

Linfoma de células del manto. La importancia del trabajo en equipo

MANTLE CELL LYMPHOMA.
The importance of teamwork

Narbaitz MI

*Departamento Patología Diagnóstica.
Instituto de Investigaciones Hematológicas Dr. M. Castex.
Academia Nacional de Medicina. Laboratorio de Patología FUNDALEU*

mnarbaitz@gmail.com

Fecha recepción: 17/12/2017
Fecha aprobación: 27/12/2017



YO OPINO

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 3: 296-301
Septiembre - Diciembre 2017

Palabras claves: linfoma de células del manto,
ciclina D1,
SOX 11.

Keywords: mantle cell lymphoma,
cyclin D1,
SOX11.

En la observación científica la opinión está íntimamente ligada al conocimiento. Este aporte es consecuencia no sólo del conocimiento que genera el estudio, sino de las horas de trabajo siempre compartidas con otros patólogos y de las diferencias con los demás a la hora de discutir un caso, que sólo dejan enseñanzas positivas.

En los últimos 30 años dentro de la patología, la patología hematológica ha sido la más revolucionada, llevando a la luz los cambios genéticos y moleculares que encontramos en la mayoría de las entidades. Los aportes son continuos y ellos generan cambios a veces transitorios y otras definitivos; estos cambios la han transformado en una subespecialidad temida

e incierta. La única forma de perder el miedo es con el conocimiento y él nos llevará a las certezas del hoy.

La intención al escribir este aporte es transmitir, como los hacemos todos los que transitamos esta especialidad, todo aquello que nos parece indispensable a la hora de sentarnos en un microscopio a realizar el acto médico del diagnóstico y siempre con la premisa que me acompaña desde mis comienzos en la subespecialidad “lo que hoy es categórico en el diagnóstico no sabemos si mañana lo será, por eso debemos mantener la mente abierta, atenta y permeable a los cambios”.

El linfoma del manto (LM) ha tenido algunas inno-

vaciones en los últimos años que, ya investigadas y aceptadas por los hematopatólogos que marcan el rumbo en la hematopatología, se han incorporado en la última edición de la OMS⁽¹⁾.

Este linfoma es una neoplasia B de células maduras, desafío diagnóstico para el patólogo que nunca debe dejar de tenerlo en su pensamiento a la hora del diagnóstico diferencial, no sólo entre los linfomas de células pequeñas, sino también cuando sospechamos un linfoma de alto grado de agresividad histológica.

Se considera su contrapartida normal la célula B de la zona del manto, pero queda abierto el origen definitivo de la misma y la posibilidad de que deriven de más de un compartimento, ya que algunas definen origen pre centrogerminal y otras post centrogerminal.

Es la variedad morfológica lo que puede llevar a una dificultad diagnóstica.

La evolución en el conocimiento y la comprensión conceptual de este linfoma es un ejemplo de cómo un enfoque multidisciplinario en el estudio de esta neoplasia, incluyendo morfología, fenotipo, genética y biología molecular, puede llevar a una mejor definición de la enfermedad⁽²⁾.

Este linfoma, que se presenta más en hombres que en mujeres (2:1), puede darse en edad media y adultos añosos con una media de 60 años, ocurre entre un 3 a un 10% de todos los linfomas no Hodgkin. Al diagnóstico suele presentarse en estadio avanzado, con compromiso extraganglionar, buen estado funcional y sin síntomas B. Su curso clínico se caracteriza por recaídas frecuentes y evolución clínicamente agresiva, considerada una de las neoplasias linfoides de peor sobrevida a largo tiempo.

El 95% de los casos presentan la alteración molecular característica t(11;14)(q13 q32) que involucra al gen CCND1 (BCL1) que da como resultado la sobreexpresión de proteína nuclear ciclina D1 (CyD1). Históricamente el LM es considerado como agresivo e incurable, pero a partir de las investigaciones realizadas en años recientes se han descrito variantes indolentes que incluyen presentación leucémica sin compromiso ganglionar, y la presentación *in situ*, hoy denominada como neoplasia⁽¹⁾, dejando atrás el término de linfoma. Estas entidades, junto a estadios histológicos tempranos del linfoma del manto clásico, podrían influir en el sustrato patológico, biológico y evolutivo pudiendo el paciente beneficiarse de diferentes enfoques terapéuticos.

