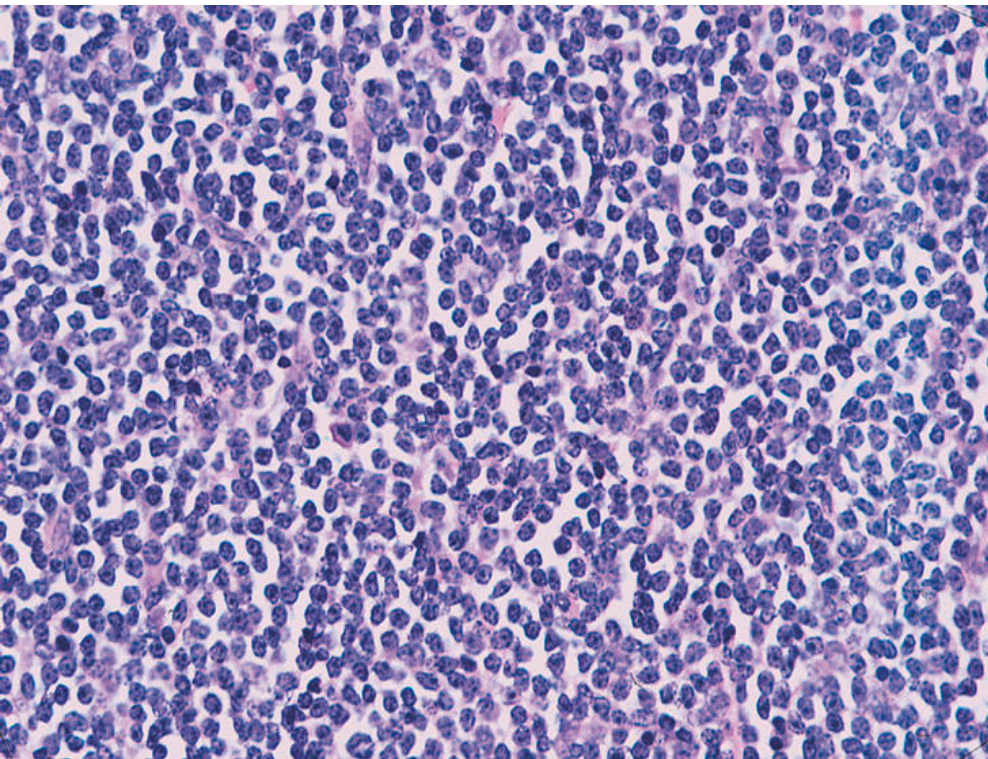
- Positivo para CD5 Y CD23
- Negativo para CD10,FMC7,CD79b
- CD20 y slg débil (dim)

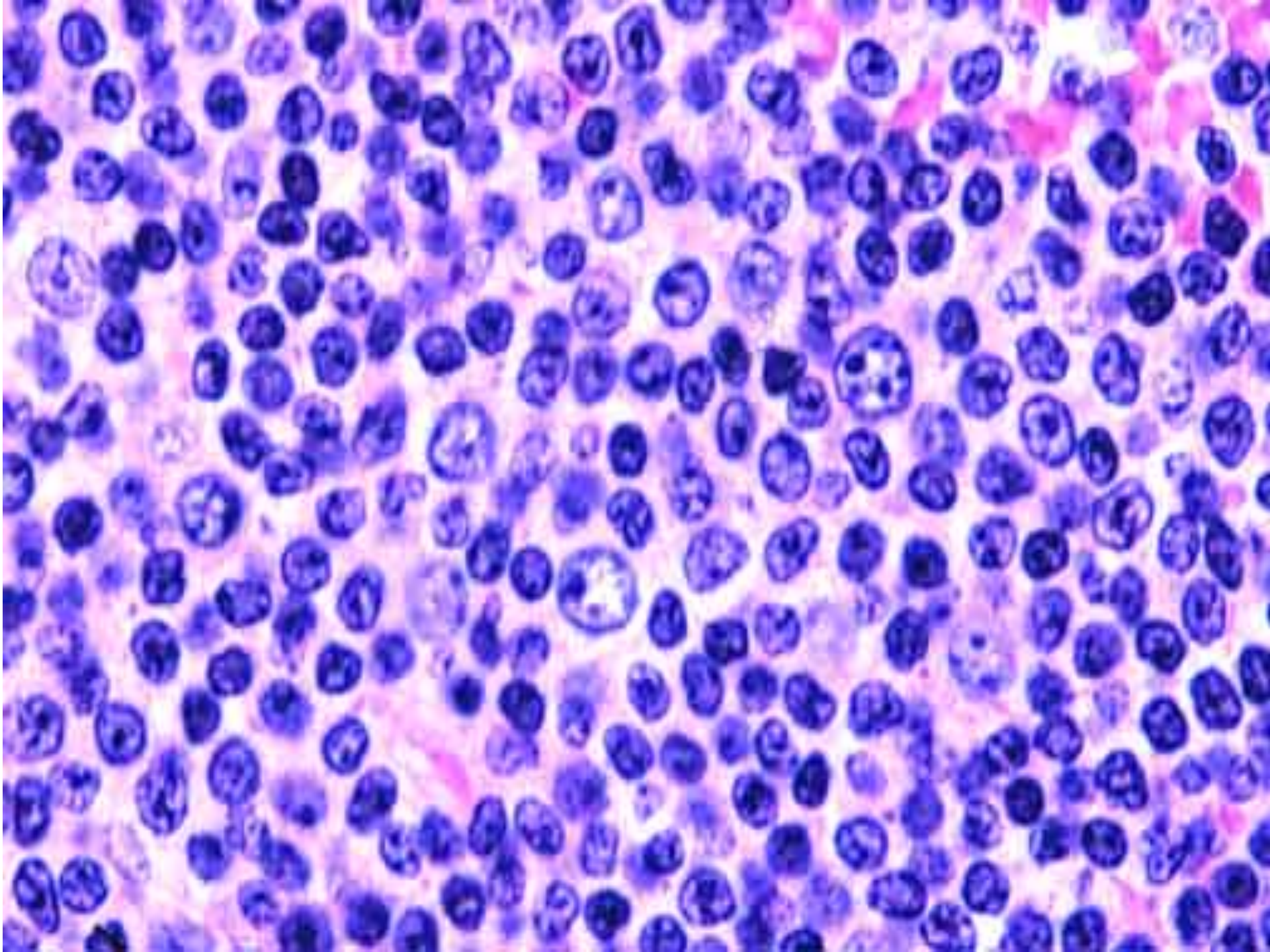
Nuevo marcador: LEF-1

- Positivo en 100% de casos
- Negativo en otros linfomas B de células pequeñas
- Positivo en aislados DLBCL y FL grado 3









Mod Pathol 2011 24:1433-1443







LLC. Marcadores pronósticos

- Mutada  vs no mutada 
- Zap 70 
- CD38 
- del 11q22-23, del 17p, del 6q 
- del 13q14.3 aislada 
- Duplicación del numero de linfocitos en sangre periférica en menos de 12 meses 
- Elevacion de Beta-2 microglobulina, timidina kinasa o sCD23 

Linfoma folicular

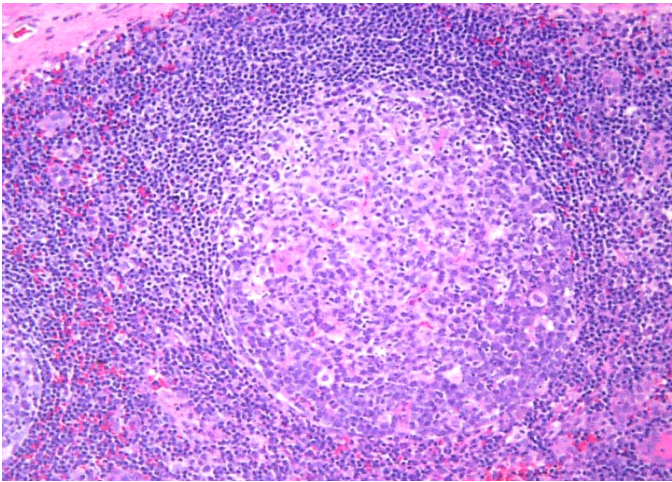
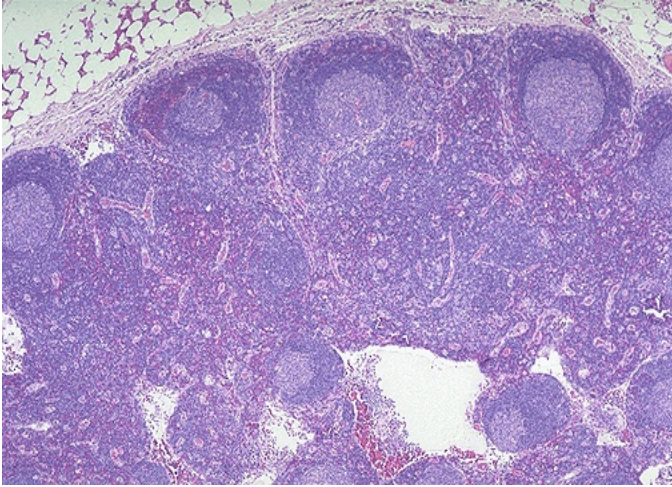
- Neoplasia maligna de células centrofoliculares (centroblastos y centrocitos) con patrón de crecimiento folicular (al menos parcialmente).
- El más frecuente de los linfomas indolentes.
- Adultos predominantemente (media: 59 años)
- M/F: 1/1.7
- Con frecuencia diseminado al momento del diagnóstico (solamente 30% estadio I-II, 40% con infiltración medular)
- La mayoría asintomático

Linfoma folicular

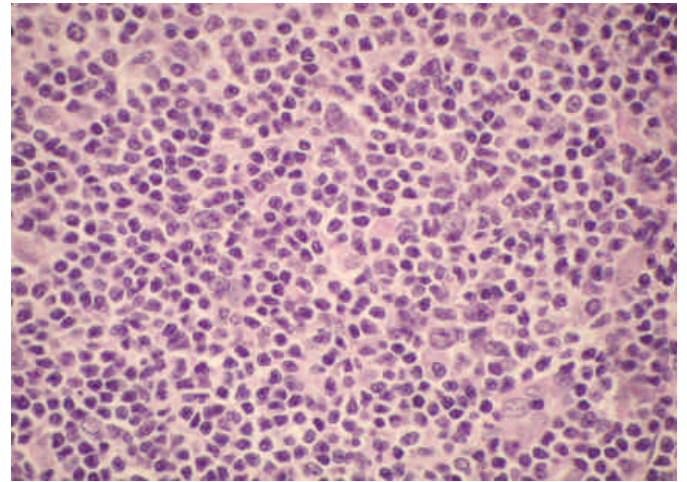
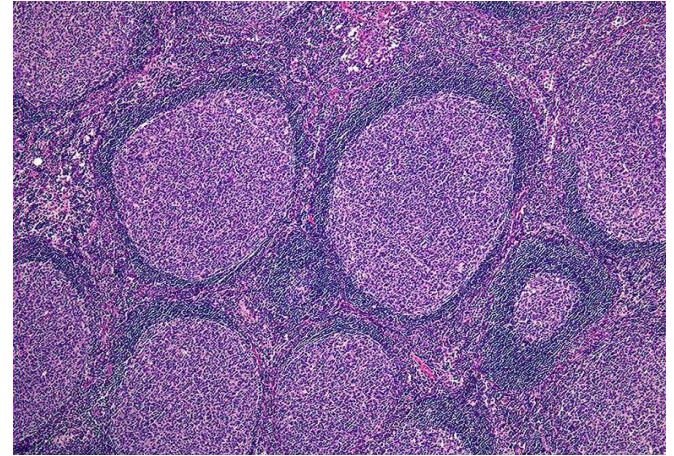
t(14;18)(q32;q21) involucra IGH y BCL2

- Presente 80% de los casos
- De ayuda en el Dx. Diferencial con hiperplasia folicular.
- Puede encontrarse en otros linfomas.
(DLCL, CLL/SLL)
- Los casos que no tienen IGH/BCL2 frecuentemente presentan translocaciones BCL6
- Mejor detección -> FISH

