

***Linfoma de células del manto:
Navegando por sus variantes morfológicas***

Dr. Ricardo Molina Urra

Anatomopatólogo

Hospital Dr. Eduardo Schütz Schroeder, Puerto Montt

Instituto de Patología Austral, Puerto Montt

Clínica Alemana, Santiago

Abril 2025



- Introducción
- Navegando por la morfología e inmunohistoquímica del LCM

Introducción

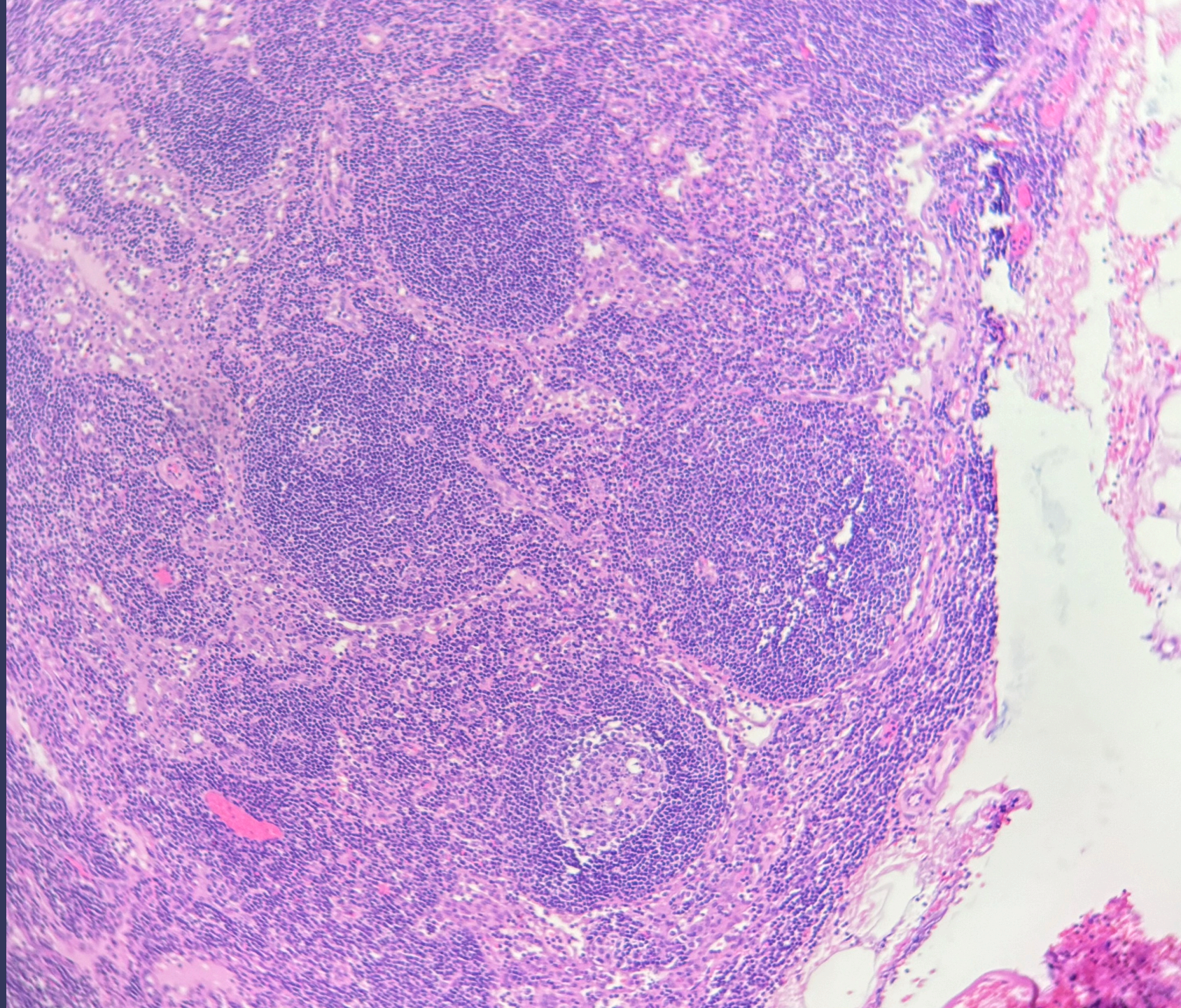
- Linfoma de células B maduras originadas de la zona de células del manto

Introducción

- Qué es el manto desde el punto de vista morfológico?

Introducción

- Zona de células del manto
 - Células B remanentes del foliculo primario, desplazadas a la periferia, secundario a la aparición del centro germinal
 - Células B Naive / vírgenes / no expuestas
 - Células B de memoria (cuando no hay zona marginal desarrollada)
 - IHQ:
 - IgM
 - IgD
 - CD21
 - CD23
 - **Subgrupo de células B con coexpresión de CD5**



Introducción

- Localizaciones usuales:
 - Ganglios linfáticos
 - Anillo de Waldeyer
 - Tracto gastrointestinal
 - Bazo
 - Médula ósea
 - Múltiples otros sitios anatómicos han sido descritos

Introducción

- Cuadro clínico
 - Poliadenopatías periféricas.
 - Esplenomegalia y la afectación de la médula ósea, frecuente.
 - Afectación del tracto gastrointestinal puede estar asociada con diarrea, pérdida de peso o sangrado.
 - Menos frecuente, formas histológicas agresivas de LCM presentan un cuadro clínico que se asemeja a la leucemia linfoblástica aguda o un linfoma agresivo con citopenias profundas y/o con compresión de órganos.
 - El MCL rara vez puede presentarse como una enfermedad localizada (estadio I/II) que afecta sitios extraganglionares, imitando el linfoma de la zona marginal extranodal.

Introducción

- Cuadro clínico
 - Pacientes con esplenomegalia y linfocitosis periférica sin enfermedad ganglionar ni citopenias, denominado LCM leucémico no ganglionar (LCMnn). Estos casos suelen seguir un curso clínico más indolente.
- Epidemiología
 - 3-10% de los linfomas de células B
 - Sexta - séptima década de la vida (68-69 años)
 - Relación H:M (3-4:1)

Biología molecular (Ciclina D1)

- El t(11;14)(q13;q32) evento oncogénico primario en el desarrollo del MCL
- Prácticamente presente en todos los casos
- Yuxtaposición del gen CCND1 en 11q13 con la región reguladora de IGH en 14q32 → sobreexpresión constitutiva de ciclina D1.
- Ocurre en la etapa pro/pre-B de diferenciación durante el proceso de recombinación V(D)J y está mediada por enzimas del gen activador de recombinación (RAG)
- Niveles de ciclina D1 podrían aumentar aún más mediante reordenamientos secundarios en la etapa 3' del gen o mutaciones puntuales en la región 3' no traducida que crean ARNm de ciclina D1 truncados estables.
- Ciclina D1 → desregular la transición del ciclo celular G1/S y promover la transformación maligna de las células B.
- Ciclina D1 está involucrada en procesos celulares adicionales
 - Regulación transcripcional al interactuar con factores de transcripción
 - Remodeladores de la cromatina
 - Enzimas modificadoras de histonas
 - Respuesta al daño y regulación de la apoptosis

Biología molecular (Ciclina D1)

- Un pequeño "subset" de LCM muestra un reordenamiento del CCND1 con los genes de las cadenas ligeras de IGK o IGL → translocaciones variantes
 - t(2;11)(p11;q13)
 - t(11;22)(q13;q11.2)
- Desregulación similar de la ciclina D1

Biología molecular (SOX11)

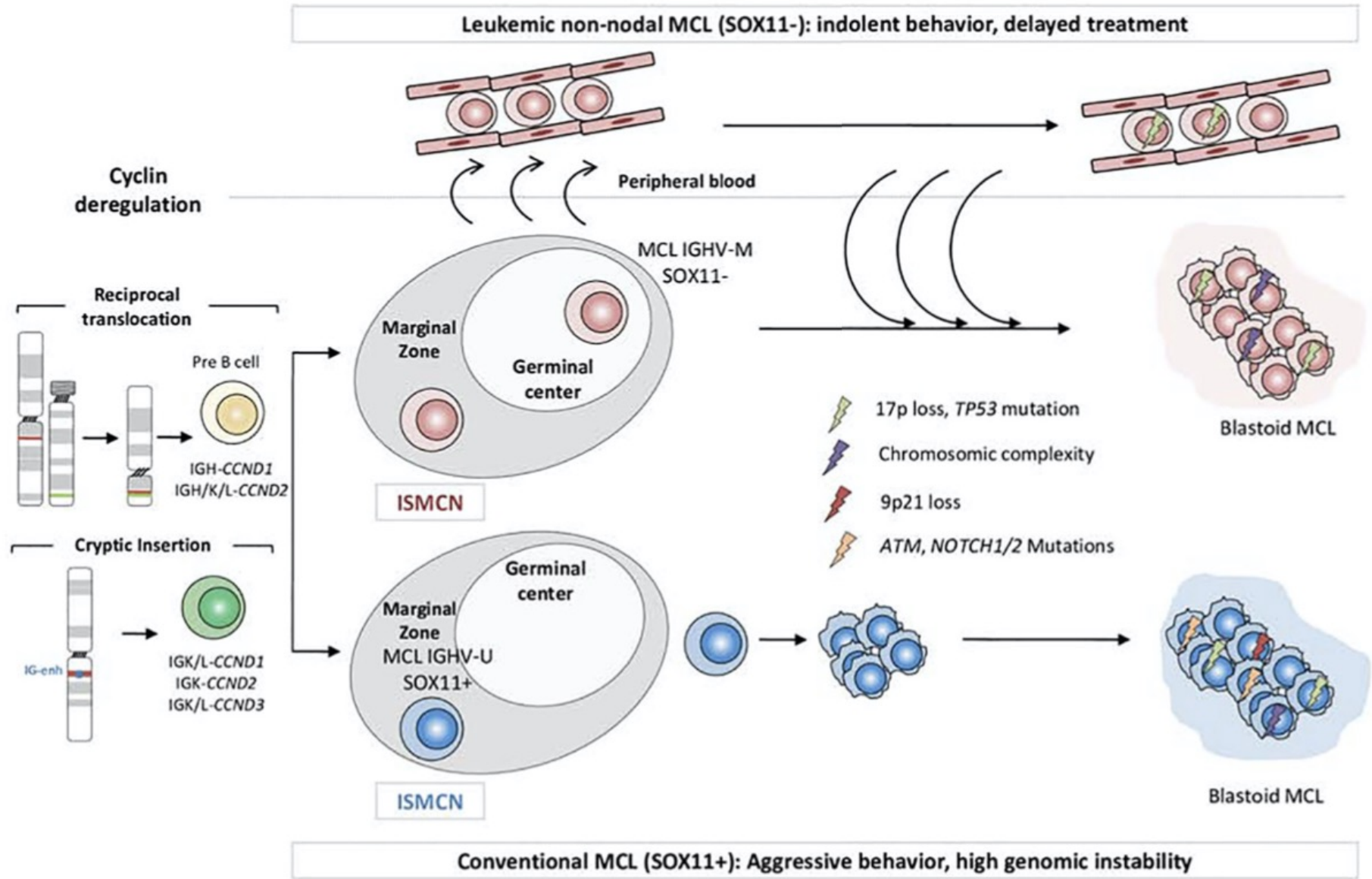
- SOX11 → factor de transcripción con papel oncogénico importante en la patogénesis del LCM.
 - Impacto en la diferenciación de las células
 - Interacciones del microambiente tumoral
 - Control del ciclo celular y la apoptosis
- SOX11 no se expresa en células linfoides normales ni en otros linfomas de células B maduras con excepción del 25-50% de los linfomas de Burkitt y también en linfoma linfoblástico
- Se expresa consistentemente en LCM (incluido el MCL con ciclina D1-)
- SOX11 → activación constitutiva de PAX5 (regulador maestro del desarrollo de las células B) → bloquea la diferenciación de las células B terminales y promueve el crecimiento tumoral
- SOX11 → actúa negativamente sobre BCL6 (bloquear la expresión de BCL6 impidiendo la entrada de células LCM al centro germinal)
- SOX11 → hiperactivación de pBTK y otras moléculas de la vía de señalización BCR que impulsan el desarrollo tumoral
- SOX11 → regula las interacciones de las células linfomatosas con el microambiente induciendo la angiogénesis a través de PDGFA23 y promoviendo la migración, adhesión y proliferación celular de las células tumorales mediante la regulación positiva de CXCR4 y FAK

Biología molecular (vías patogénicas)

- Translocación inicial t(11;14)(q13;q32) → dos vías patogénicas distintas → tumores con comportamiento biológico diferente.
 - Subtipo más común (manto convencional / cLCM) → célula que no ingresa al centro germinal folicular → ninguna o una cantidad limitada de mutaciones somáticas del IGHV (tipo celular: célula B naive)
 - Segundo subtipo (manto leucémico no ganglionar / nnLCM) → célula que ha pasado por el GC adquiriendo mutaciones somáticas del IGHV (tipo celular: células B "experimentada" de tipo célula B de memoria)

Biología molecular (vías patogénicas)

- Aunque cLCM y nnLCM comparten perfiles de expresión genética global similares, difieren en algunas características genéticas y moleculares.
 - cLCM sobreexpresan SOX11, son genéticamente inestables y tienden a acumular muchas alteraciones cromosómicas → linfadenopatía generalizada en el momento del diagnóstico y siguen un curso clínico agresivo
 - nnLCM (SOX11 negativo) → enfermedad inicial indolente que puede permanecer estable durante largos períodos de tiempo. Presentan afectación leucémica con linfadenopatía mínima y posteriormente pueden desarrollar esplenomegalia.
 - Aunque los nnLCM inicialmente albergan pocas o ninguna alteración cromosómica además de la t(11 ;14), pueden adquirir en el tiempo mutación TP53, pérdida de 17p y una mayor inestabilidad del genoma que confieren un pronóstico sombrío.