La localización más frecuente es el ganglio linfático, pudiendo comprometer a otros órganos como el bazo, frecuentemente el tubo digestivo con presentación multicéntrica en intestino delgado y colon (poliposis linfomatoide múltiple). Con menor frecuencia compromete el anillo de Waldeyer, el pulmón, con baja afectación del sistema nervioso central y curso agresivo.

El compromiso leucémico al diagnóstico puede observarse en el 20 al 70% de los pacientes por exámenes convencionales, siendo la citometría de flujo un método de importancia en el diagnóstico diferencial que implica la linfocitosis marcada entre los cuales se halla la LLC y la leucemia prolinfocítica B^(3,4).

De acuerdo a la presentación microscópica se clasifica en tres variantes, siendo la clásica la más frecuente. Ésta se halla representada por una proliferación de células pequeñas a medianas de núcleo irregular, con cromatina dispersa y nucléolo inconspicuo, que define patrones de crecimiento pseudonodular, difuso, tipo manto y raramente patrón de crecimiento folicular que recuerdan centrocitos. El patrón tipo manto debe distinguirse de la neoplasia del manto *in situ*⁽¹⁾, ya que el primero es considerado un linfoma. La presencia de vasos hialinizados y acúmulos de células epitelioides nos debe alertar para colocar el LM entre los diagnósticos diferenciales.

Las otras dos variantes, blastoide y pleomórfica, van desde células monótonas tipo linfoblastos a grandes que simulan un linfoma difuso de células grandes; se consideran de manera separada debido a la agresividad y la implicancia en la evolución clínica.

La transformación a linfoma difuso de células grandes no ocurre como en otros linfomas de bajo grado, pero sí podemos esperar en la evolución o recaída cambios de patrón de crecimiento, incremento del tamaño nuclear, pleomorfismo, incremento del índice mitótico e índice de proliferación⁽⁵⁾, incluyendo un cambio de variante a blastoide o pleomórfica y asociadas a los mismos cambios en el fenotipo⁽⁶⁾.

En el fenotipo por inmunohistoquímica se agrega al CD20 una fuerte expresión de BCL2, con coexpresión de CD5, CD43 y negatividad para CD23, CD10 y BCL6.

Puede observarse expresión de IRF4-MUM1.

La expresión nuclear de CyD1 se da en más del 95% de los casos transformándolo en el patrón oro a la hora del diagnóstico, considerando que éste puede darse en otras patologías (Ej.: leucemia de células

vellosas y neoplasia de células plasmáticas). Es independiente del fenotipo, y aun en los raros casos en los que falta la expresión de CD5, se halla la expresión de CyD1⁽¹⁾.

La expresión de SOX11 es una herramienta más para el diagnóstico, ésta se expresa en más del 90% de los LM incluyendo los LM CyD1 negativos y los blastoides^(7,8).

Debemos tener en cuenta que existen fenotipos aberrantes, como la ausencia de CD5 o la expresión de CD10 y BCL6⁽⁹⁻¹³⁾.

Rarísimos casos pueden superponerse a fenotipos fuertemente ligados a LLC, tales como la expresión de LEF1, reportado en la variante blastoide o CD200 (por citometría de flujo) en la variante leucémica no ganglionar⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

El **perfil genético** de estos linfomas incluye el rearrreglo de inmunoglobulinas, y es en la mutación de los genes IGV donde se encuentra una diferencia. La mayoría son no mutados y entre un 15 y un 40% de los casos presentan hipermutación somática; estas diferencias inducirían a pensar que el LM se origina en subgrupos específicos^(17,18).

El modelo molecular de desarrollo patogénico implica la intervención de varios mecanismos moleculares que generarían las diferentes variantes y su evolución estaría relacionada con eventos moleculares secundarios, de posible utilidad pronóstica.

La t(11;14)(q13q32) entre el gen IGH y CCND1 es considerado el primer evento genético⁽¹⁾.