Hiperplasia folicular



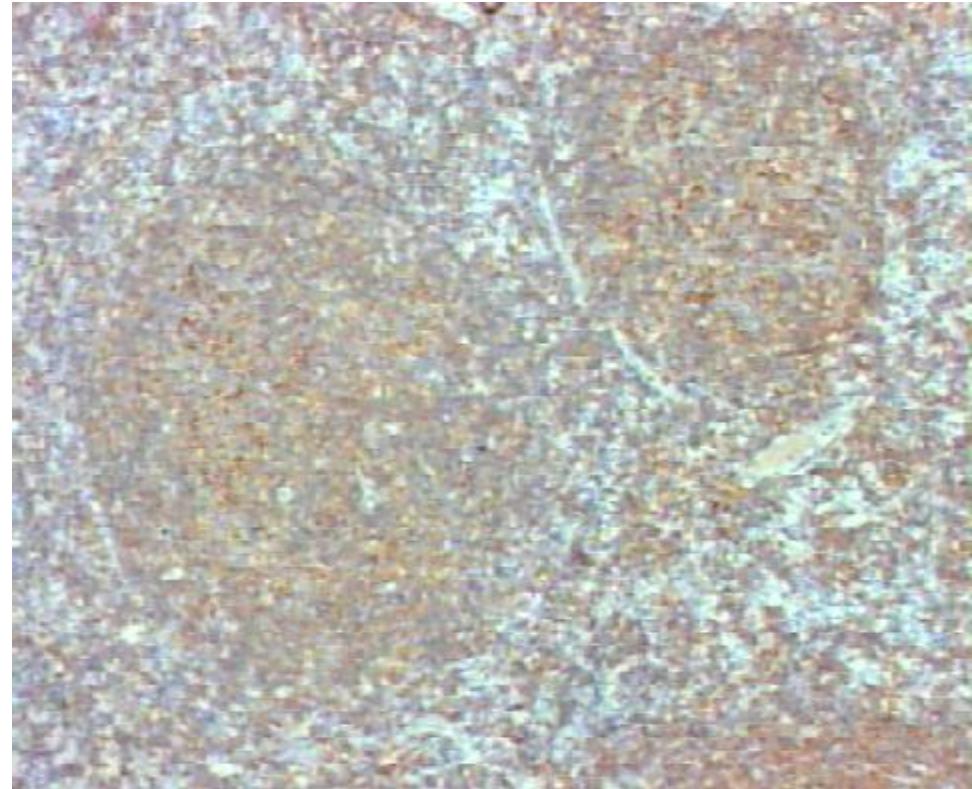
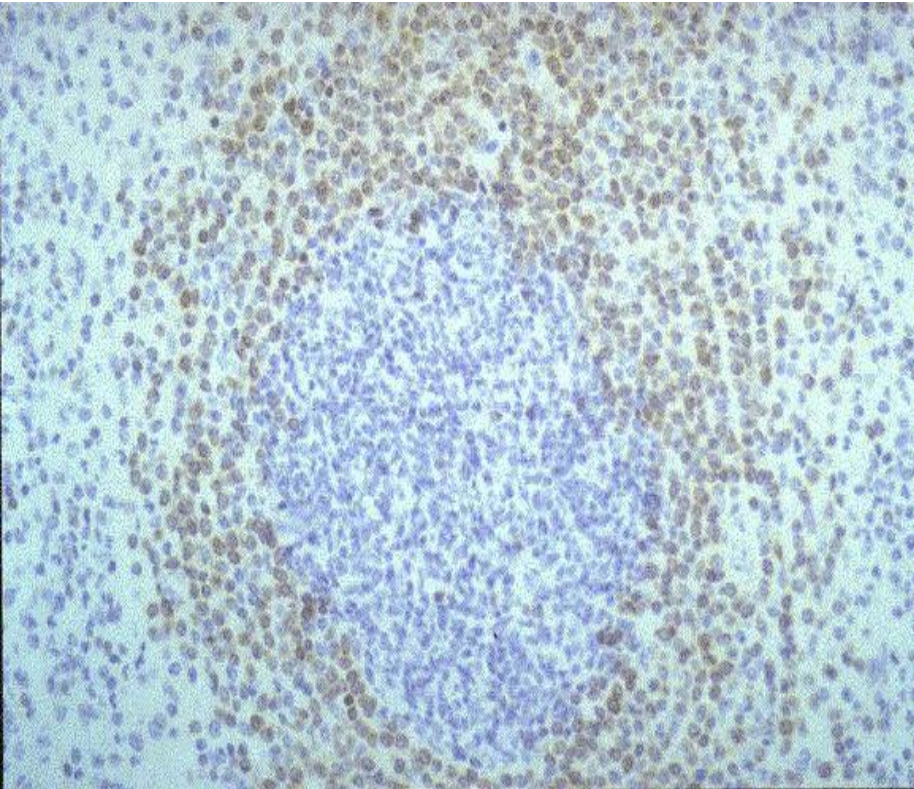
Linfoma folicular



Hiperplasia folicular

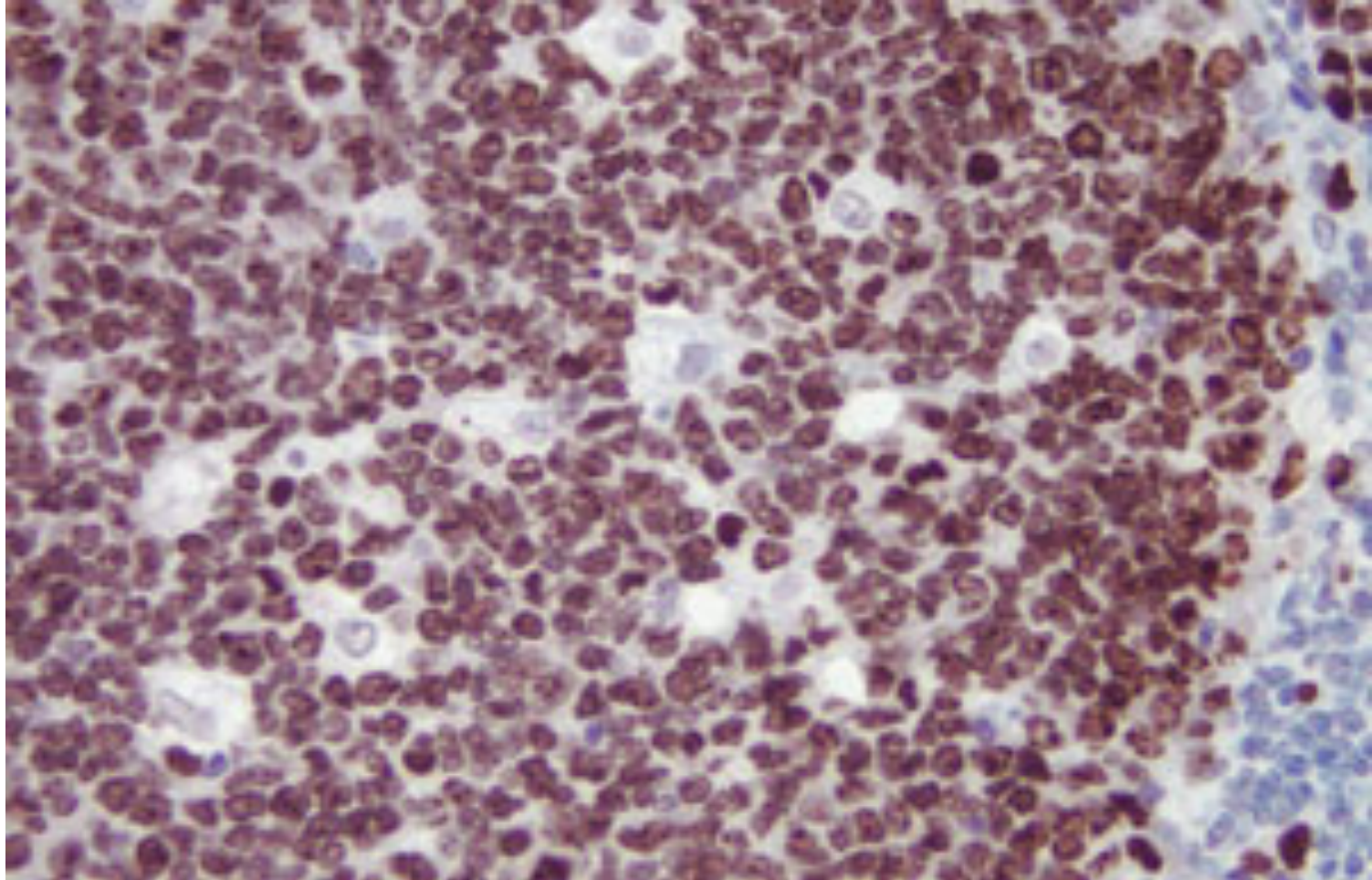
BCL2

Linfoma folicular



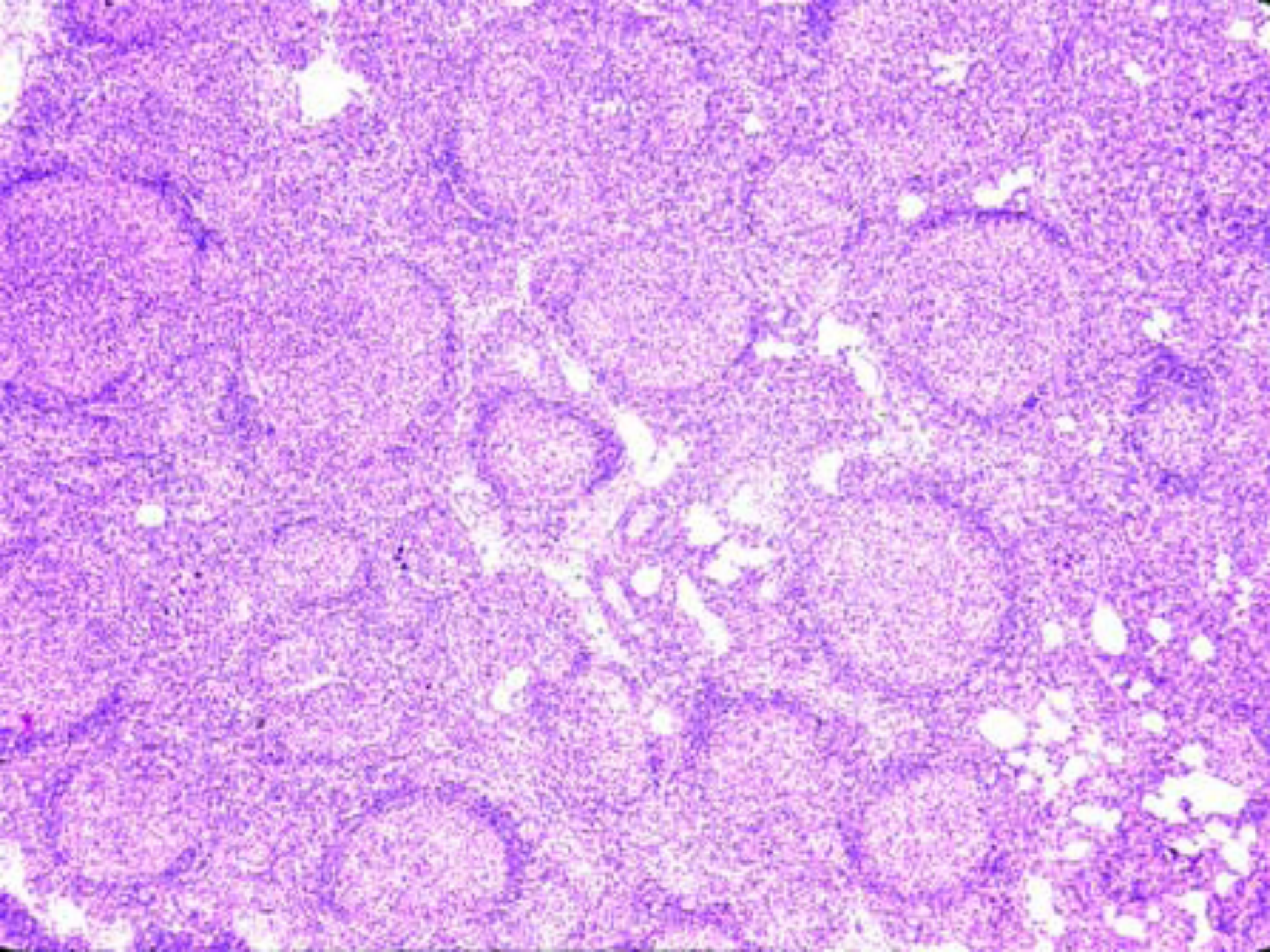
TUBB3 funciona a la inversa

¡El índice de proliferación de la hiperplasia folicular es mucho más alto que el de cualquier linfoma folicular!

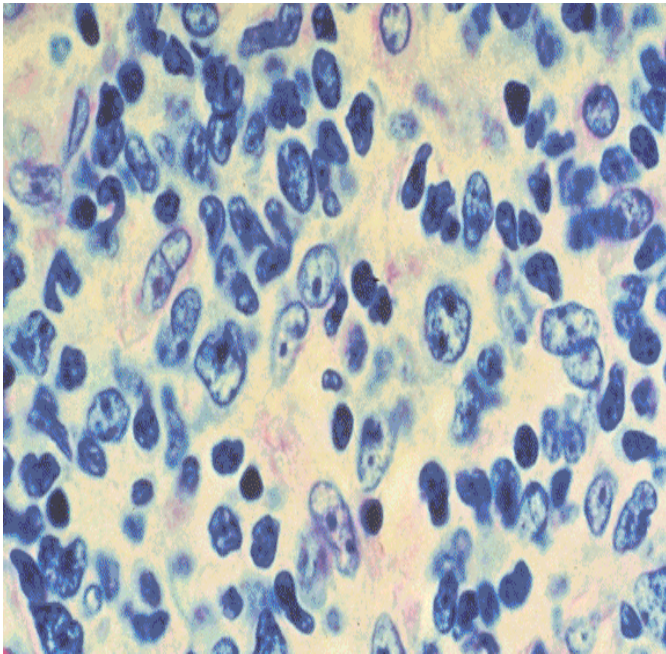


Linfoma folicular. Grados

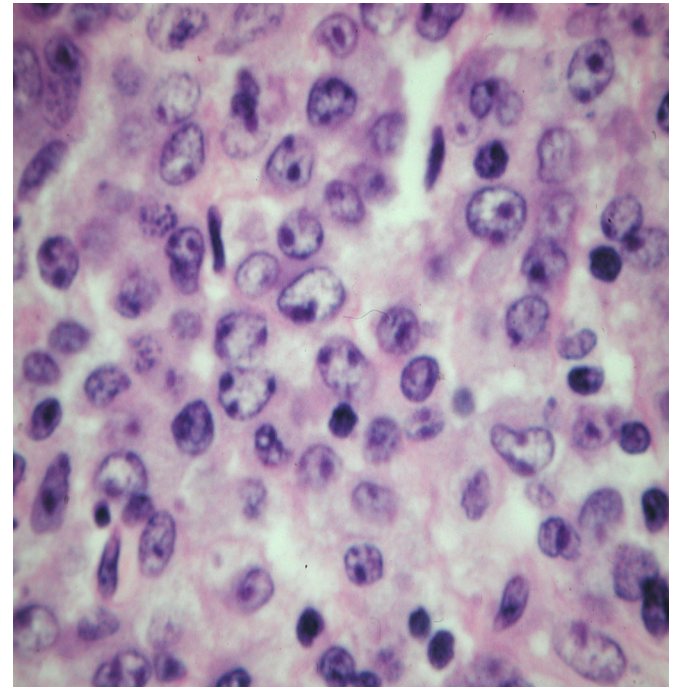
- Bajo grado
 - 1 : <5 centroblastos/CMA
 - 2: 6-15 centroblastos/CMA
- 3A : >15 centroblastos/CMA (presencia de centrocitos)
- 3B : centroblastos