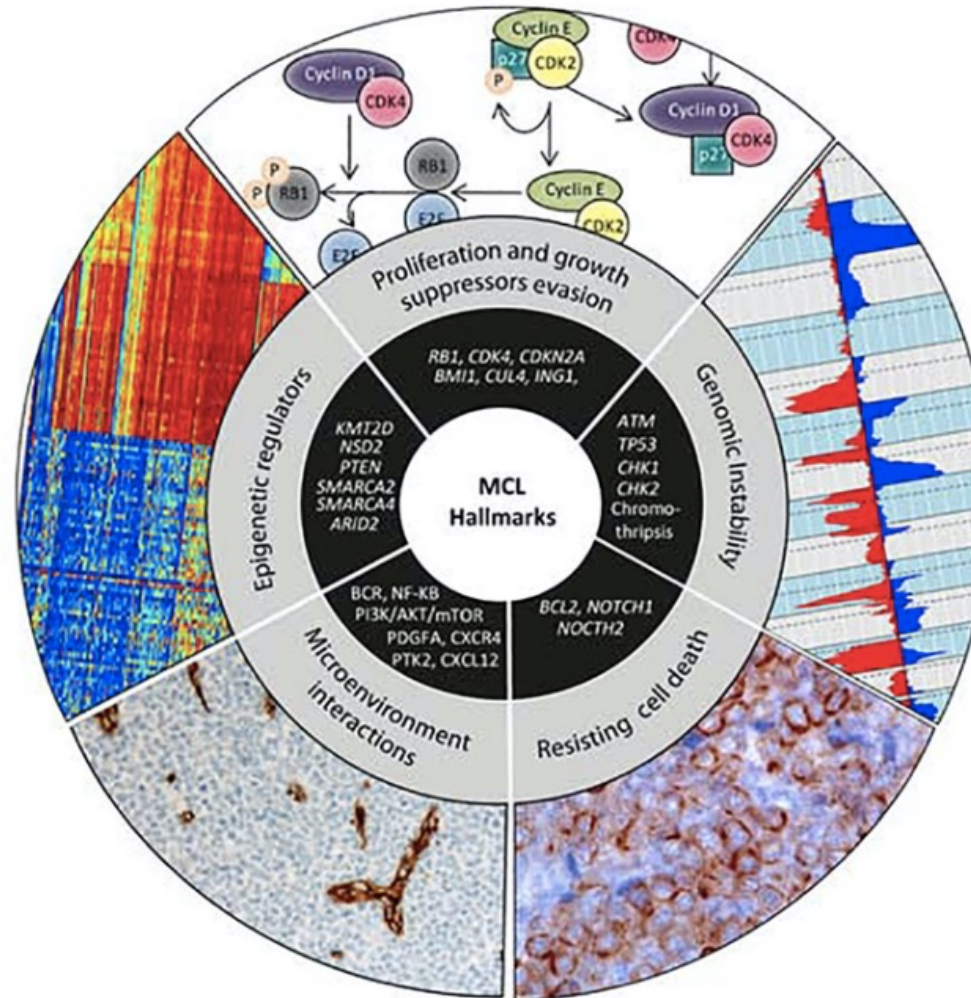


Figure 2. MCL hallmarks.

The conceptual framework encompasses many different cellular functions that transform normal cells into malignant cancer cells. All the related pathways involved in MCL pathogenesis may be globally grouped into five main hallmarks.

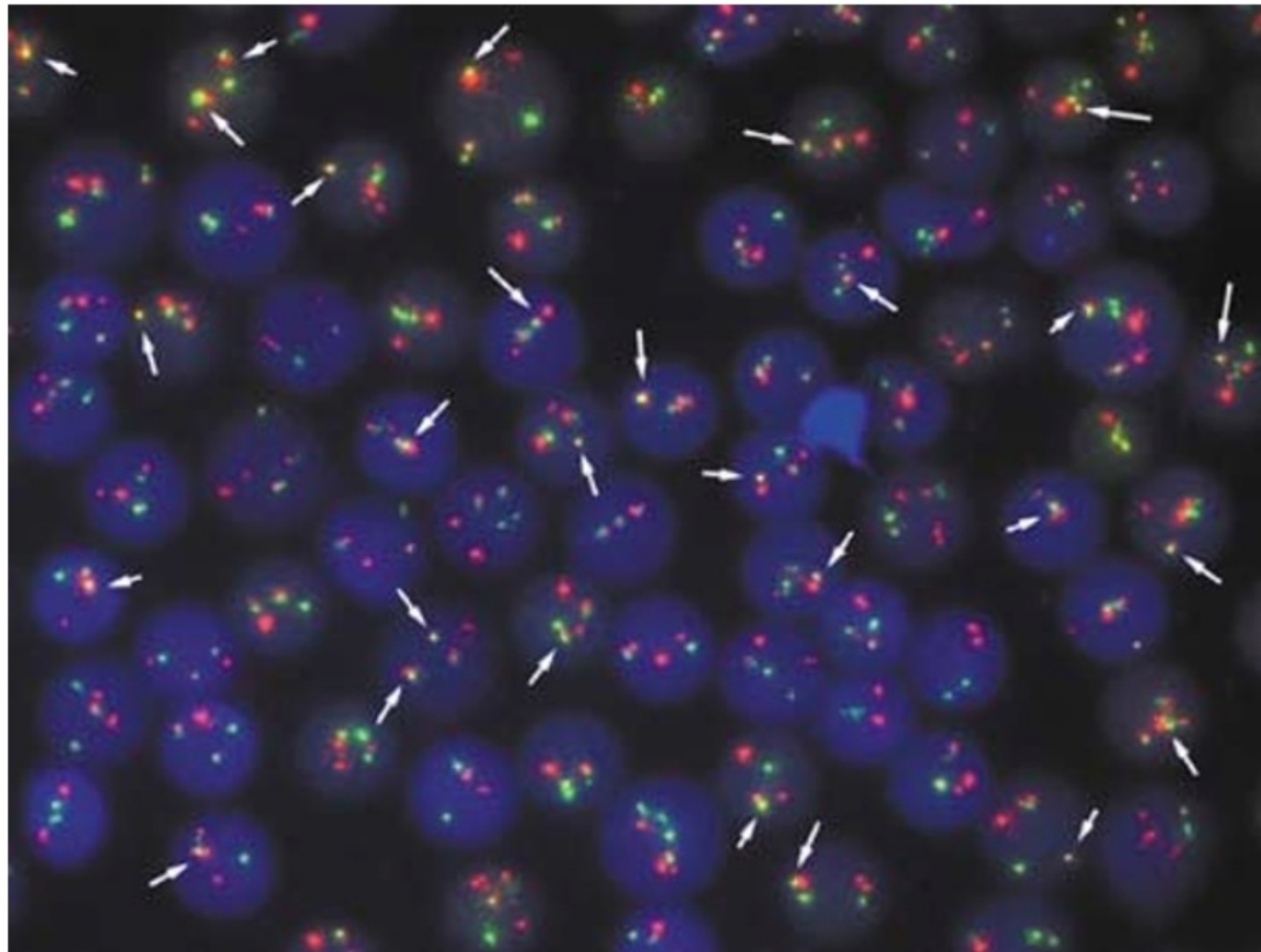
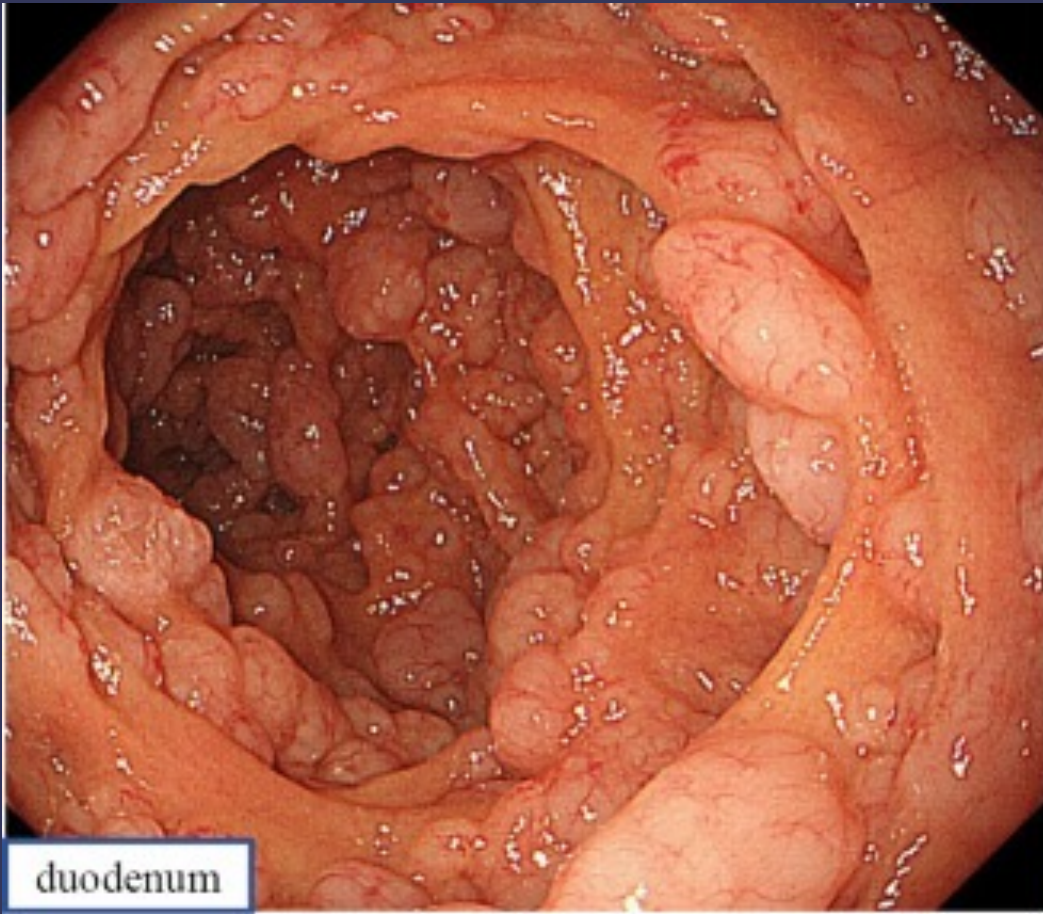


Figure 1 Cyclin D1/IgH single- and double-fusion-positive cells in peripheral blood sample showing mantle cell lymphoma involvement (FISH, $\times 630$).