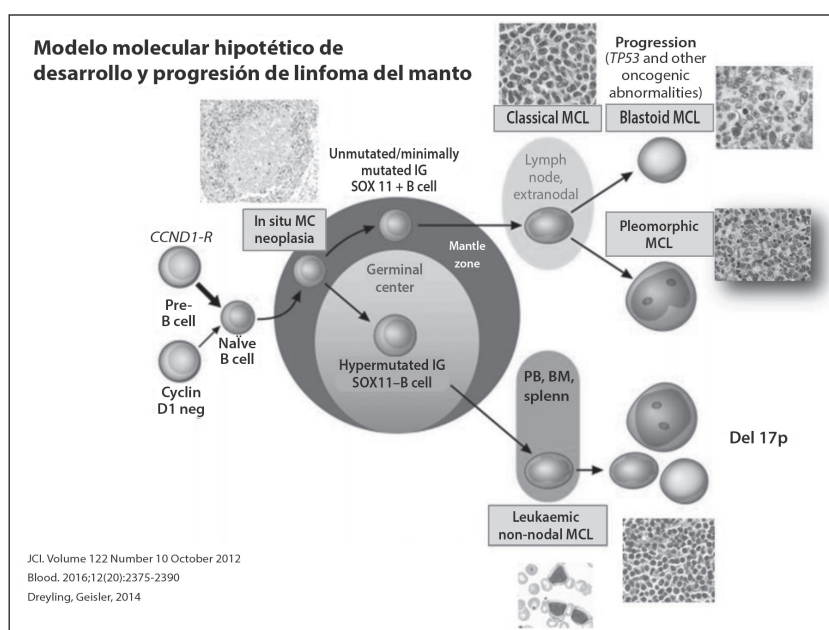
El precursor B llevando el rearrreglo de CCND1 da

origen a una célula B *naïve* que colonizará la zona del manto, instancia que se define como neoplasia *in situ*.

De allí en el LM se describirían dos vías posibles para la progresión hacia un linfoma. La primera y más común progresa generando un linfoma del manto clásico, no hay evidencias de paso por el centro germinal, no sufre la mutación IGV. Éstos son frecuentemente SOX11 positivos, caracterizados por la inestabilidad genética con un alto número de alteraciones cromosómicas secundarias, afectando genes involucrados en vías de señalización vinculadas a la proliferación celular, respuesta al daño del ADN y apoptosis entre otros, quedando expuestos para su transformación a LM variantes blastoide y pleomórfica, pudiendo aparecer alteraciones en 8q24 (gen MYC) confiriéndole peor pronóstico.

Un segundo grupo, menos frecuente, se caracteriza por la falta de expresión de SOX11, y su paso por el centro germinal con la hipermutación somática del gen de cadena pesada de la inmunoglobulina. Este grupo presenta cariotipo simple y estabilidad genética mayor, presentando mayor sobrevida. Compromete sangre, MO y bazo. Cuando se suman eventos genéticos y moleculares adversos, pueden sufrir progresión a mayor agresividad.

Mutaciones a nivel de TP53 son algunas de las características mutacionales que se comparten en ambos subtipos, indicando que podría ser un mecanismo común de progresión de la enfermedad (ver **Figura 1**).



Un grupo pequeño de LM menor al 5% puede no expresar CyD1, ni presentar la translocación, pero conserva el perfil genómico, presentación y evolución indistinguible de los CyD1 positivos. La mitad de estos casos presentan reordenamiento del gen CCND2 (CiclinaD2) y menor número CCND3 (CiclinaD3); la expresión proteica por inmunohistoquímica no se utiliza de rutina por la escasa especificidad. Por el contrario, la técnica de elección es el SOX11 para confirmar el diagnóstico de LM.

La aparición de estos dos subgrupos de linfomas del manto también justifica la presencia de una variante indolente de LM, que fue seguido clínicamente y excluido de los grupos agresivos primariamente descriptos.