3A

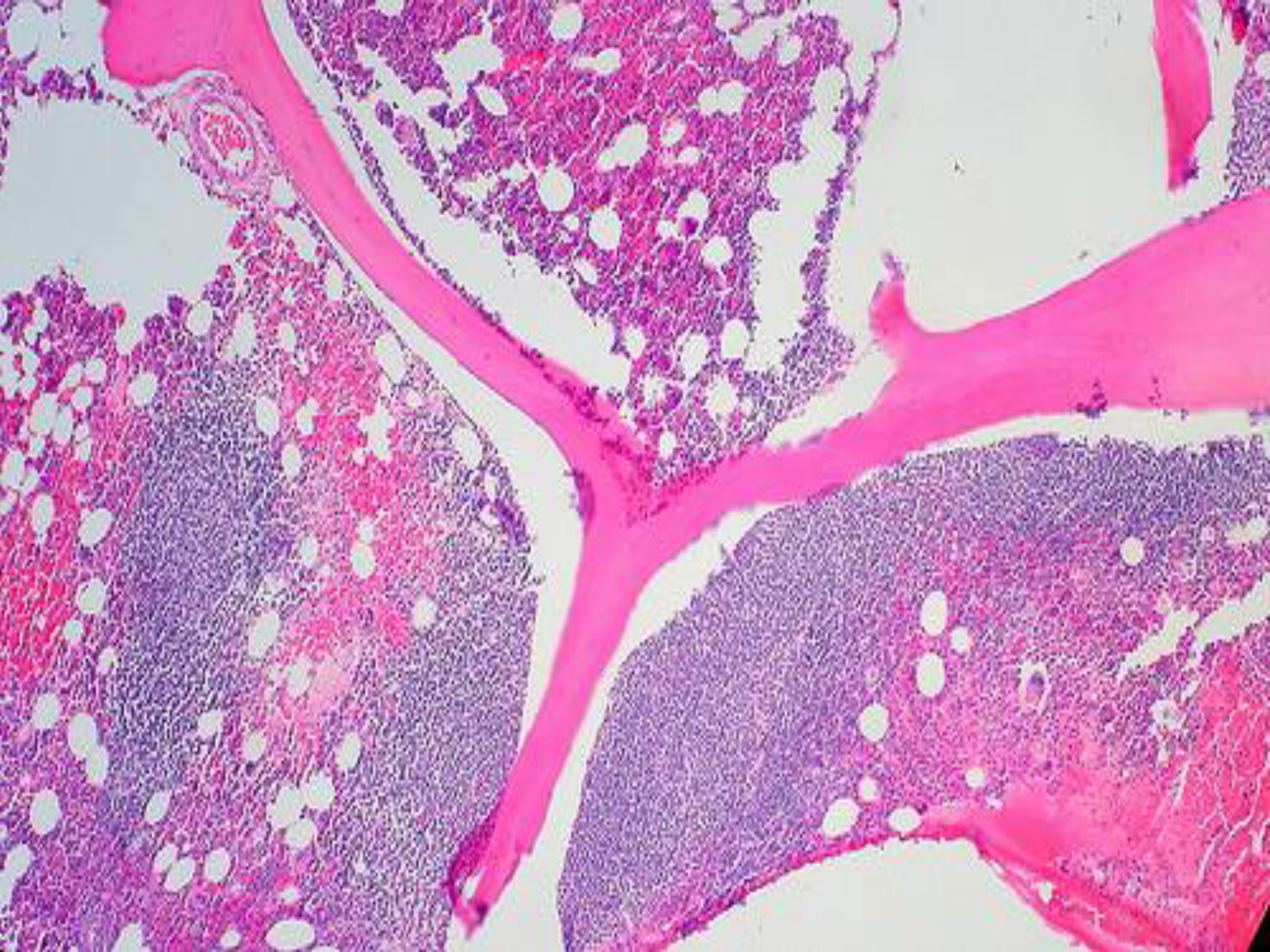


3B



Linfoma folicular. Inmunofenotipo

- CD10+ (>90%) La mayoría de los negativos son grado 3
- BCL6+ (>90%)
- BCL2+ (80%)
- Marcadores de linaje B (CD20,CD19,CD79a,etc)
- Nuevos marcadores: LMO2+ (>70%), HGAL+ (>90%), GCET1+ (>90%)
- Inmunoglobulina de superficie monotípica (CF)



Linfoma folicular. Tipo pediátrico

- Tendencia Grado 3
- Tendencia a estadio bajo
- BCL2 -
- Buen pronóstico
- Sin t(14;18)

Linfoma foliculares con potencial para convertirse en entidades específicas.

- LF predominantemente difuso, sin t(14;18), con delección 1p36, que se caracteriza por enfermedad “bulky” localizada, especialmente en la región inguinal.
- LF con morfología convencional, sin t(14;18), que molecularmente corresponden a células del centro germinal activadas tardías.
- LF con morfología convencional, sin t(14;18), que muestran diferenciación plasmacítica intrafolicular

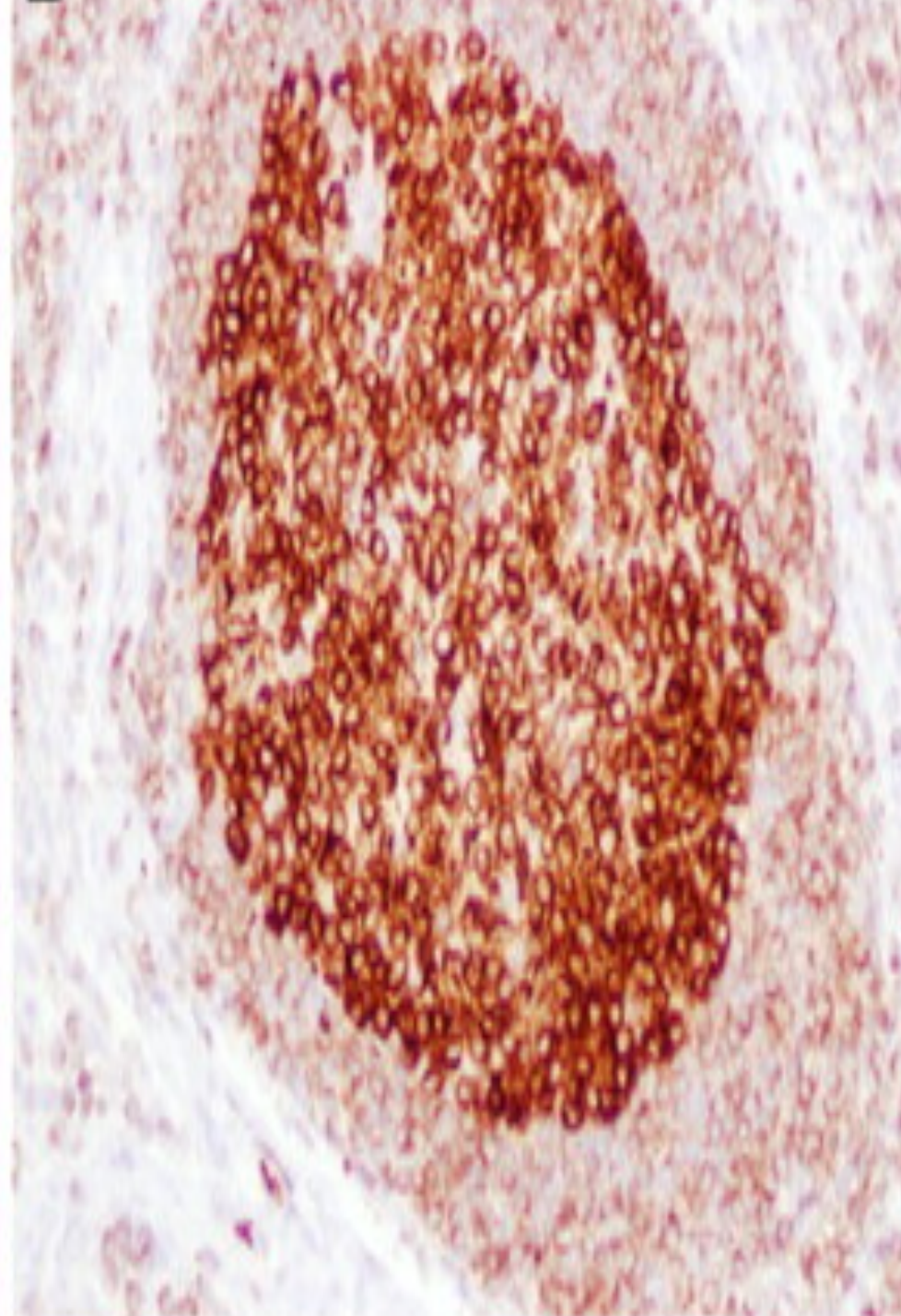
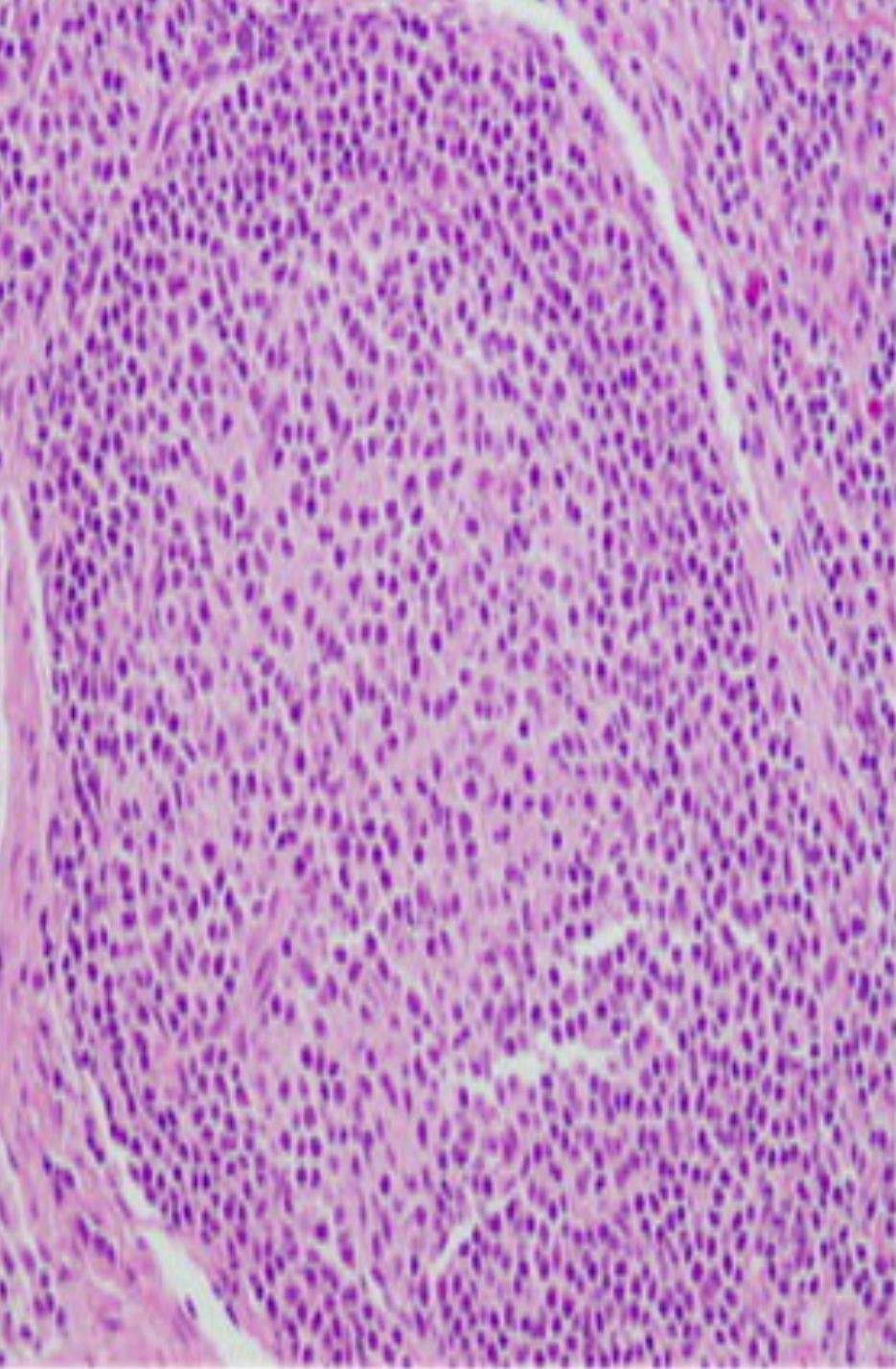
Linfoma folicular.