Morfología e inmunohistoquímica

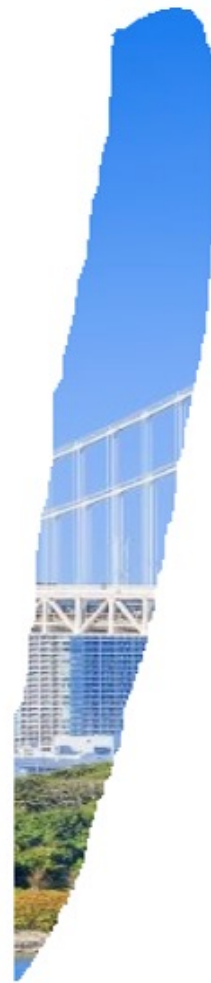
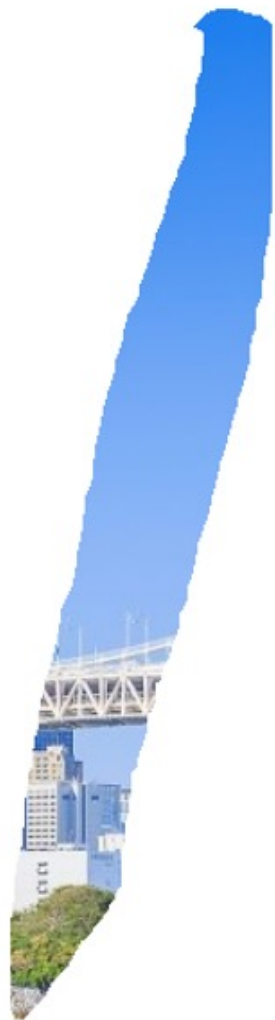
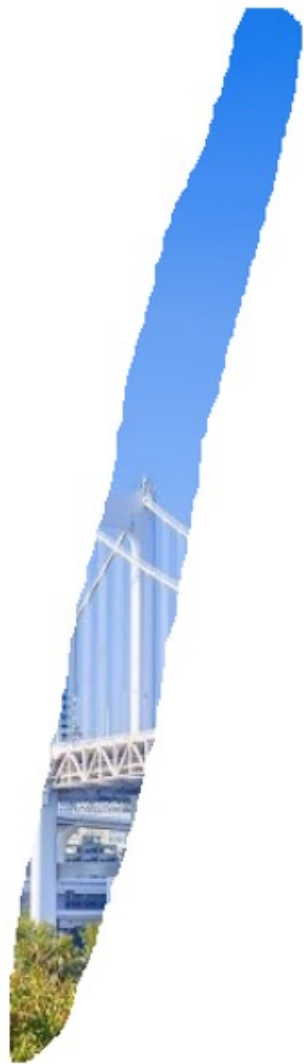