A esta consideración se suman otros valores pronósticos tales como la evaluación del índice mitótico y el índice de proliferación celular determinado con la expresión proteica de Ki-67, que es de los mejores predictores de sobrevida descriptos en linfoma del manto, hallazgos que fueron confirmados mediante estudios de perfil de expresión génica, identificándose una firma molecular de proliferación basada en el estudio de 20 genes^(19,20), transformándolo en un método más aplicable, siendo considerado el factor de riesgo biológico mejor establecido en LM para su uso en la práctica clínica [Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A].

Si bien la mayor limitación es la falta de reproducibilidad entre patólogos, se acepta que un nivel de corte mayor al 30% se asocia a pronóstico adverso^(21,22).

Otros factores de pronóstico adverso son la morfología blastoide y pleomórfica, la complejidad cariotípica, la mutación y sobreexpresión de TP53 y el compromiso de sangre periférica en LM nodal.

La **variante leucémica del linfoma del manto** presenta compromiso de sangre periférica, médula ósea y en ocasiones bazo, pero no compromete ganglio linfático. Esta característica obliga a tener en mente ambas entidades al hacer el diagnóstico diferencial con LLC. Se halla constituida por células pequeñas, no presentan expresión de SOX11 y exhiben hipermutación somática de inmunoglobulinas. A diferencia de los otros linfomas del manto, puede faltar la expresión de CD5.

Perfiles de expresión génica sugieren que una disminución de la propiedad de invasión y potencial angiogénico^(23,24) y, si bien presenta estabilidad ge-

nómica, la adquisición de TP53, y otras alteraciones oncogénicas pueden inducir a una evolución agresiva con esplenomegalia, adenopatías, y transformación a tipo blastoide o pleomórfico.

La **neoplasia del manto *in situ*** es una entidad de hallazgo incidental y curso indolente, actualmente reclasificada⁽²⁵⁻²⁷⁾, no pudiendo definir si esta neoplasia precede al linfoma y, por otro lado, no en todos los linfomas del manto se hallan lesiones *in situ*. La expresión proteica de CyD1 se ubica en corona restringida al manto^(25,28).

El fenotipo del mismo es el habitual del manto clásico, con expresión de SOX11 variable, destacándose en este grupo la posibilidad de la falta de expresión para CyD1.

Como conclusión, siempre debemos tener en mente al linfoma del manto.

Si la histología y el fenotipo sugieren un LM, ante la falta de expresión de CyD1, no debemos dejar de lado la sospecha completando los estudios con SOX11, y eventual estudio molecular de ciclina D2 y D3.

En la actualidad y cada día más, el diagnóstico surge del trabajo de un equipo integrado. El primer paso para este tipo de trabajo lo debe dar el hematólogo, que tendrá para nosotros dos funciones pre analíticas fundamentales, la primera es la indicación de la toma de muestra que va de la mano de la información que los laboratorios a integrar deben aportar, y la segunda el aporte de datos clínicos al patólogo, quien deberá analizarlos en el contexto a la hora de efectuar el diagnóstico. Nada más lejos hoy que aquella imagen que pintaba al patólogo como un ser solitario y dueño de la última palabra.

Agradecimientos

A los Dres. María Fernanda Metrebian, Mauro García Montenegro y Cecilia Cabral Lorenzo por estar siempre y compartir las novedades día a día.