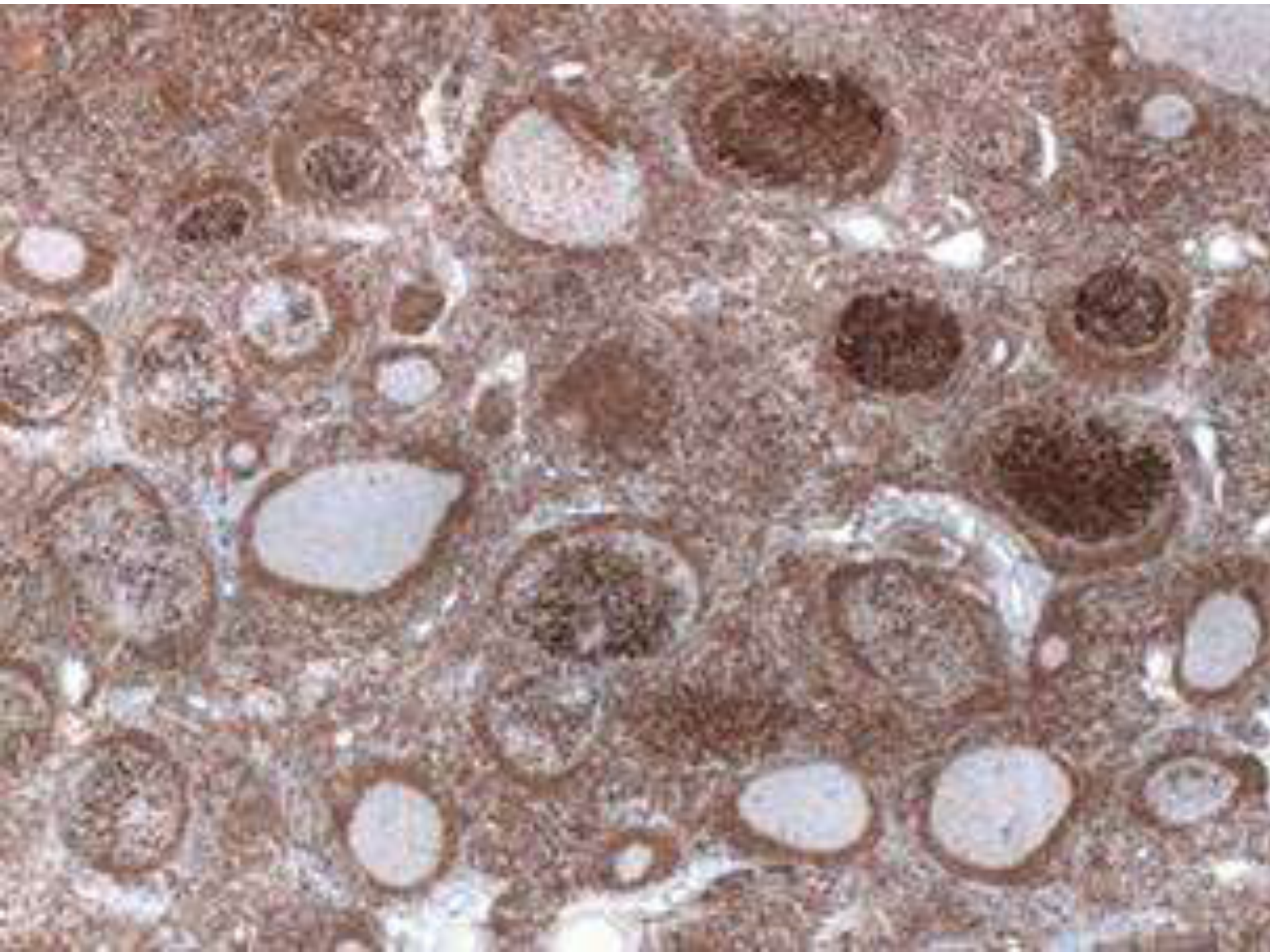
Lesiones precursoras.

- En la sangre periférica de 2/3 de individuos sanos se detectan escasas células con IGH/BCL2. La gran mayoría nunca desarrolla linfoma.
- Equivalente tisular: Linfoma folicular in situ / Compromiso in situ por células similares a las del linfoma folicular.

Linfoma folicular in situ / Compromiso in situ por células similares a las del linfoma folicular.

- Hallazgo incidental
- Compromiso confinado a centros germinales, sin componente interfolicular, arquitectura preservada.
- HE: Centros germinales con incremento en centrocitos, puede ser focal
- Se identifica con BCL2 (positivo +++)





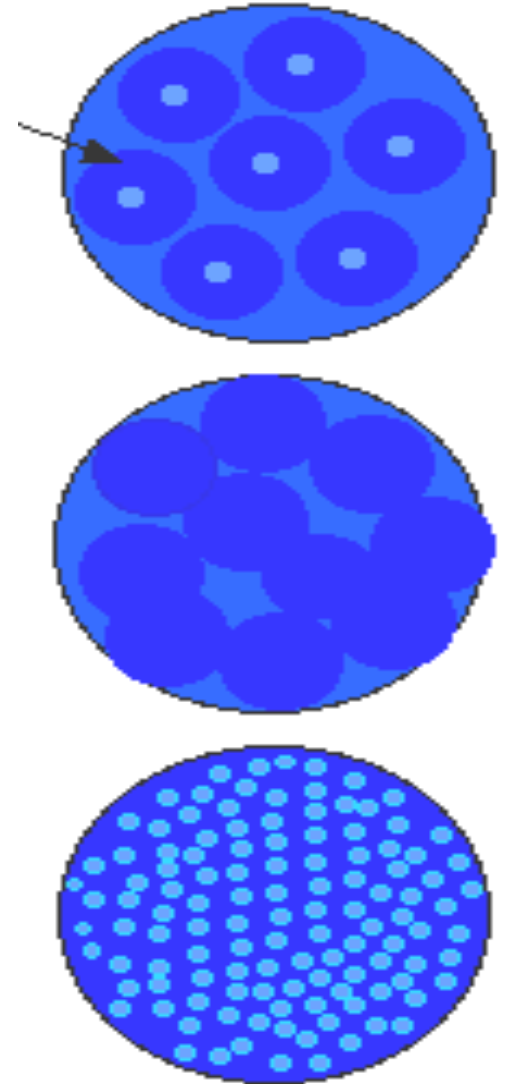
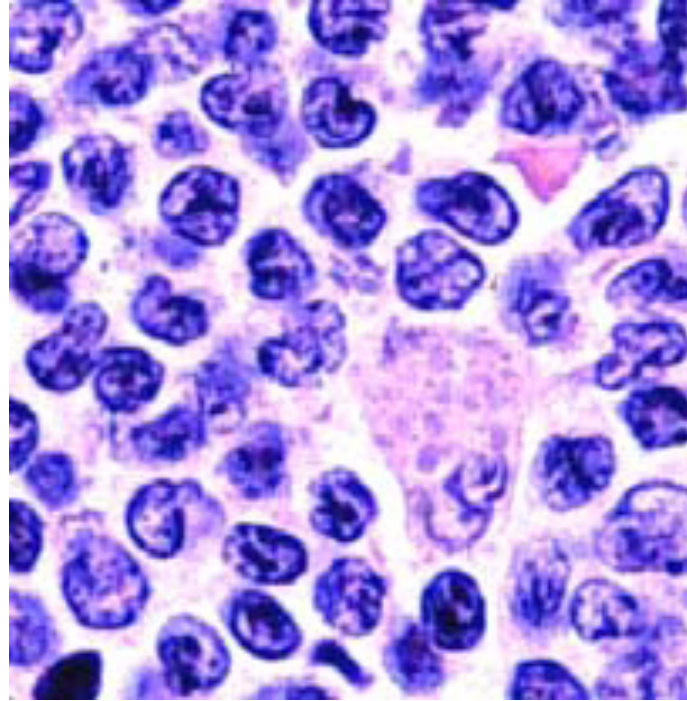
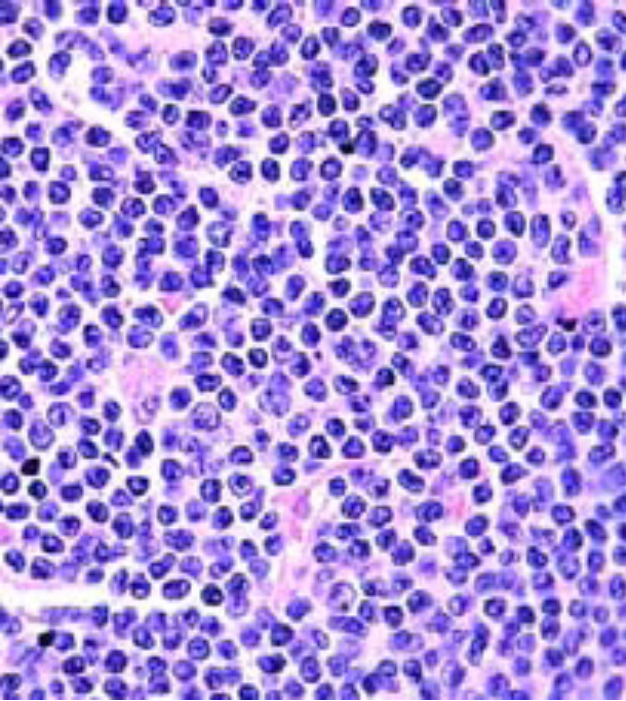
Linfoma folicular in situ / Compromiso in situ por células similares a las del linfoma folicular.

- Incidencia (basada en la detección con BCL2 en ganglios expirpados por cualquier causa) es de 2%
- Dx diferencial: compromiso ganglionar parcial por linfoma folicular.
- Estudiar como si fuera estadiaje
- Buen pronóstico → watch and wait
- **Nuevo término propuesto: células similares a las del linfoma folicular de significado no precisado.**

Linfoma de células del manto

- Neoplasia de células linfoides pequeñas a medianas con contorno nuclear irregular y translocación CCND1.
- >95% t(11,14), variantes, mejor detección por FISH
- Ciclina D1+
- Presentación clínica variable (adenopatías y esplenomegalia, poliposis linfomatoide, leucemia)

Linfoma de células del manto



Linfoma de células del manto

Variantes agresivas

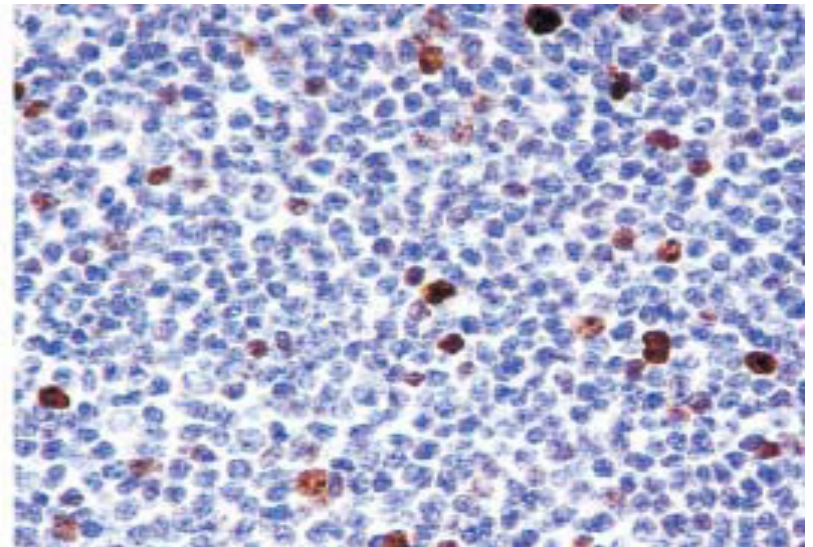
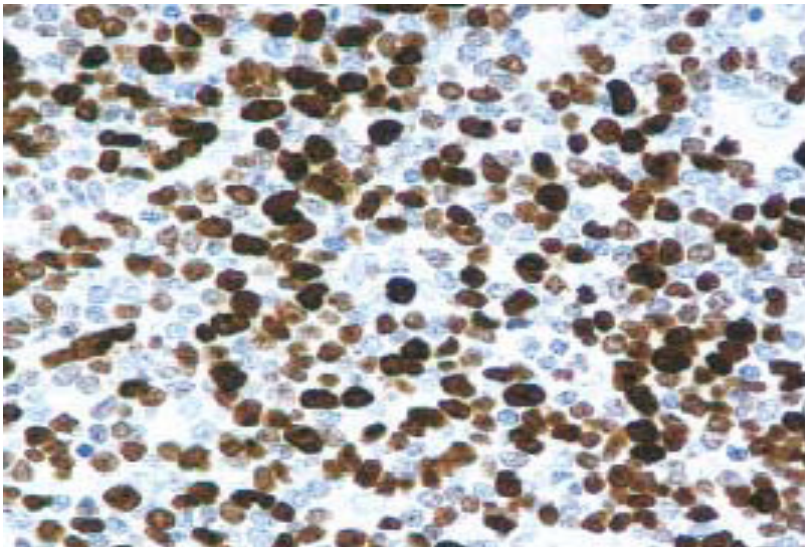
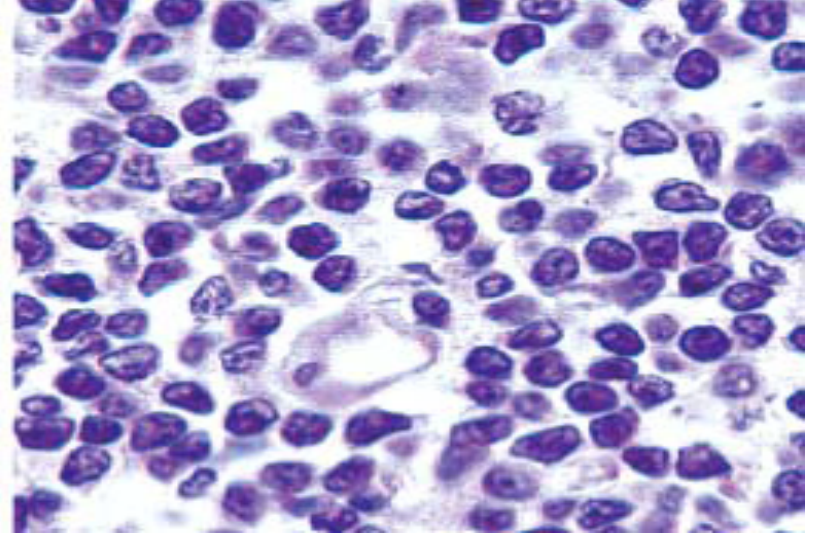
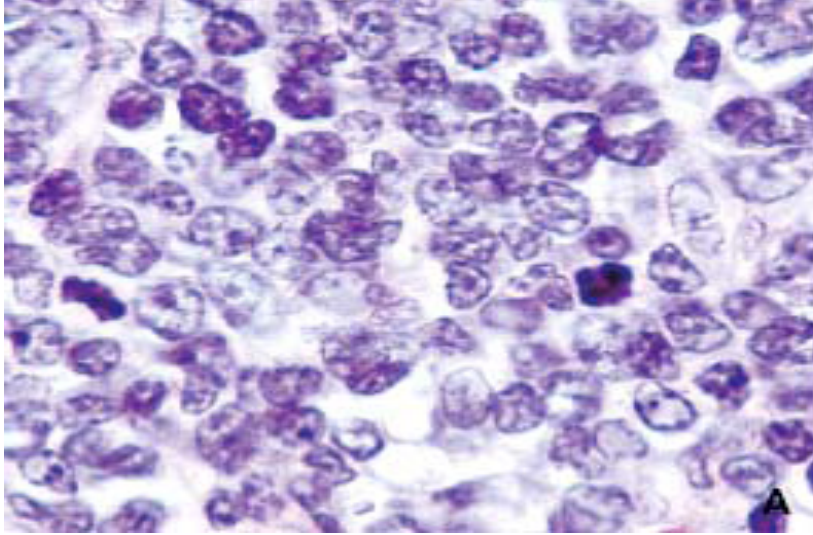
- Tipo blastoide: cromatina abierta, índice mitótico alto, morfología similar a linfoblastos.
- Tipo pleomórfico: células grandes similares a centroblastos
- IHQ muy útil