duodenum



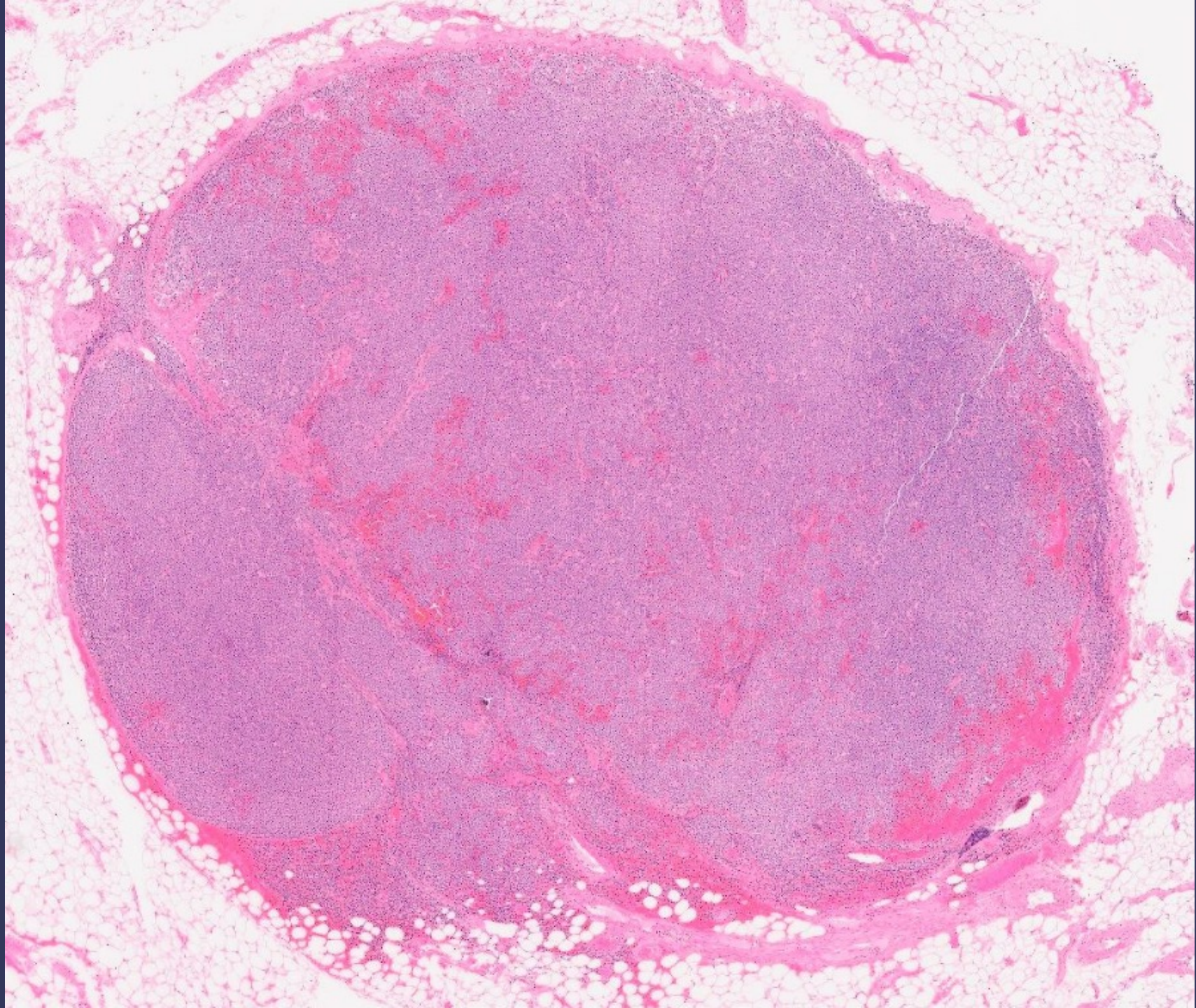
ascending colon

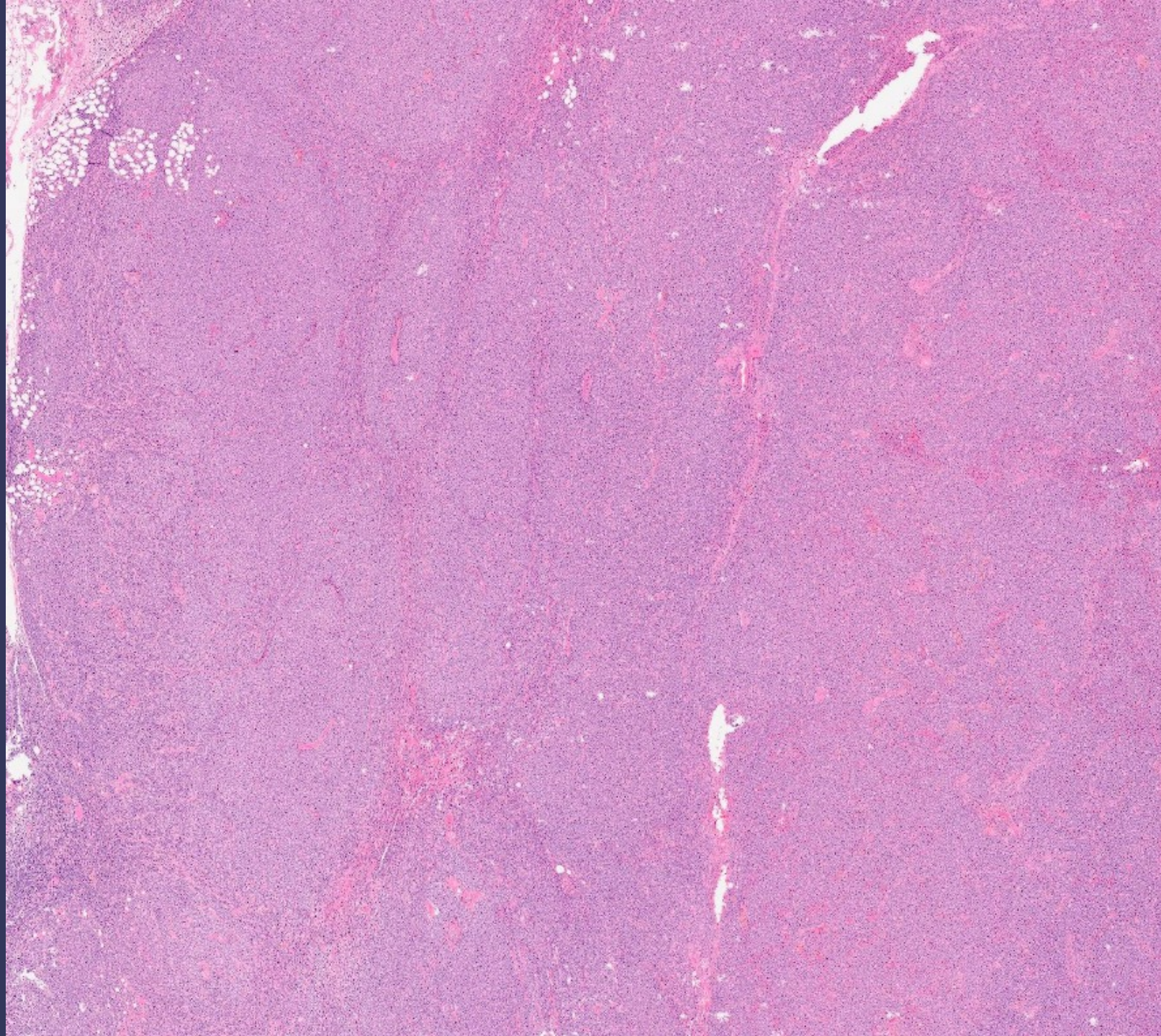
Morfología e inmunohistoquímica

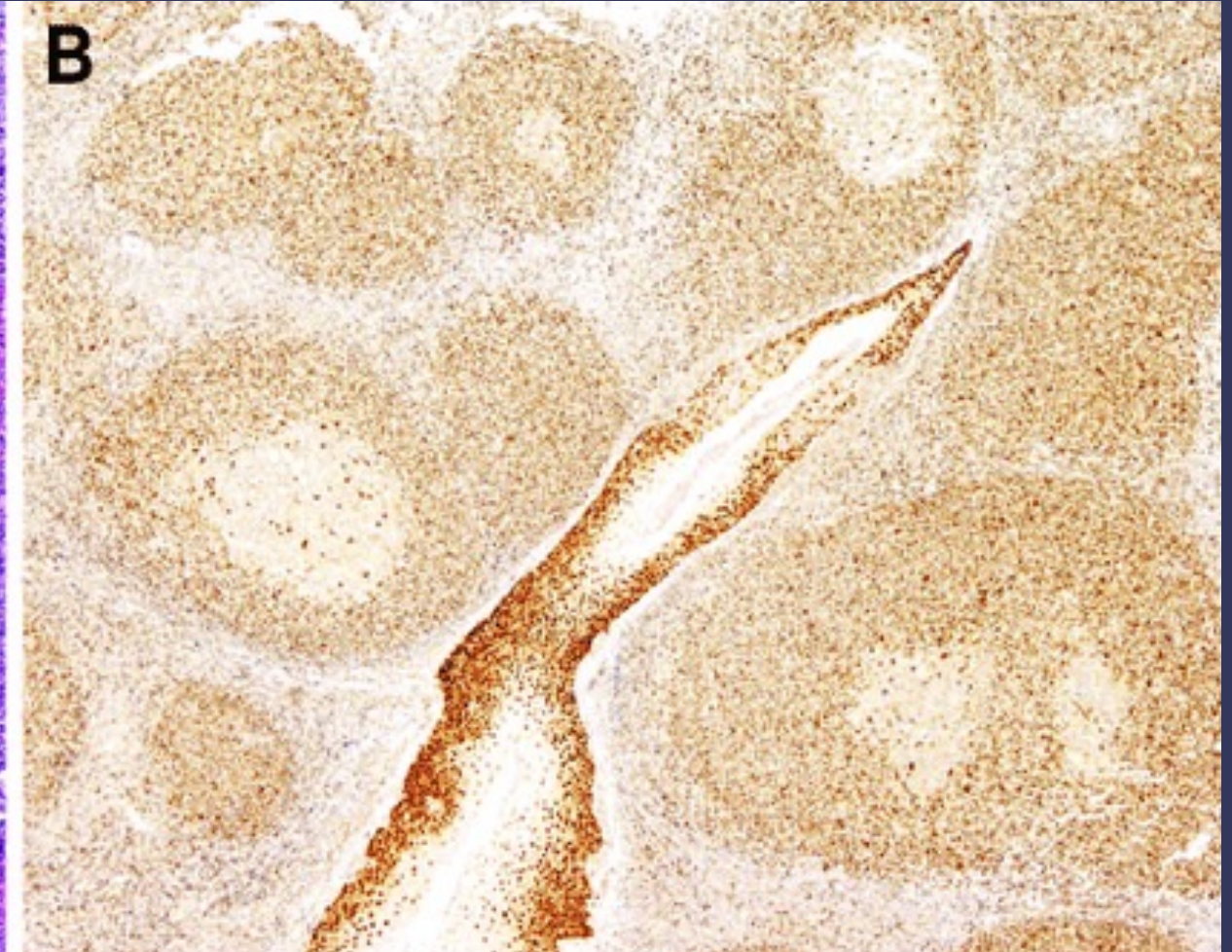
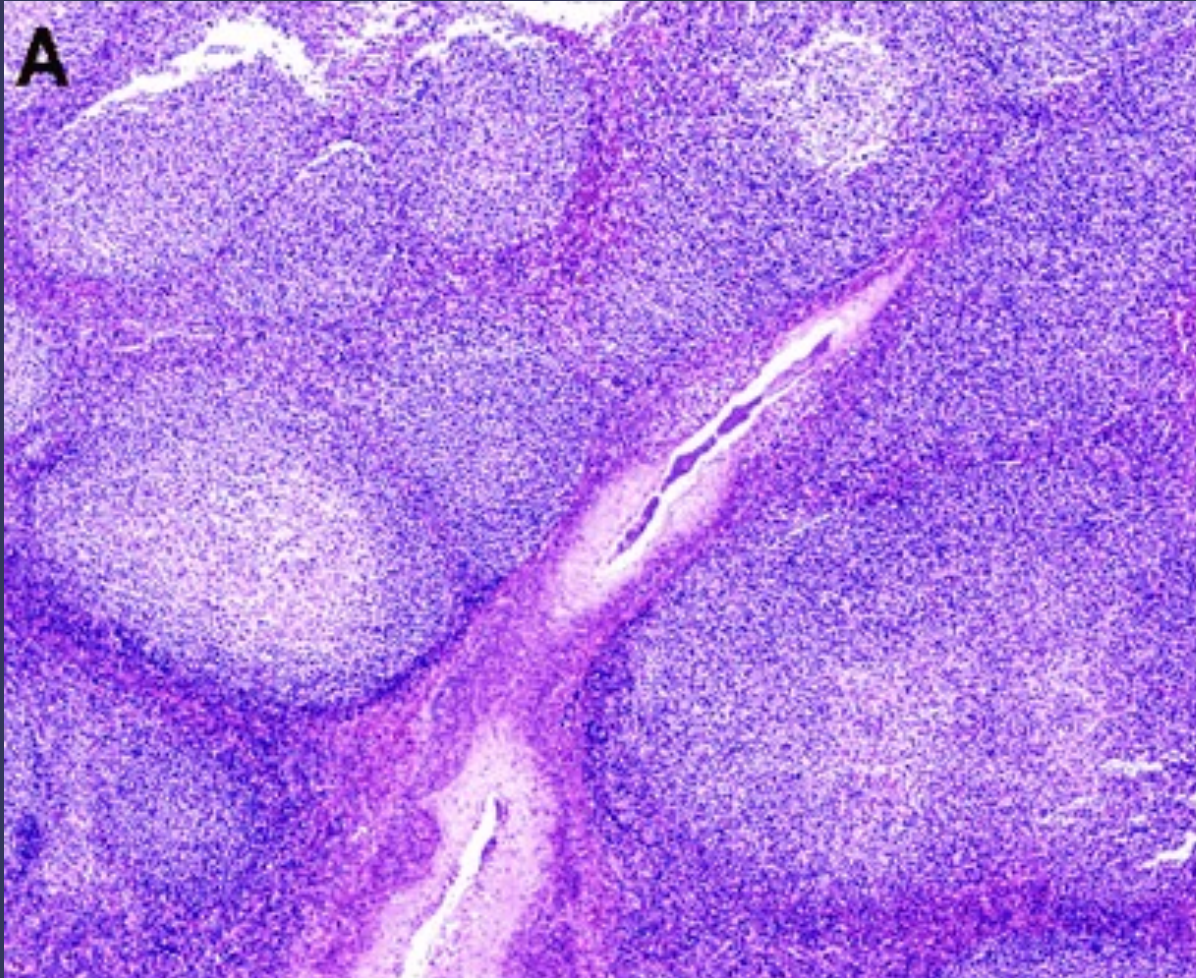


A photograph of the Statue of Liberty replica on Odaiba, Tokyo. The statue is green and stands on a white pedestal in the foreground. In the background, the Rainbow Bridge spans across the water, and the Tokyo skyline is visible under a clear blue sky. People are seen walking on a path in the foreground.

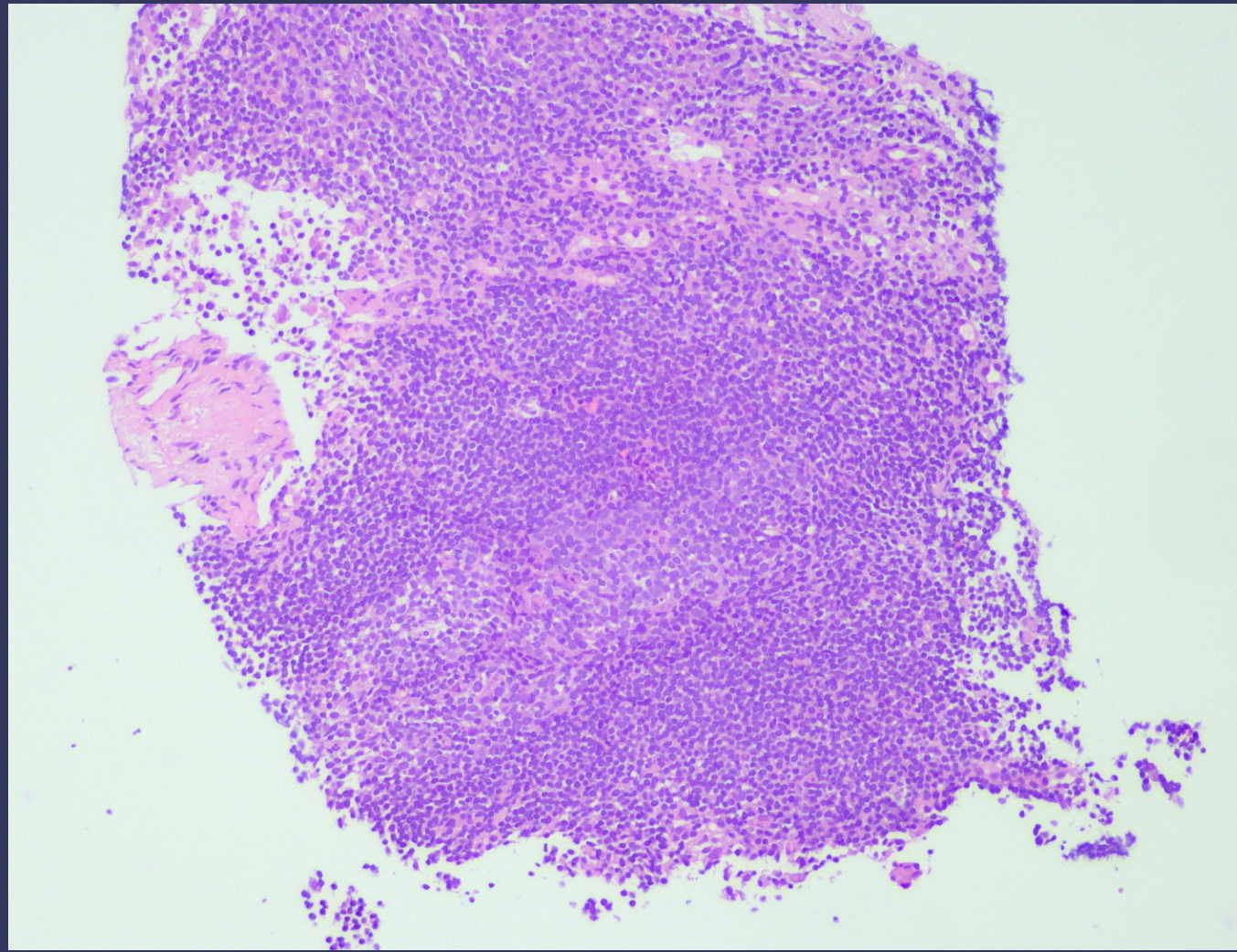
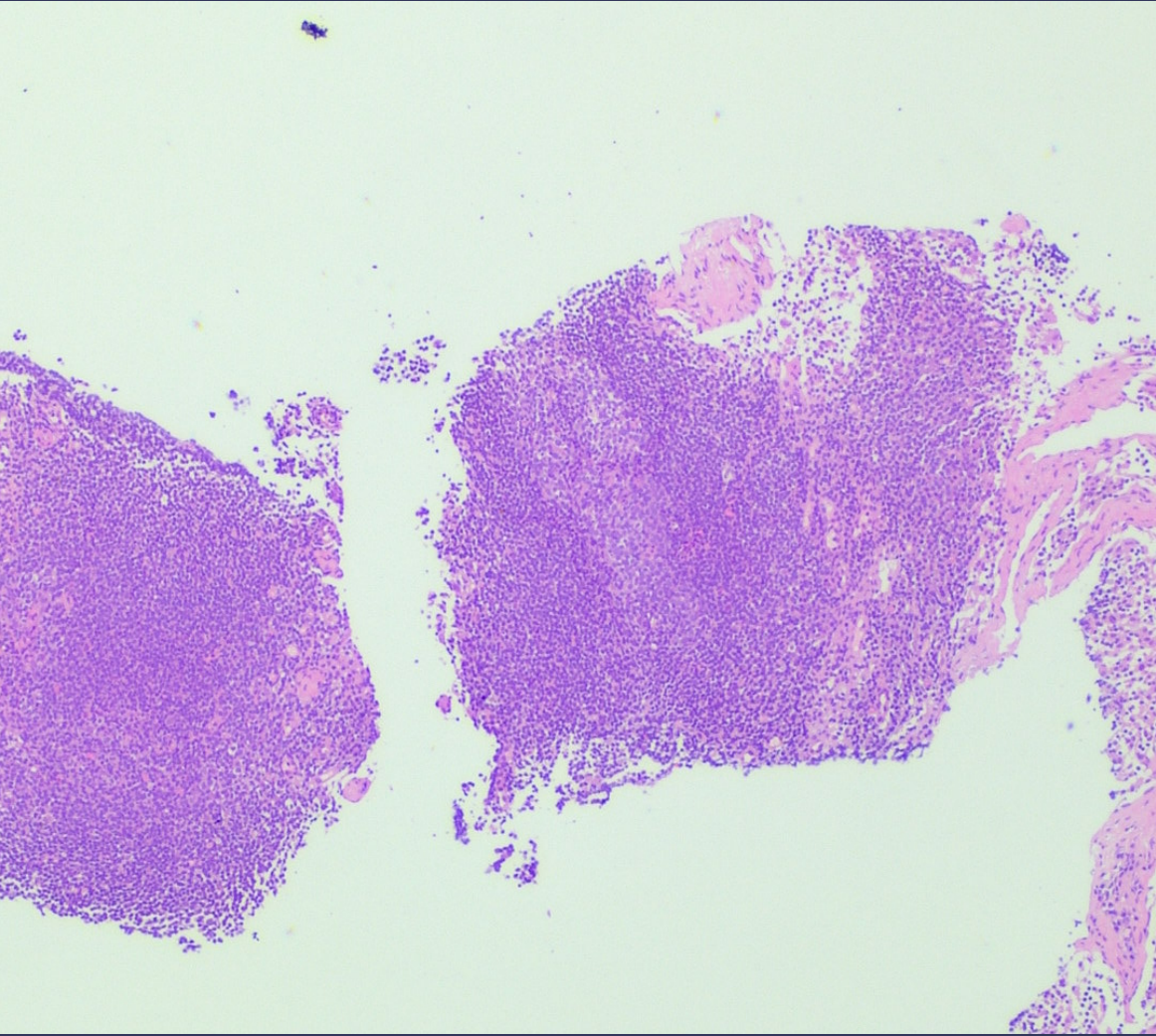
Odaiba - Tokyo