A los integrantes del Club de Linfomas de la Sociedad Argentina de Patología, sobre todo a los más jóvenes, que discuten y defienden sus diagnósticos con pasión. La discusión y la duda nos mantienen alertas en esta patología en continuo cambio.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara haber recibido honorarios por parte de Janssen en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Muller-Hermelink H. Mantle cell lymphoma. Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). 2017, 285-290. Lyon.
2. Campo E, Jare P. Mantle cell lymphoma. Jaffe E, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Fend L Hematopathology 2nd Edition. 2017, 397-414. Philadelphia.
3. Orchard J, Garand R, Davis Z et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003;101:4975-4981.
4. Angelopoulou MK, Siakantariz MP, Vassilakopoulos TP et al. The splenic form of mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2002;68:12-21.
5. Vogt N, Klapper W. Variability in morphology and cell proliferation in sequential biopsies of mantle cell lymphoma at diagnosis and relapse: clinical correlation and insights into disease progression. *Histopathology*. 2013;62:334-42.
6. Yin CC, Medeiros LJ, Cromwell CC et al. Sequence analysis proves clonal identity in five patients with typical and blastoid mantle cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2007;20:1-7.
7. Mozes A, Roye C, Hartmann E et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*. 2009;94:1555-82.
8. Nakashima MO, Durkin L, Bodo J et al. Utility and diagnostic pitfalls of SOX11 monoclonal antibodies in mantle cell lymphoma and other lymphoproliferative disorders. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22:720-7.
9. Akhter A, Mahe E, Street L et al. CD10-positive mantle cell lymphoma: biologically distinct entity or an aberrant immunophenotype? Insight, through gene expression profile in a unique case series. *J Clin Pathol*. 2015;68:844-8.
10. Camacho FI, Garcia JF, Cigudosa JC et al. Aberrant Bcl6 protein expression in mantle cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1051-6.
11. Gao J, Peterson L, Nelson B et al. Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:699-706.
12. Morice WG, Hodnefield JM, Kurtin PJ et al. An unusual case of leukemic mantle cell lymphoma with a blastoid component showing loss of CD5 and aberrant expression of CD10. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:122-7.
13. Zanetto U, Dong H, Huang Y, Zhang K, Narbaitz M, Sapia S, Bacon CM. Mantle cell lymphoma with aberrant expression of CD10. *Histopathology*. 2008 Jul;53(1):20-9.
14. Challagundla P, Medeiros LJ, Kanagal-hamanna R et al. Differential expression of CD200 in B-cell neoplasms by flow cytometry can assist in diagnosis, subclassification, and bone marrow staging. *Am J Clin Pathol*. 2014;142:837-44.
15. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G et al. Mantle cell lymphoma-a spectrum from indolent to aggressive disease. *Virchows Arch*. 2015;468:245- 57.
16. Menter T, Dirnhofer S, Tzankov A. LEF1: a highly specific marker for the diagnosis of chronic lymphocytic B cell leukaemia/small lymphocytic B cell lymphoma. *J Clin Pathol*. 2015;68:473-8.
17. Camacho FI, Algara P, Rodriguez A et al. Molecular heterogeneity in MCL defined by the use of specific VH genes and the frequency of somatic mutations. *Blood*. 2003;101:4042-6.
18. Orchard J, Garand R, Davis Z et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003;101:4975-81.
19. Rosenwald A et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2003; 3: 185-197.
20. Scott D et al. for the Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. New Molecular Assay for the Proliferation Signature in Mantle Cell Lymphoma Applicable to Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Biopsies. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 1668-1677.

21. Determann O, Hoster E, Ott G et al. Ki-67 predicts outcome in advanced stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2008;111:2385-7.
22. Dreyling M, Ferrero S, Vogt N et al. New paradigms in mantle cell lymphoma: is it time to risk-stratify treatment based on the proliferative signature? *Clin Cancer Res*. 2014;20:5194-206.
23. Del Giudice I, Messina M, Chiaretti S et al. Behind the scenes of non-nodal MCL: downmodulation of genes involved in actin cytoskeleton organization, cell projection, cell adhesion, tumour invasion, TP53 pathway and mutated status of immunoglobulin heavy chain genes. *Br J Haematol*. 2012;156:601-11.
24. Palomero J, Vegliante MC, Rodriguez ML et al. SOX11 promotes tumor angiogenesis through transcriptional regulation of PDGFA in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014;124:2235-47.
25. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica*. 2012;97:270-8.
26. Karube K, Scarfo L, Campo E et al. Monoclonal B cell lymphocytosis and “in situ” lymphoma. *Semin Cancer Bio*. 2014;1. 24:3-14.
27. Richard P, Vassallo J, Valmary S et al. “In situ-like” mantle cell lymphoma: a report of two cases. *J Clin Pathol*. 2006;59:995-6.
28. Nodit L, Bahler DW, Jacobs SA et al. Indolent mantle cell lymphoma with nodal involvement and mutated immunoglobulin heavy chain genes. *Hum Pathol*. 2003;34:1030-4.