Otras variantes

- Células pequeñas
- Similar a las células de la marginal

Blastoide

Clásico



Linfoma de células del manto

Inmunofenotipo

Positivo para

CD19,CD20.PAX5,CD5,FMC7,CD79B, Ciclina D1

Negativo para

CD10,BCL6,CD23

SOX11

- Positivo > 95% de casos
- Puede ser positivo en Burkitt, linfoma linfoblástico y algunos LF grado 3 pero no se encuentra en otros linfomas B de bajo grado lo que resulta útil en casos de fenotipos inusuales (CD5-, Ciclina D1 dudosa o negativa)

Linfoma de células del manto indolente

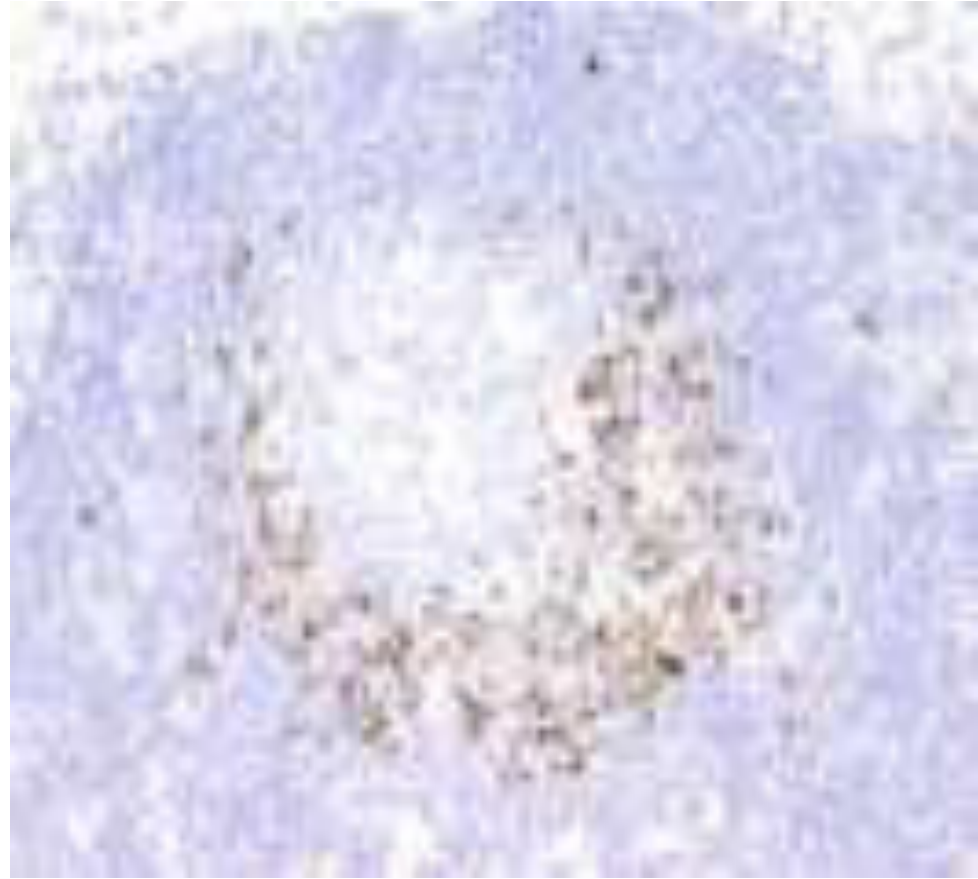
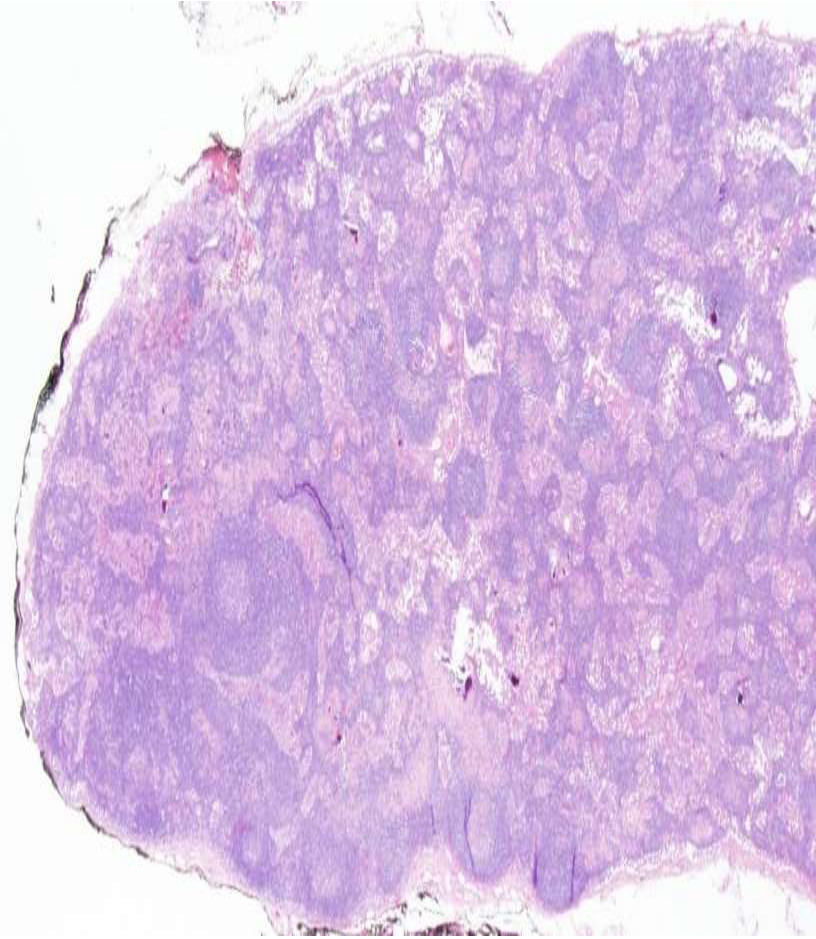
- Indolente, a pesar de que se presenta con leucemia y esplenomegalia.
- Característica relevante: No adenopatía o pequeños ganglios.
- Sobrevida media de 79 meses (36-44 para los no indolentes)
- SOX11- (la mayoría)
- En este grupo abunda la variedad de células pequeñas.
- No podemos identificar bien a estos pacientes.

Lesión precursora

Linfoma de células del manto in situ

- Hallazgo incidental
- Arquitectura preservada
- Celulas Ciclina D1+ en el anillo interno del manto (la zona del manto no está engrosada)
- La mayoría son SOX11 –
- La gran mayoría no desarrolla linfoma
- **Nuevo termino: células B similares a las del linfoma de células del manto, de significado incierto.**

Manto insitu



Roullet MR, Martinez D, Ma L, et al

. Coexisting follicular and mantle cell lymphoma with each having an in situ component: a novel, curious, and complex consultation case of coincidental, composite, colonizing lymphoma. Am J Clin Pathol 2010;133(4):584-591.

Linfoma de la zona marginal esplénica

- Menos de 2% de las neoplasias linfoides
- Se estima que representa la mayoría de LLCs CD5- no clasificables
- La neoplasia rodea y reemplaza los centros germinales del bazo
- Variable presencia de linfocitos vellosos en sangre periférica

Composición

- Células B monocitoides/centrocitoides
- Linfocitos pequeños
- Diferenciación plasmacítica (en 30%)
- Células grandes (< 20%)