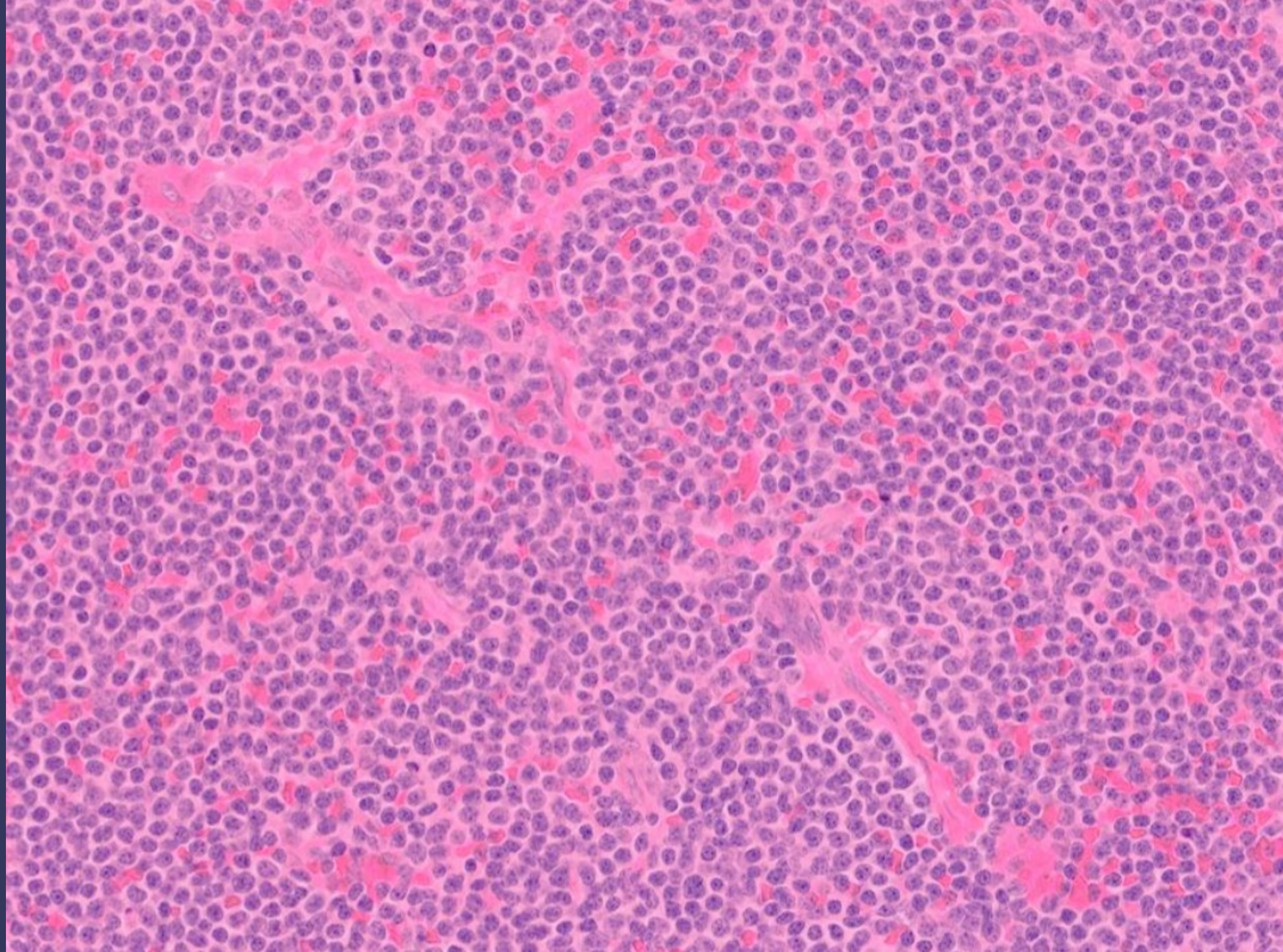


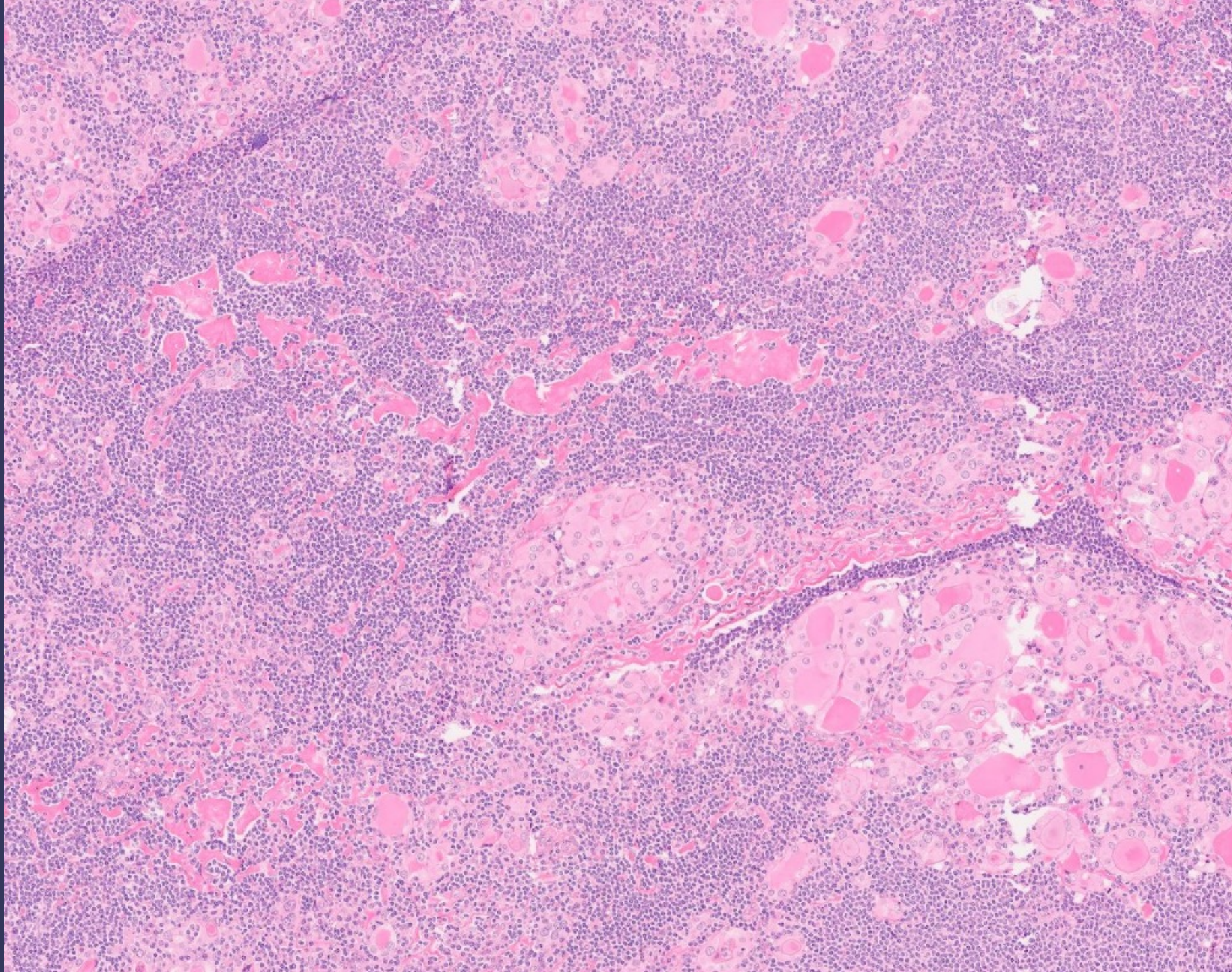
Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, Pittaluga S, Royo C, Song JY, Sargent RL, Espinet B, Climent F, Jacobs SA, Delabie J, Naresh KN, Bagg A, Brousset P, Warnke RA, Serrano S, Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, Campo E. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):270-8. doi: 10.3324/haematol.2011.052621. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22058203; PMCID: PMC3269489.

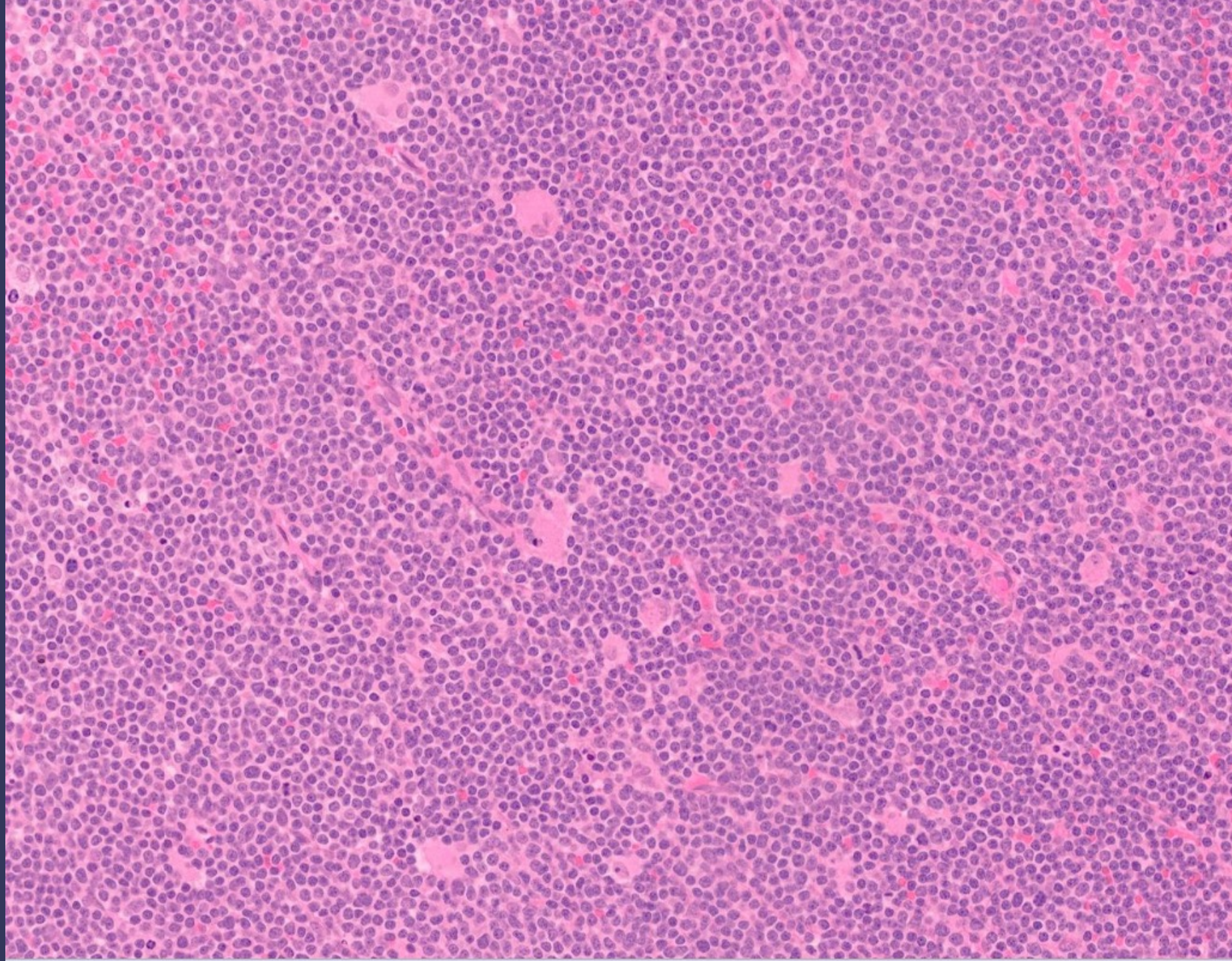


Morfología e inmunohistoquímica

- Características morfológicas orientadoras

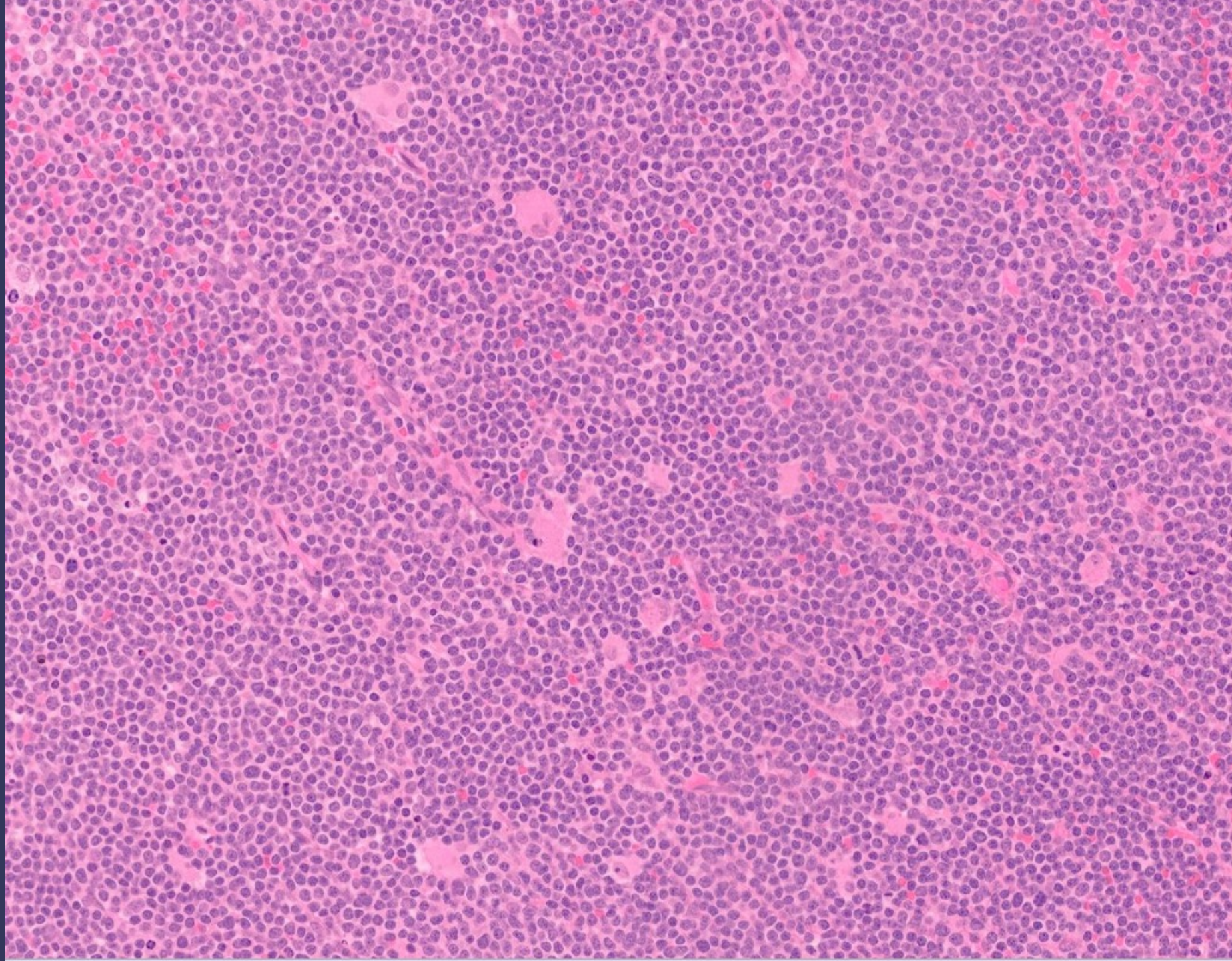


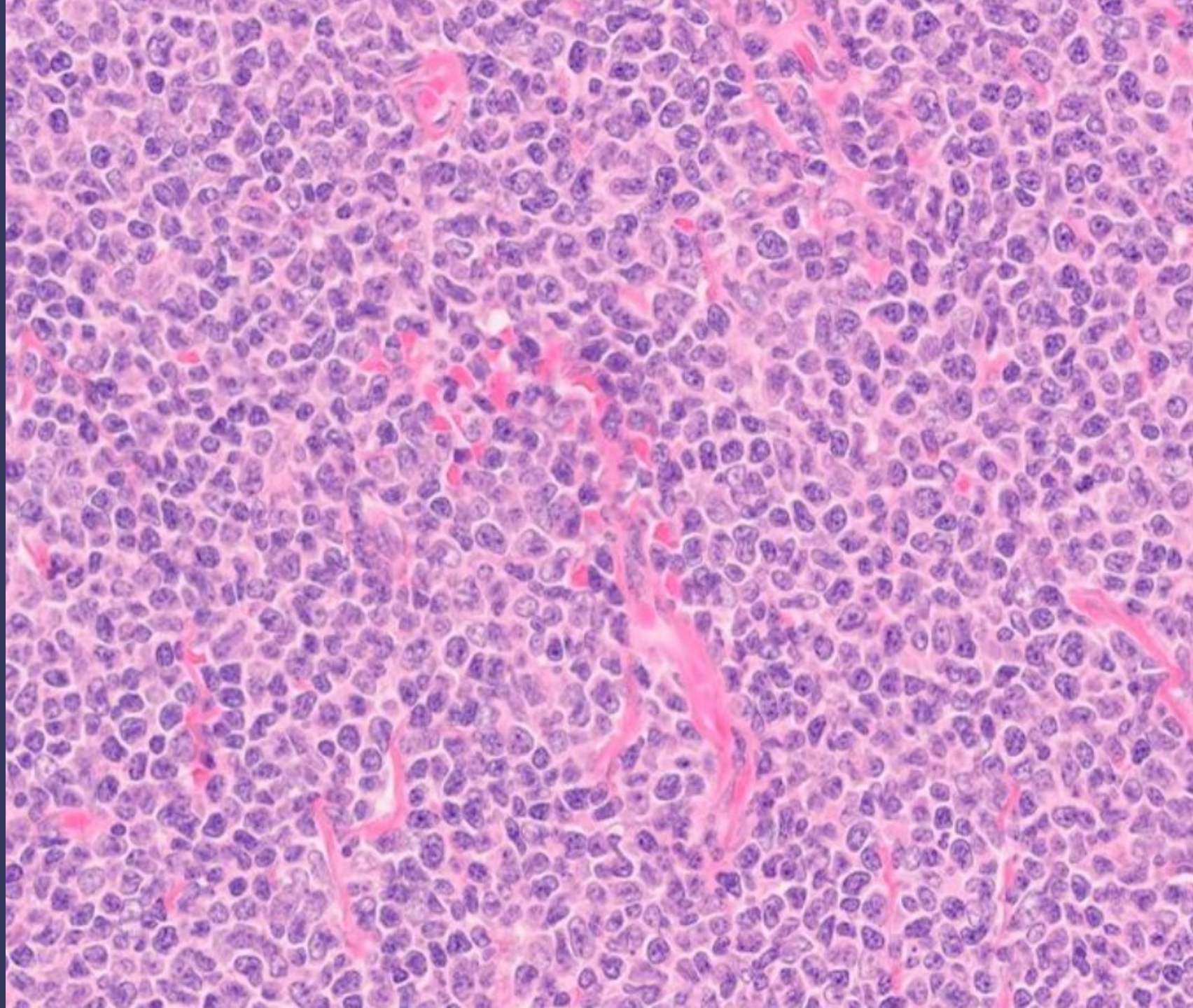


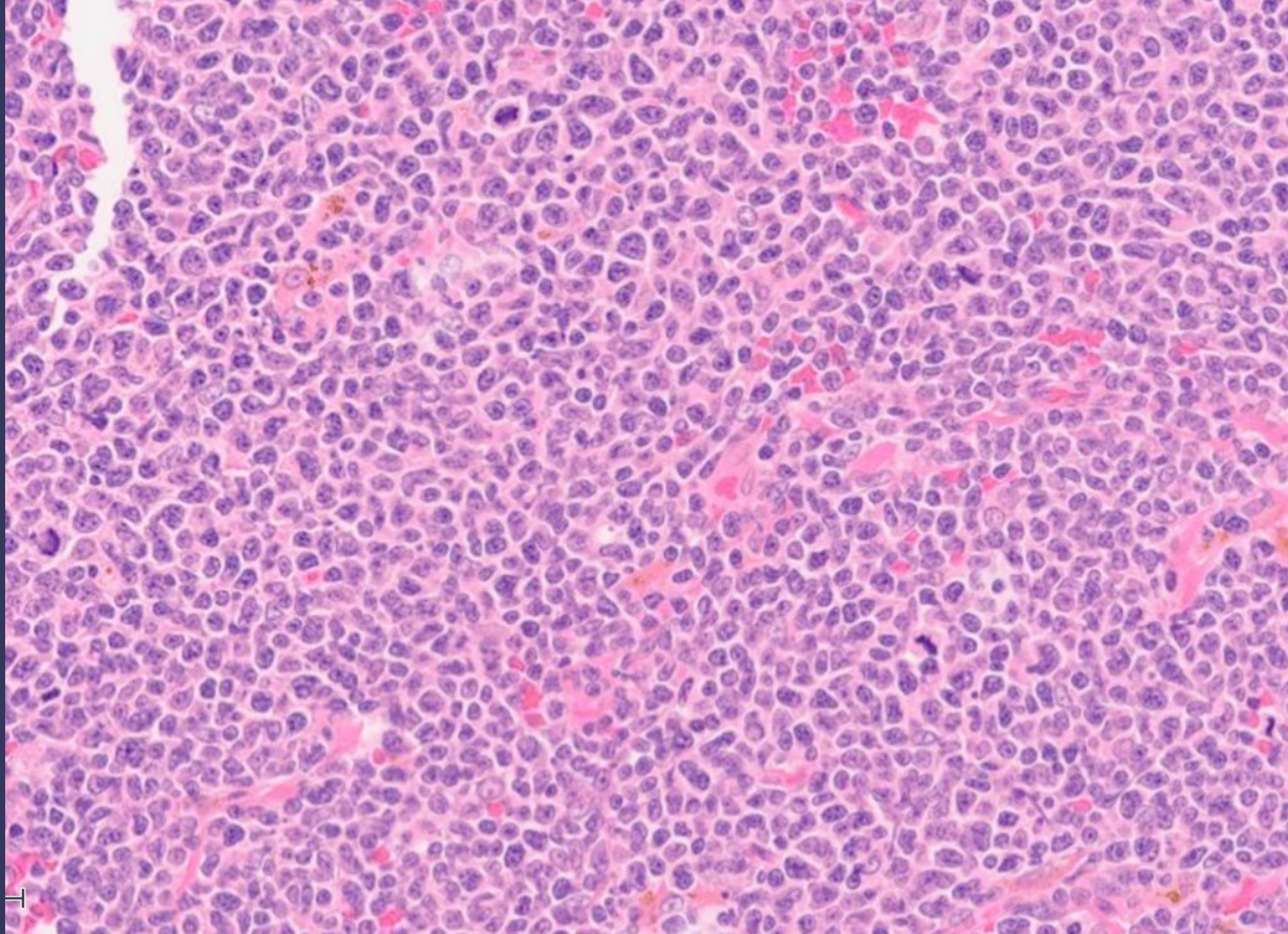


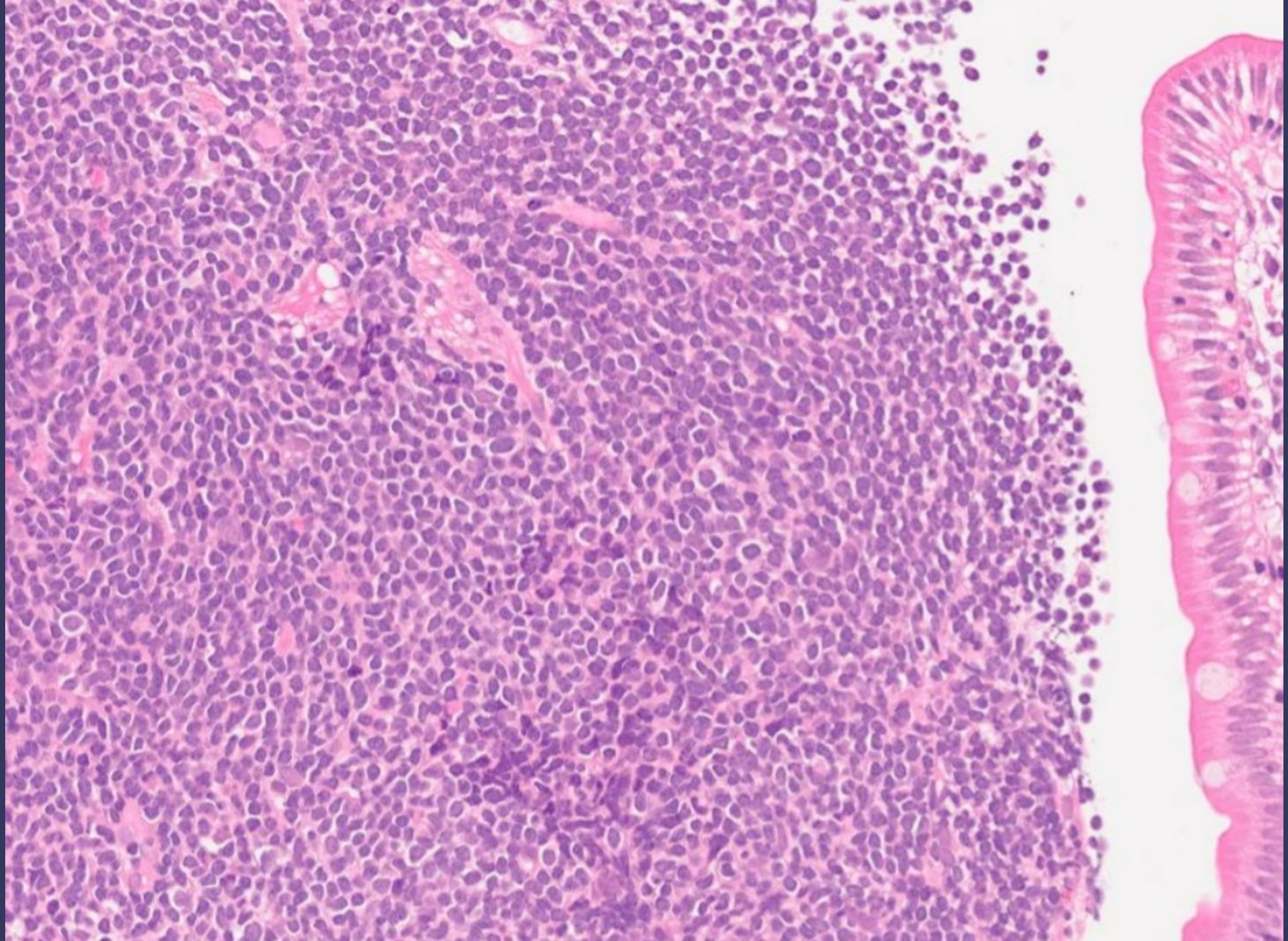