Linfoma de la zona marginal esplenico

Inmunofenotipo

CD20+

CD79a+

CD5-

CD43- en la mayoría de los casos

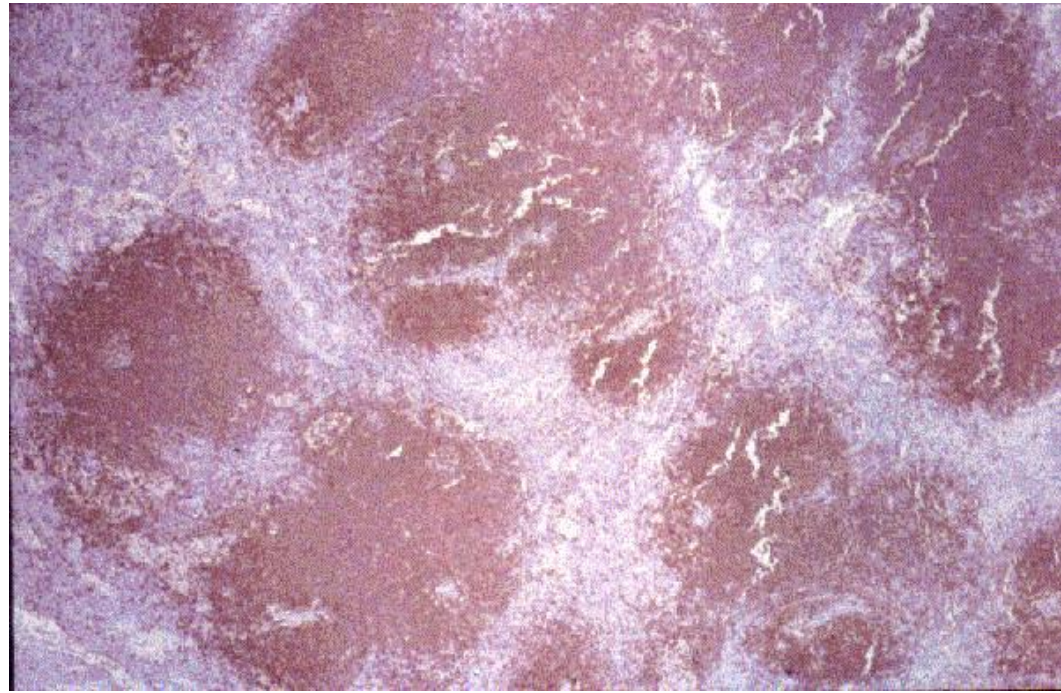
Anexina A1-

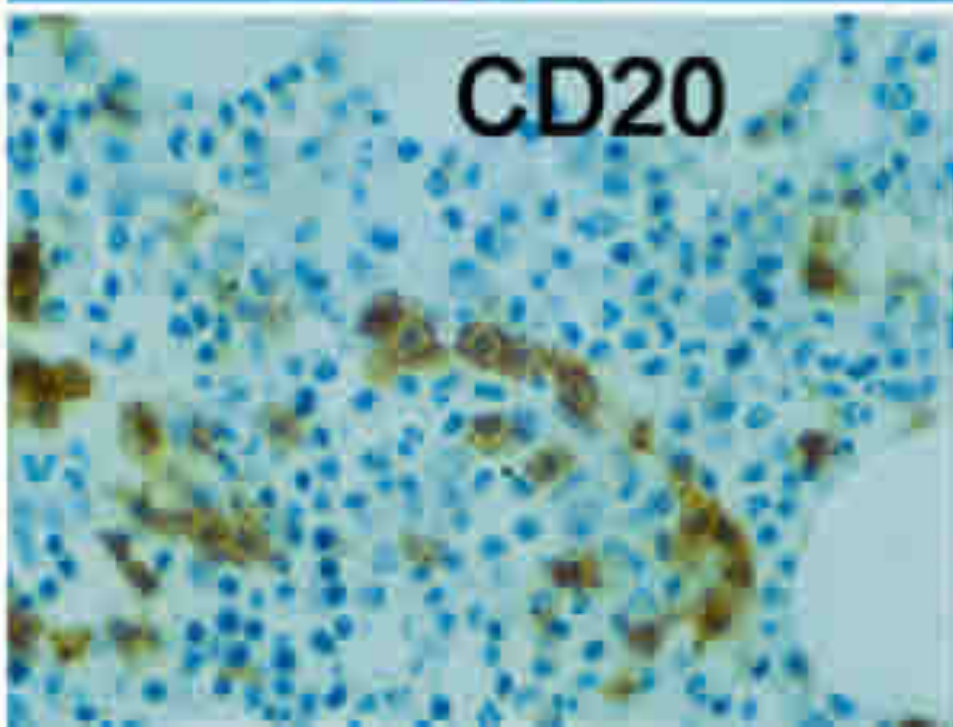
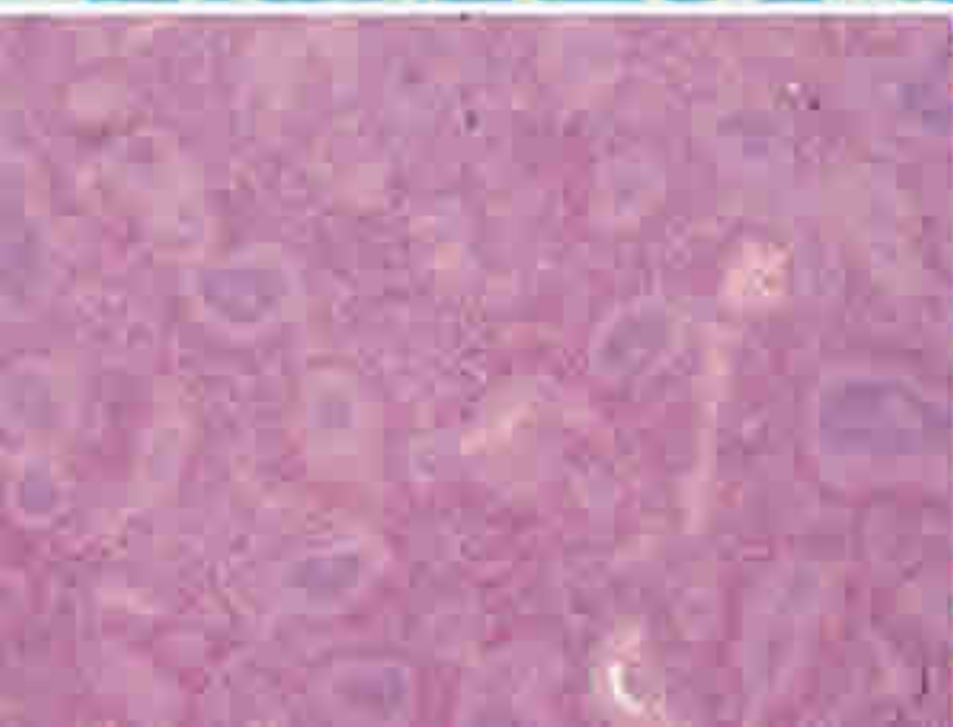
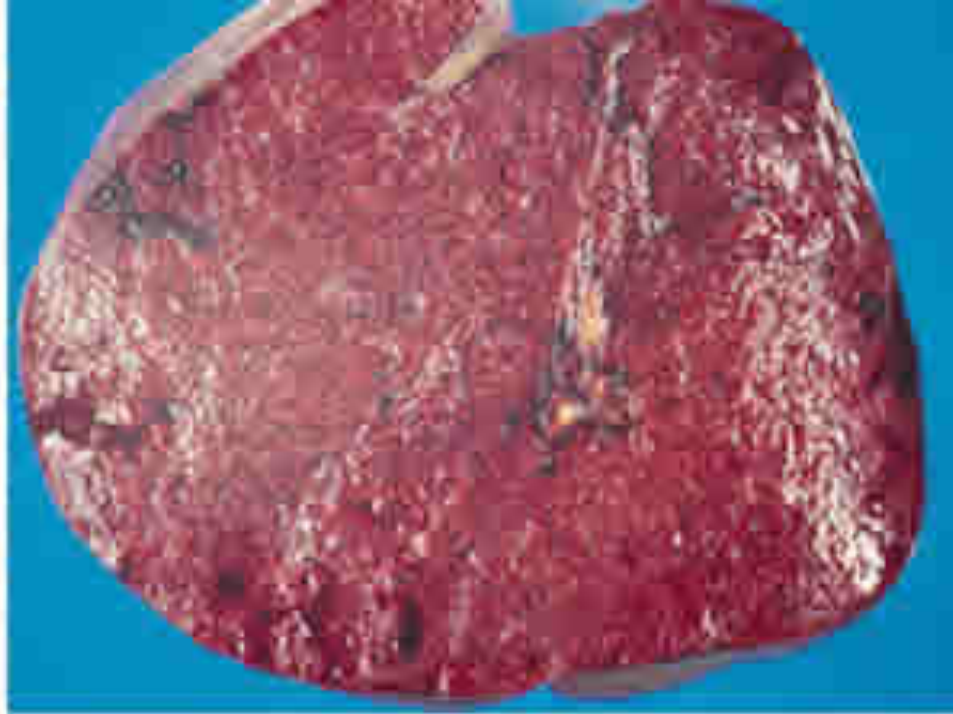
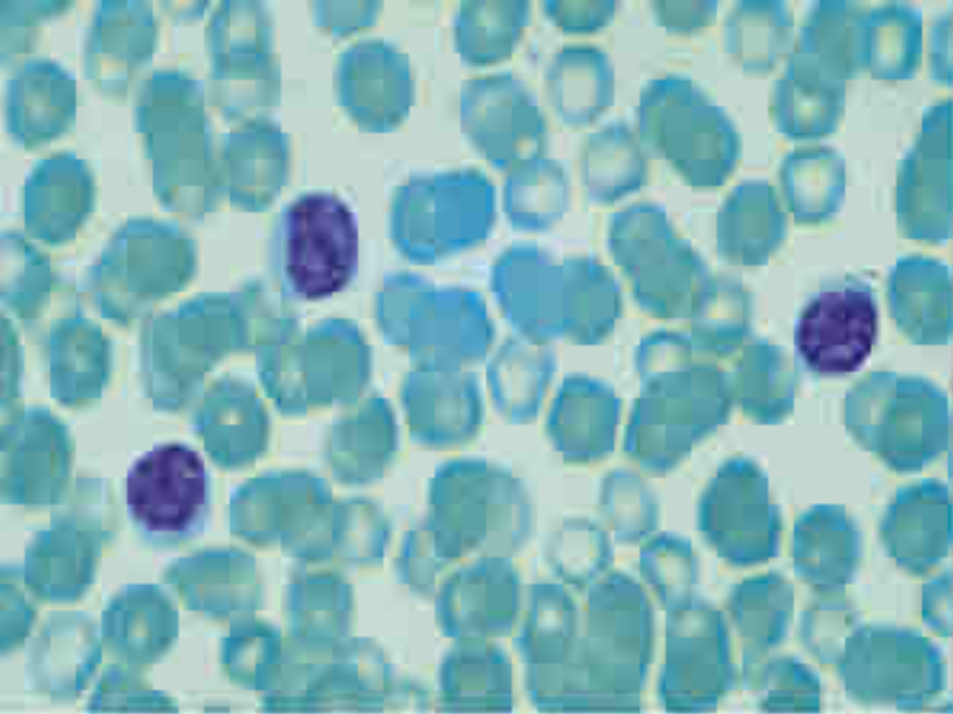
CD10-

BCL6-

CD23-

Ciclina D1-



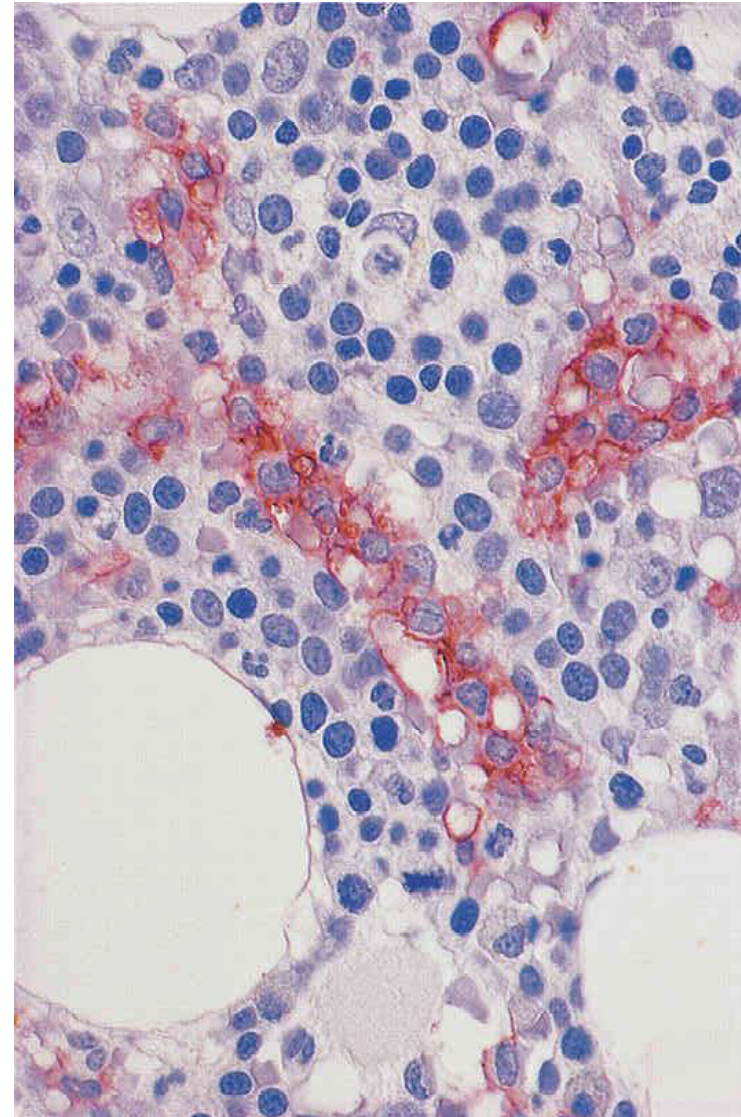


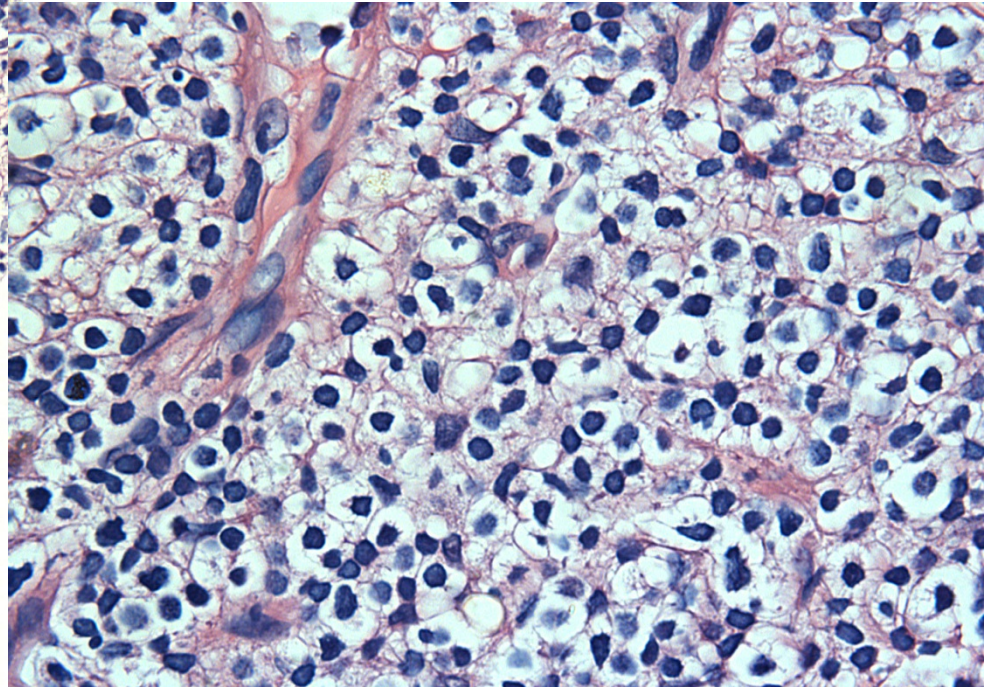
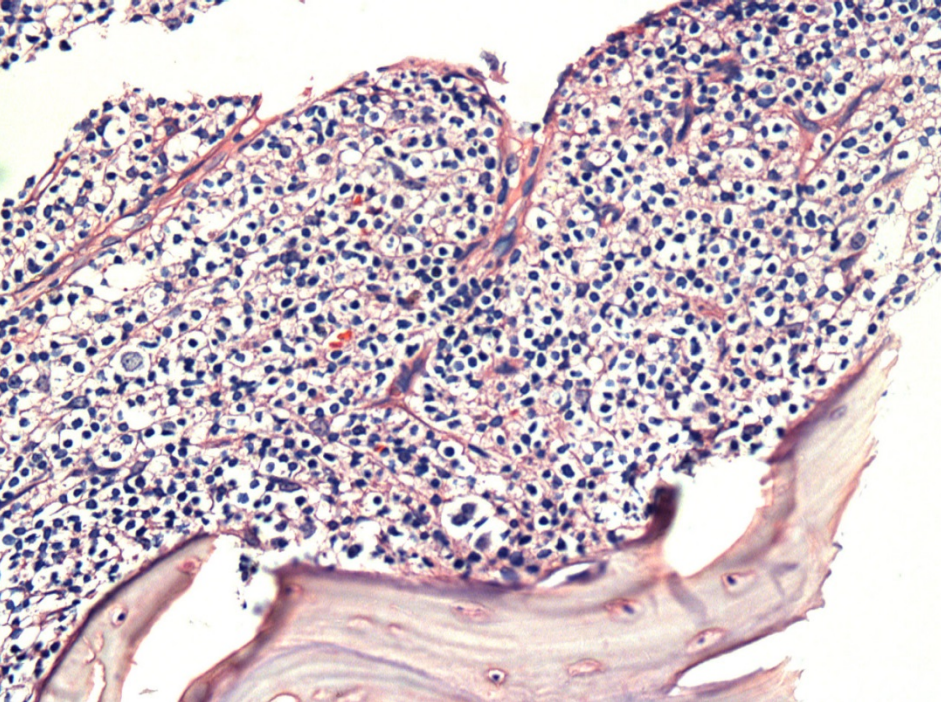
linfoma de la zona marginal (esplénico)