Morfología e inmunohistoquímica

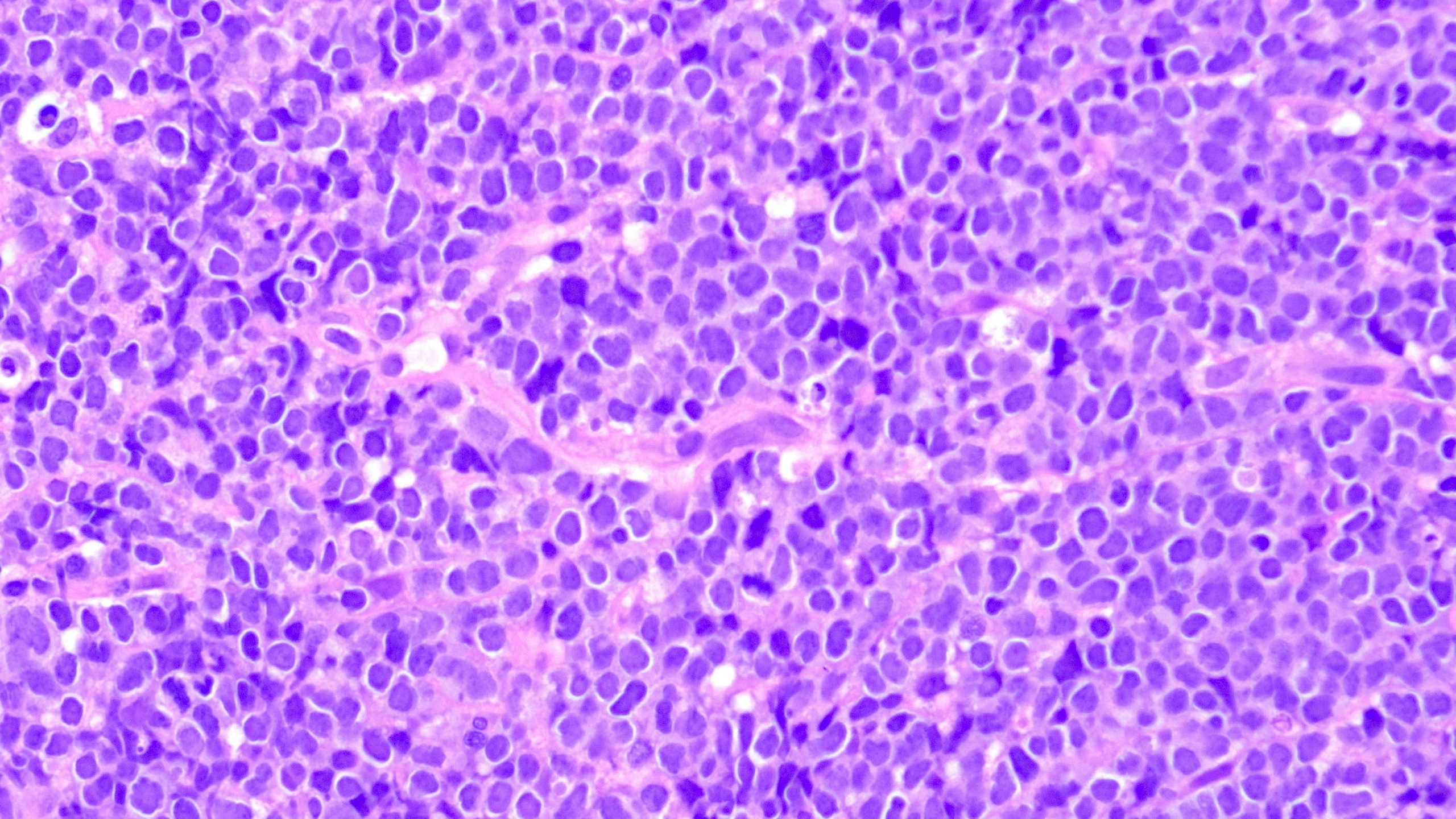
- Características citológicas



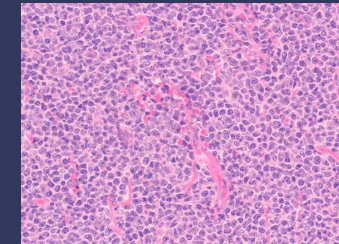
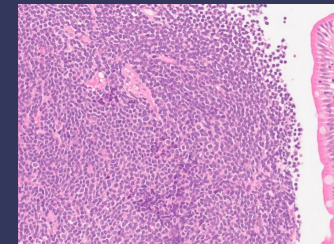
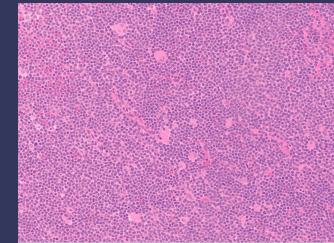
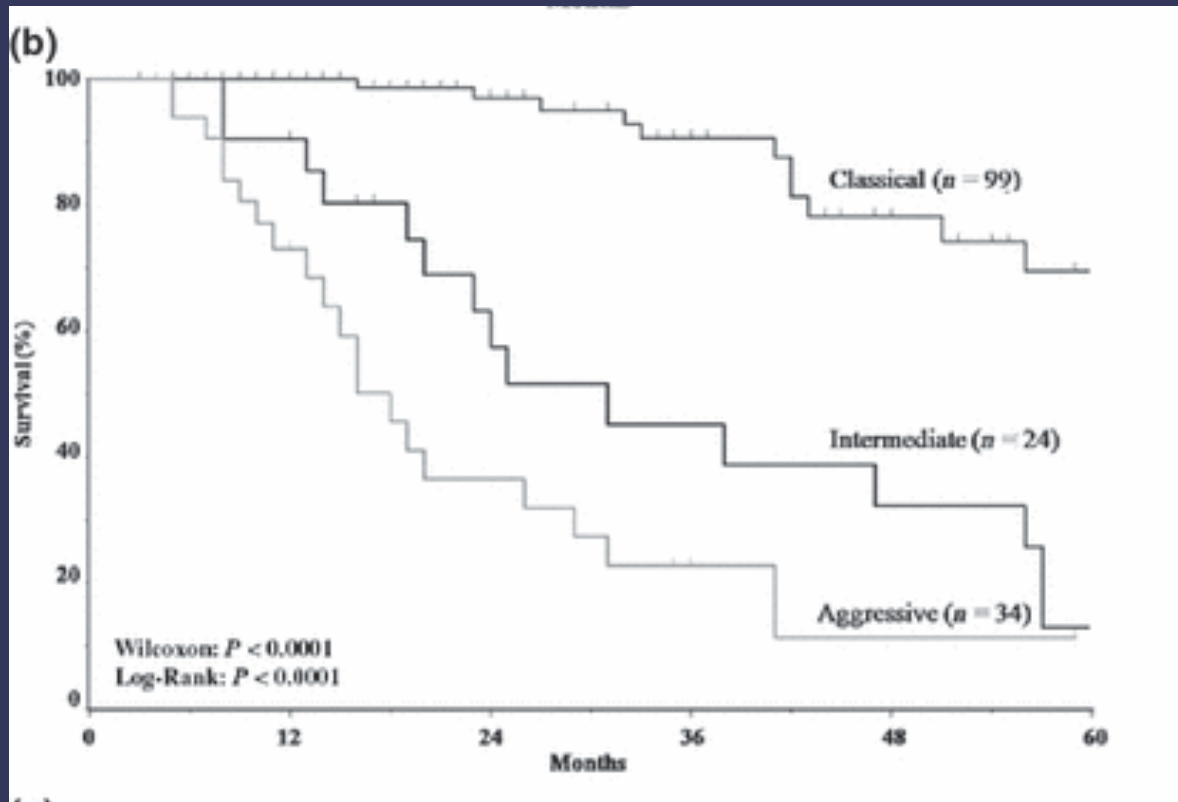