- Difícil en H-E
- Requiere IHQ

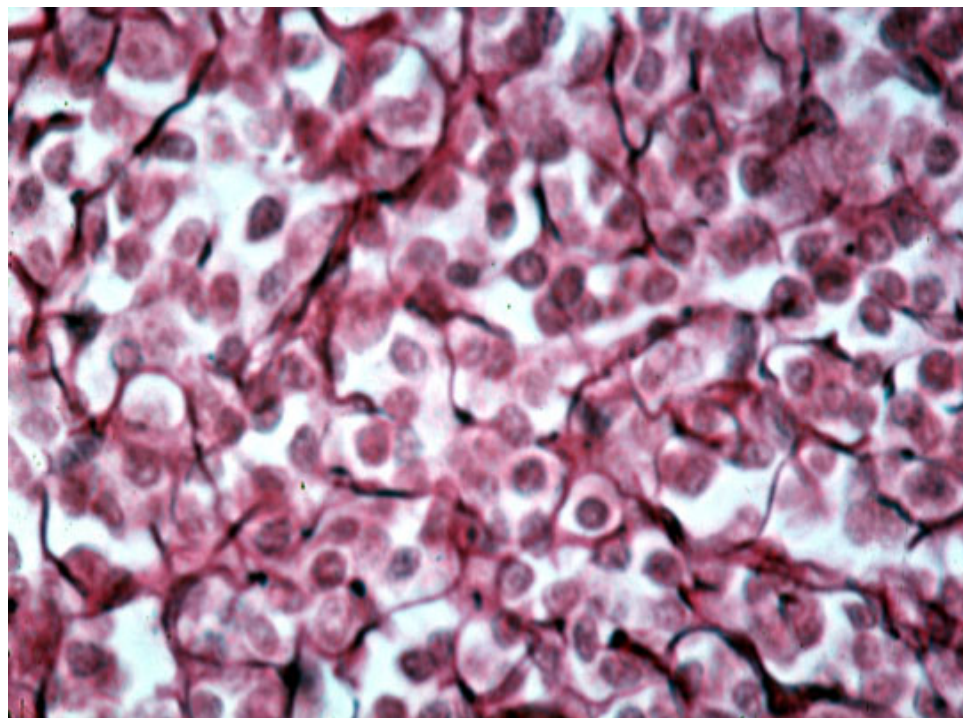
Otros que pueden mostrar este patrón:

- Linfoma H-E gamma-delta
- Linfoma angiotrópico

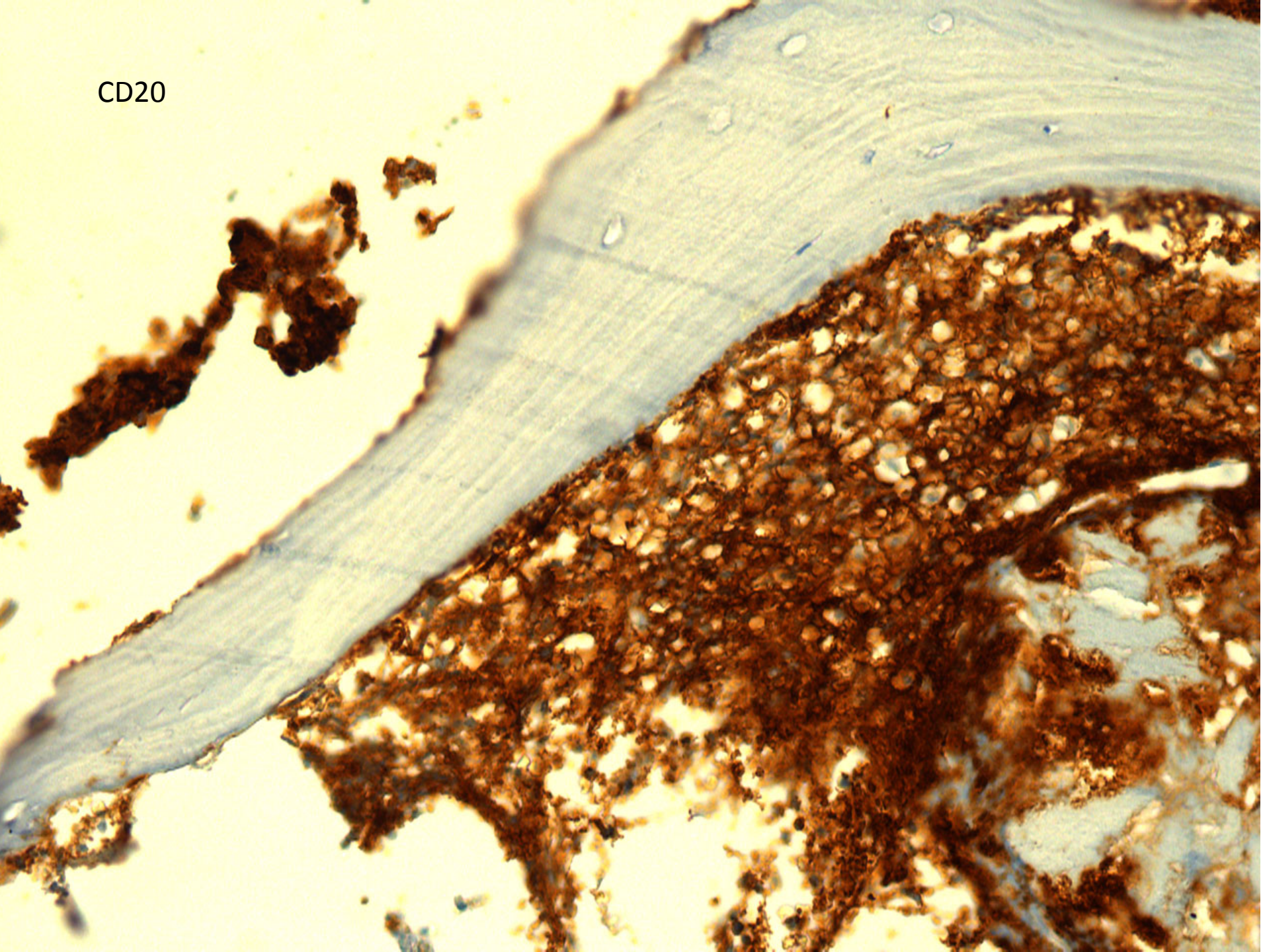




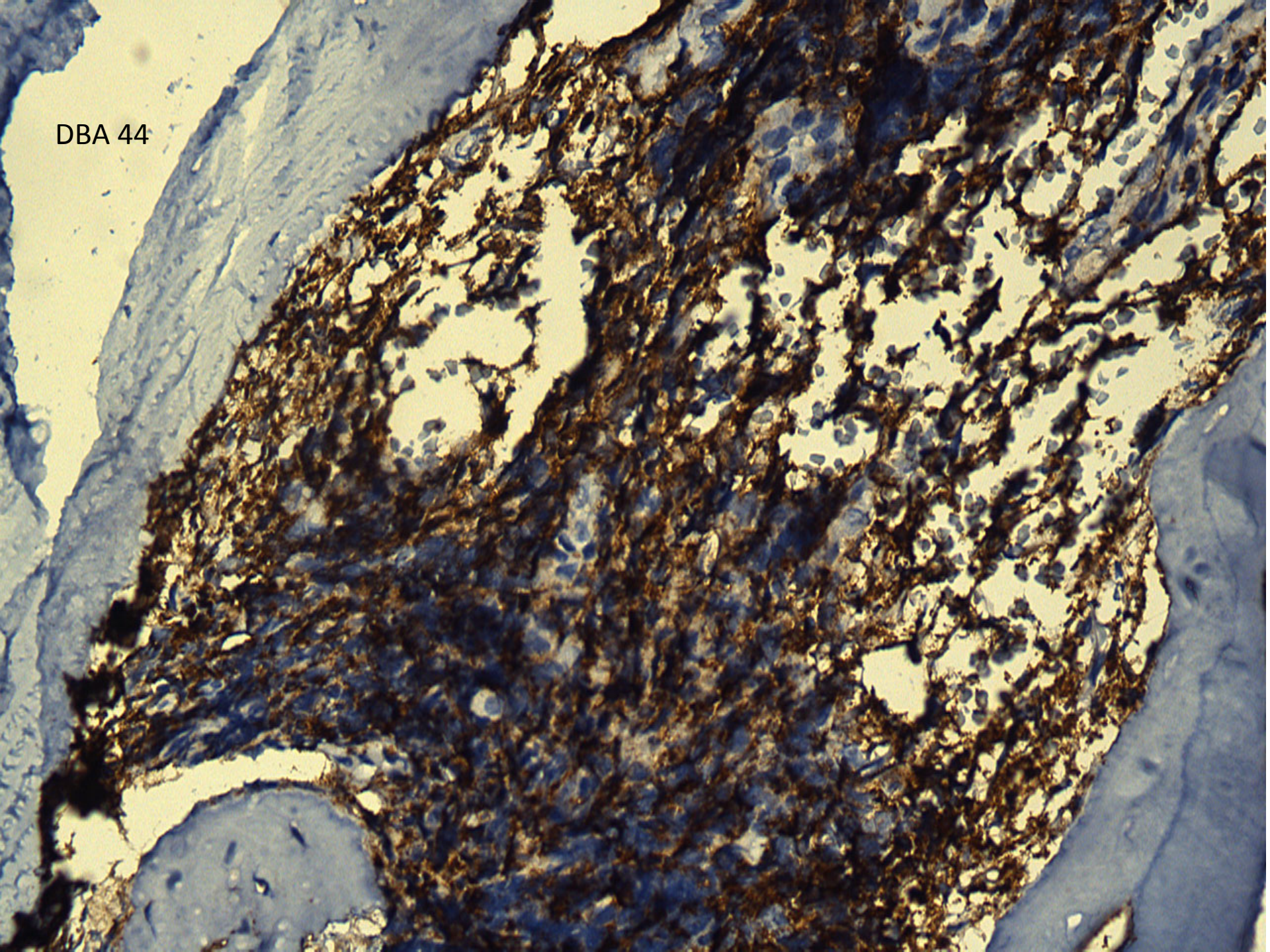
TRICOLEUCEMIA

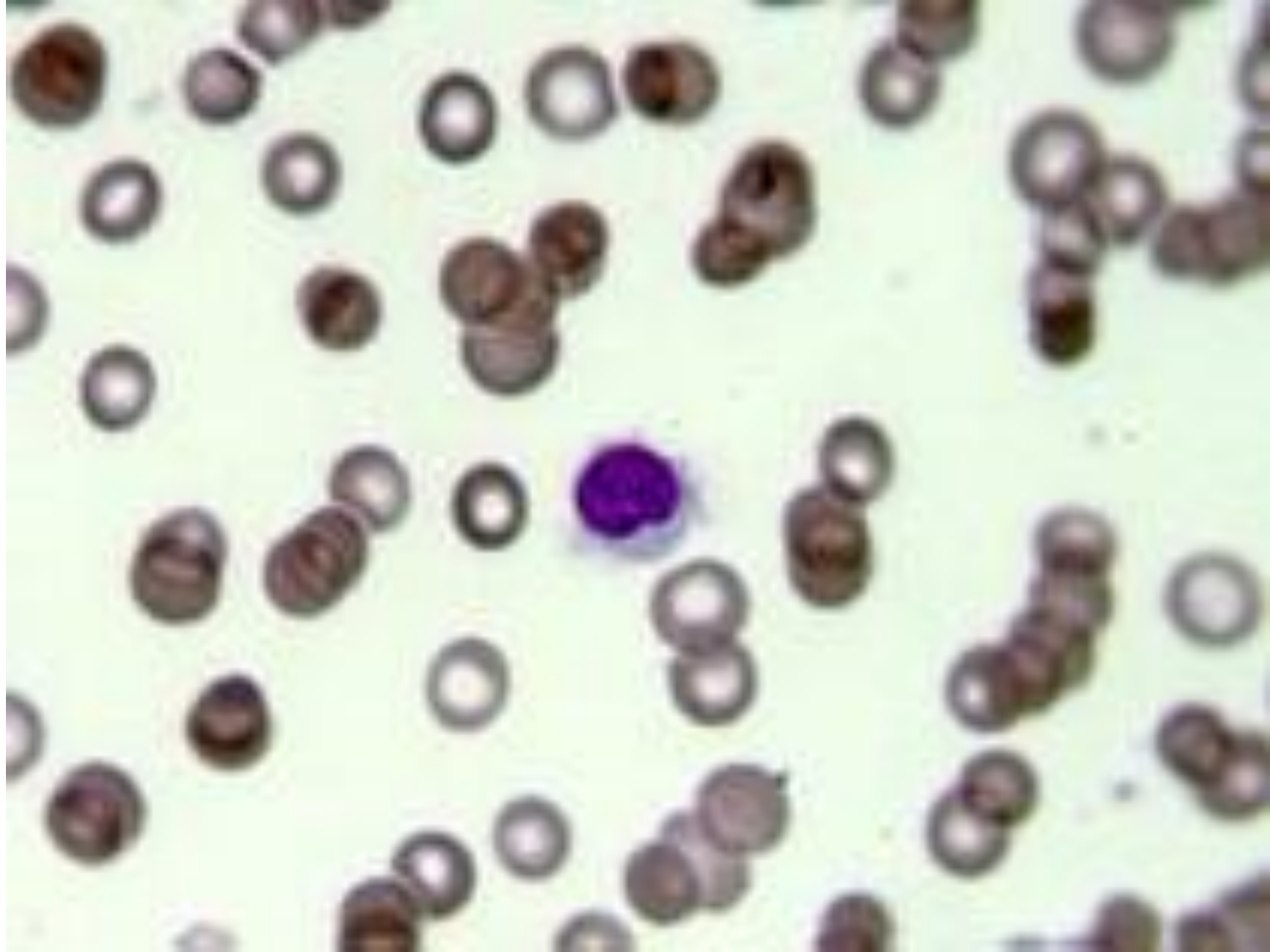


CD20



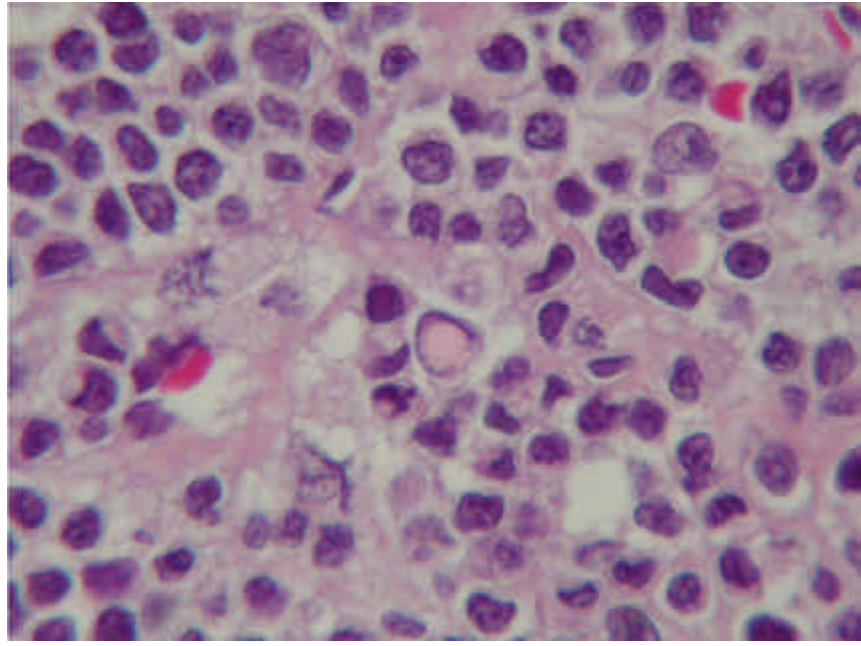
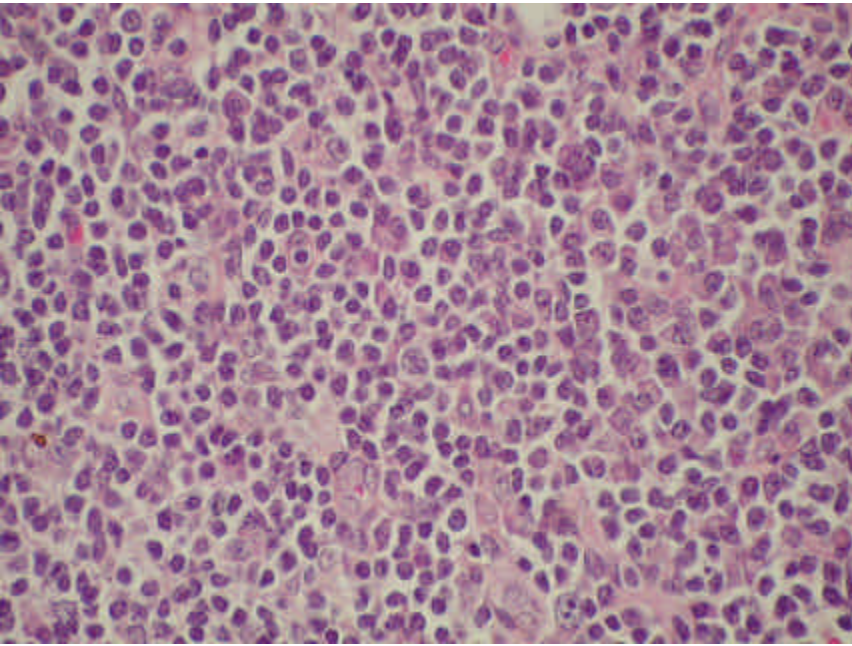
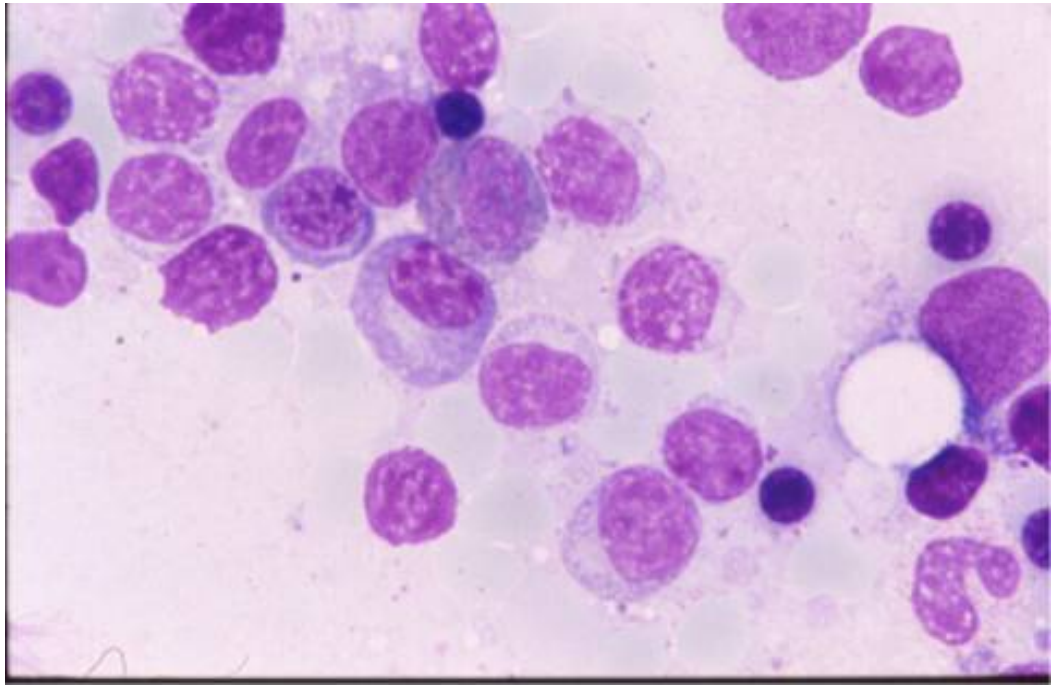
DBA 44





Linfoma linfoplasmacítico

- Neoplasia de linfocitos pequeños, linfocitos plasmocitoides y células plasmáticas, una vez excluidos otros linfomas de células B pequeñas con diferenciación plasmacítica.
- Medula ósea, ganglios, bazo
- Macroglobulinemia de Waldenstrom es la presencia de gammapatía monoclonal IgM en cualquier concentración, asociada a infiltración medular por LLP.

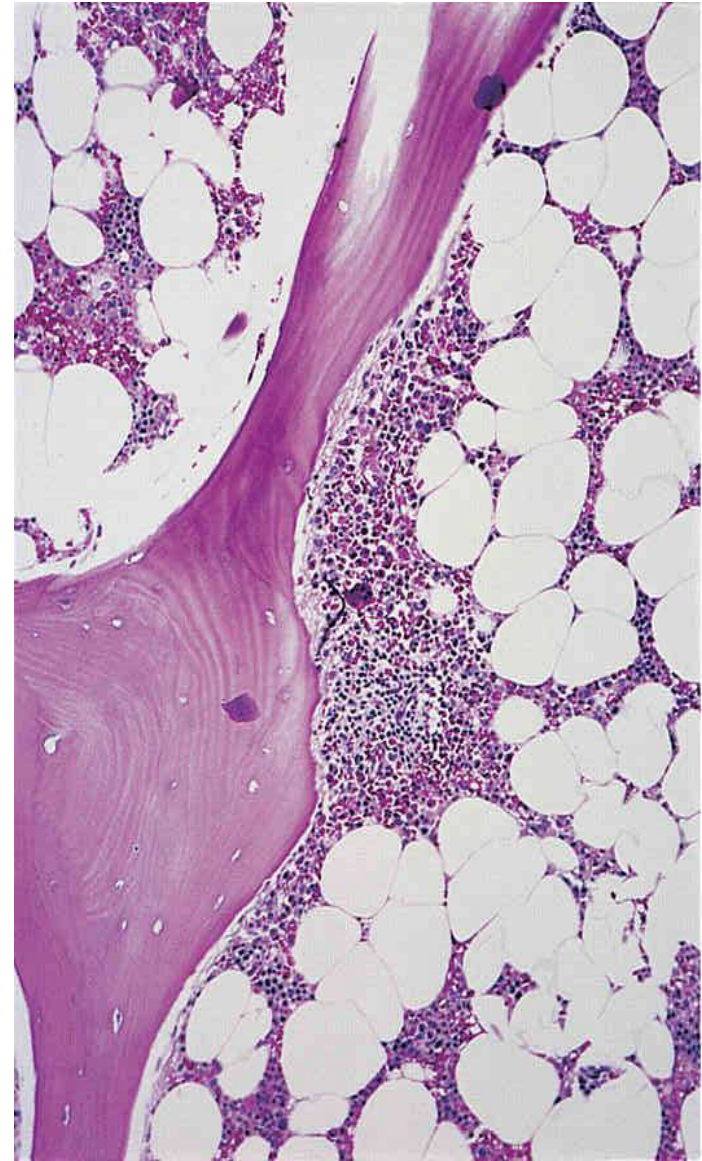
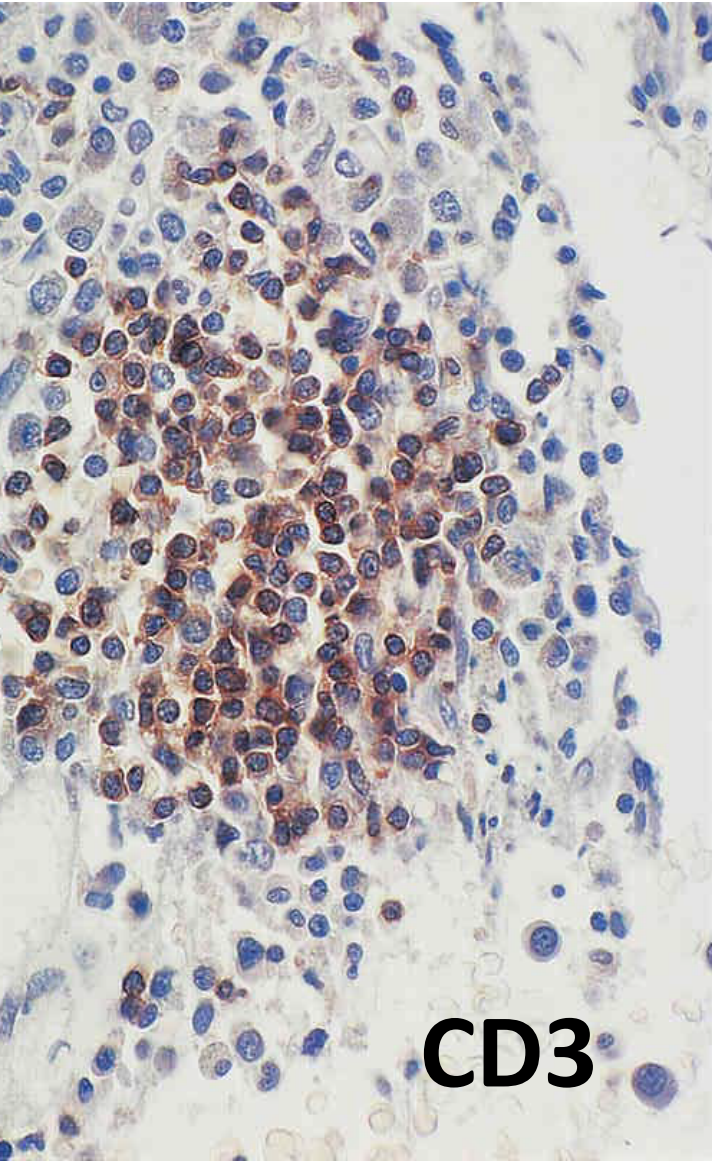


OMS 2008

Because the distinction between LPL and one of these other lymphomas, especially some marginal zone lymphomas is not always clearcut, some cases may need to be diagnosed as a small B-cell lymphomas with plasmacytic differentiation and a differential diagnosis provided.

	CD3	CD5	CD23	CD10	CD20	Bcl-2	Bcl-6	Bcl-1
LLP	-	+	+	-	+(dim)	+	-	-
LLPL	-	-	-/+	-	+	+	-	-
LM	-	+	-	-	+	+	-	+
LF	-	-	-	+	+	+	+	-
LZM	-	-	-	-	+	+	-	-
LCP	-	-	-	-	+	+	-	-

Post-Rituximab



¿Que debemos tener en cuenta en el futuro inmediato?

- Muchos de los linfomas B de bajo grado tienen un rango de grados histológicos y estadios.
- Algunos linfomas B de bajo grado muestran marcadores genéticos que influyen en el pronóstico, independientemente del grado y estadio.
- Muchos de los linfomas de bajo grado muestran conducta biológica particular que parece depender más de elementos clínicos como edad y localización, que de el grado, estadio o hallazgos genéticos.
- Proliferación alarmante de propuestas tipo “of uncertain significance”

**¡Si se trata de linfomas, simplificar es
contraproducente; generalizar es sacrílego!**

Gracias por la atención