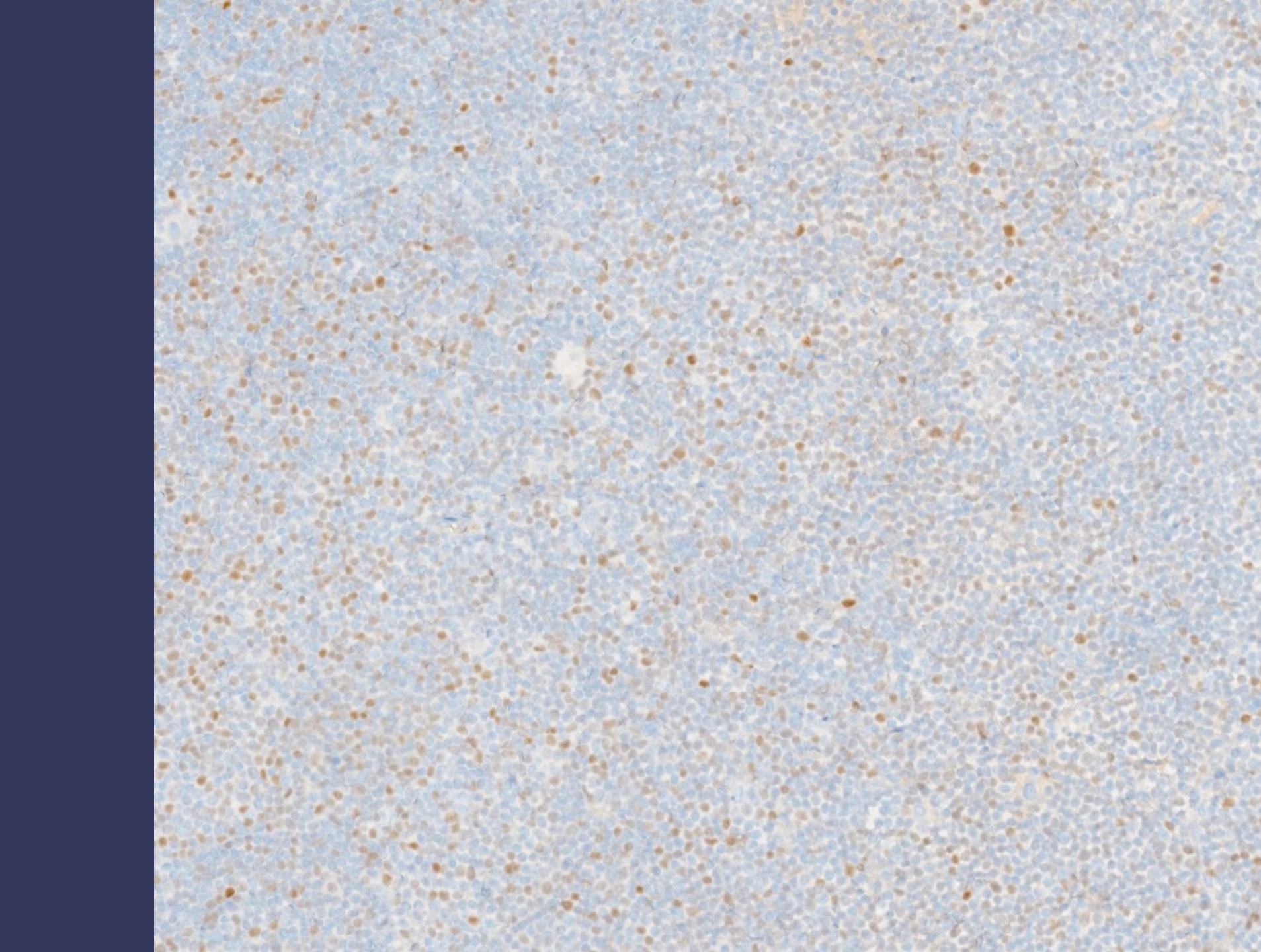


Importancia de los subtipos citológicos en la presentación clínica del LCM

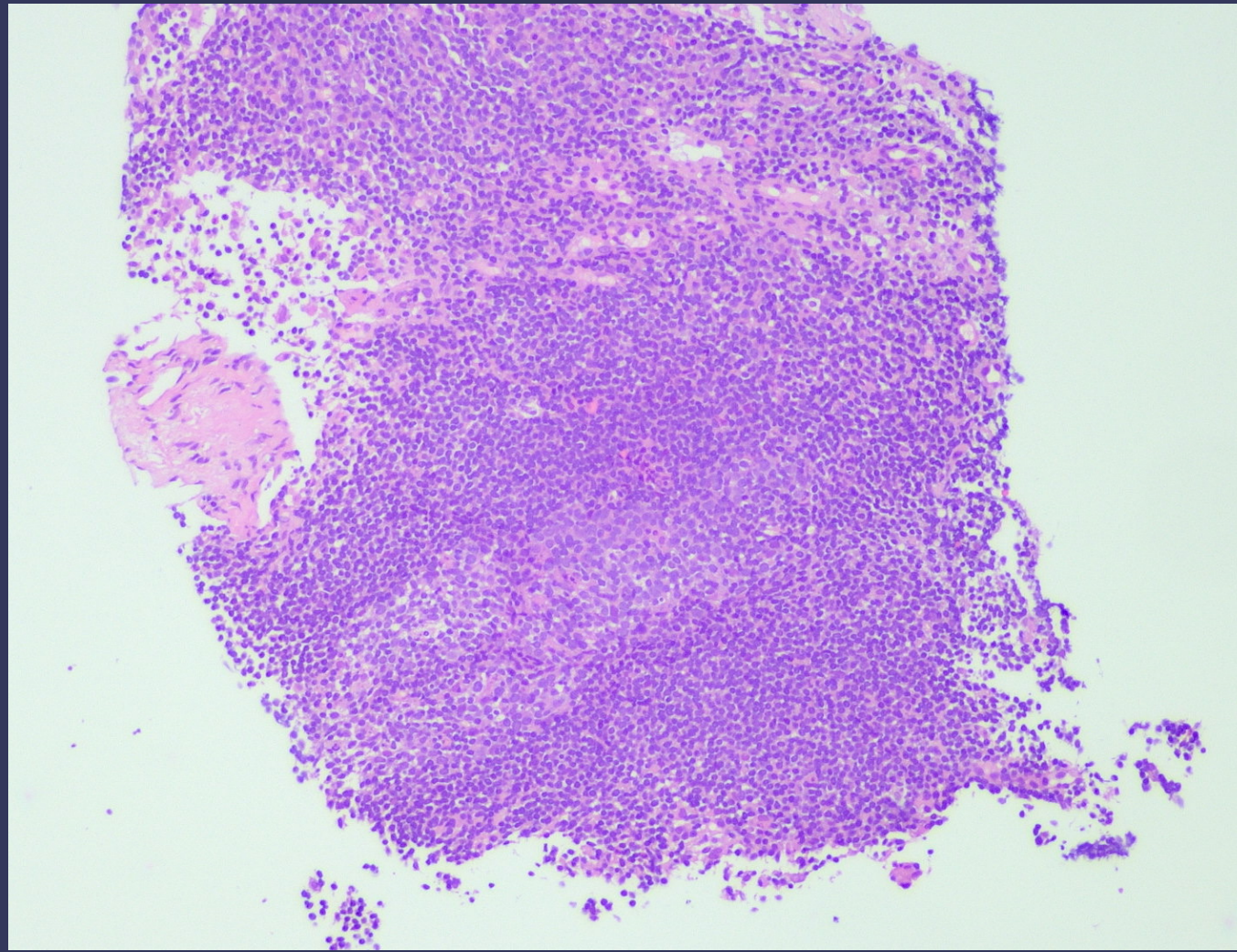
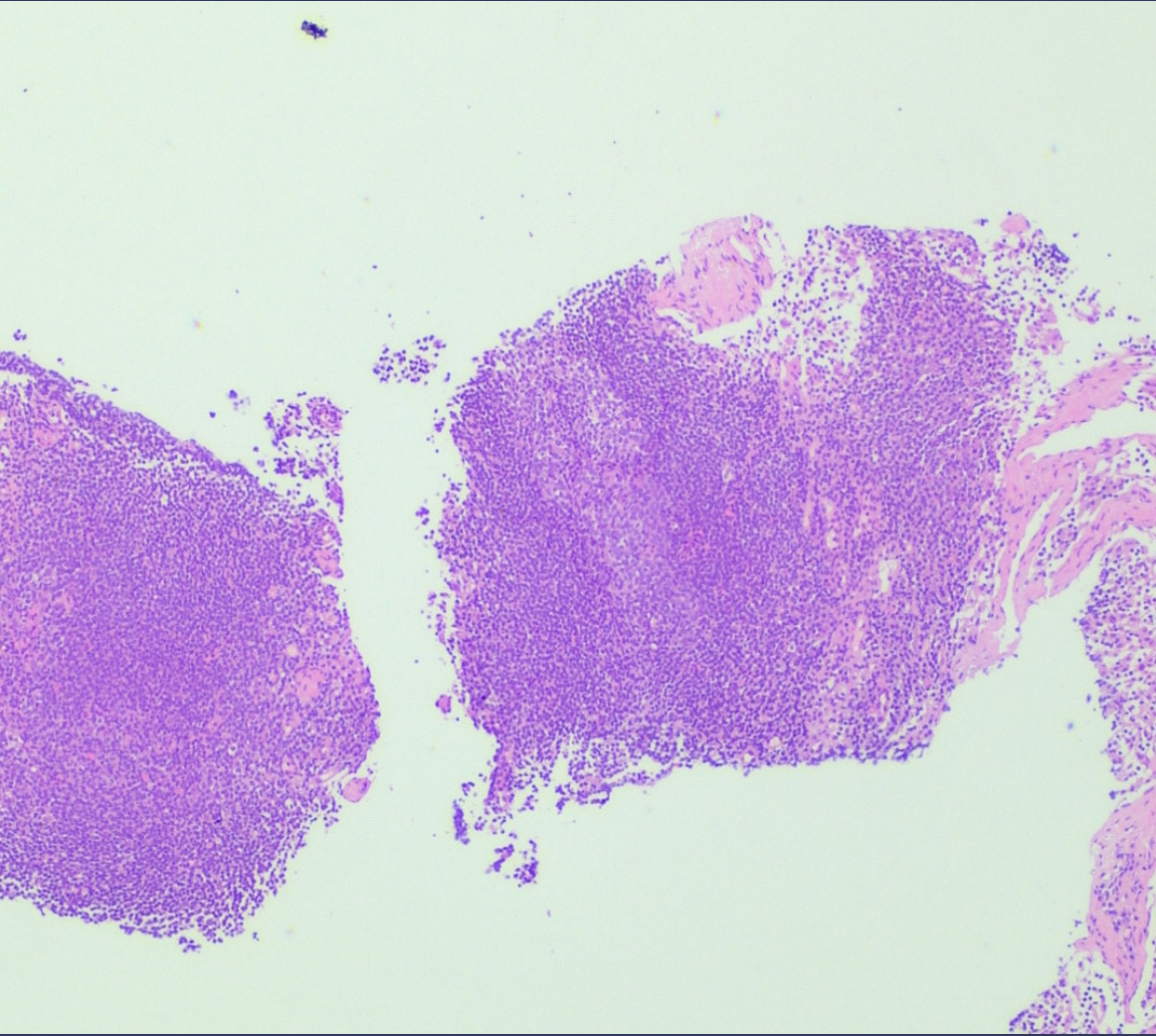


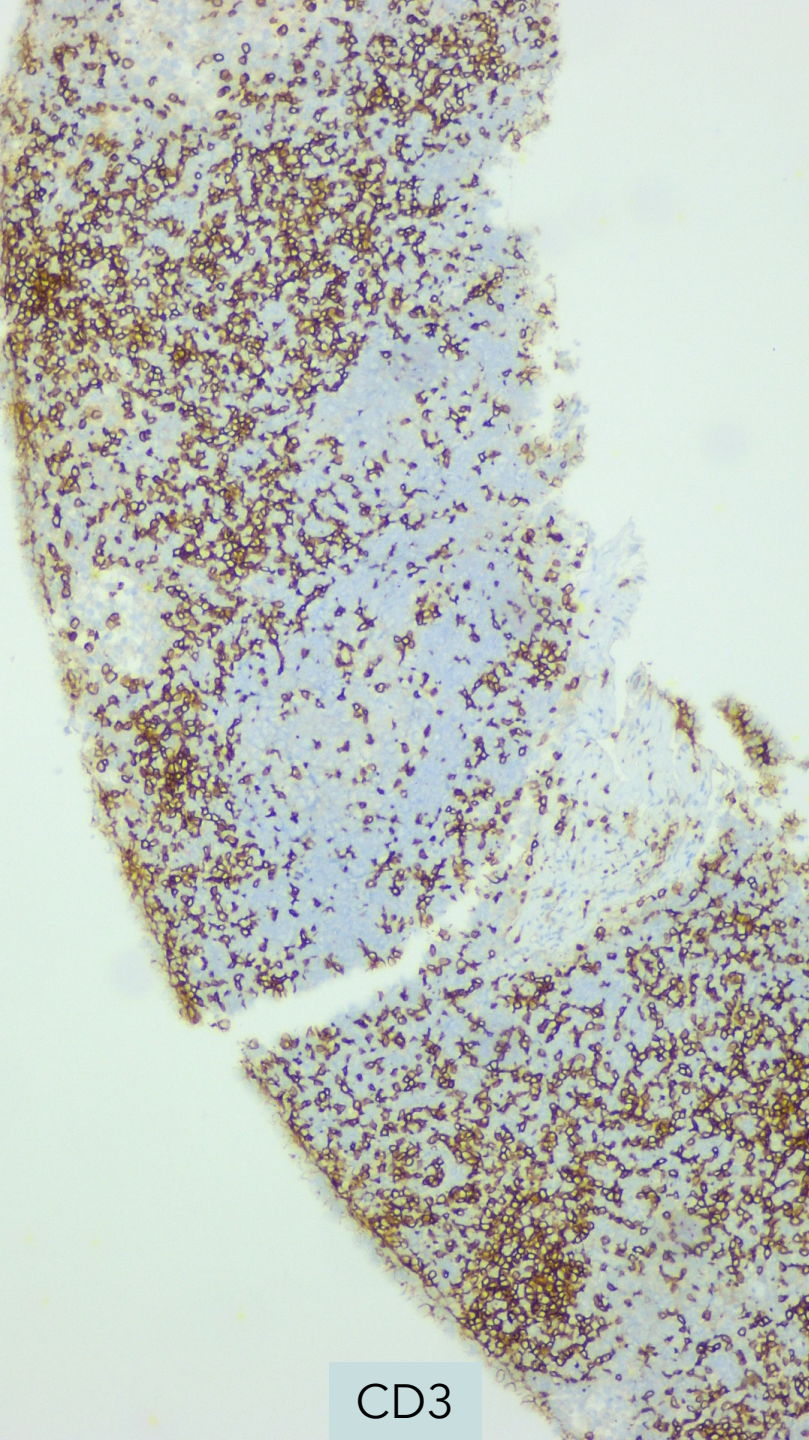
Morfología e inmunohistoquímica

- Inmunohistoquímica
 - CD20 / CD79a / CD19 / CD22
 - CD5
 - BCL2
 - CD43
 - Ciclina D1
 - SOX11 (LLA-B, Burkitt, HCL)
 - LMC (Ciclina D1-): CD5, SOX11, p27
- Inmunofenotipo
 - FMC7 +
 - CD23 -/+
 - CD200 -

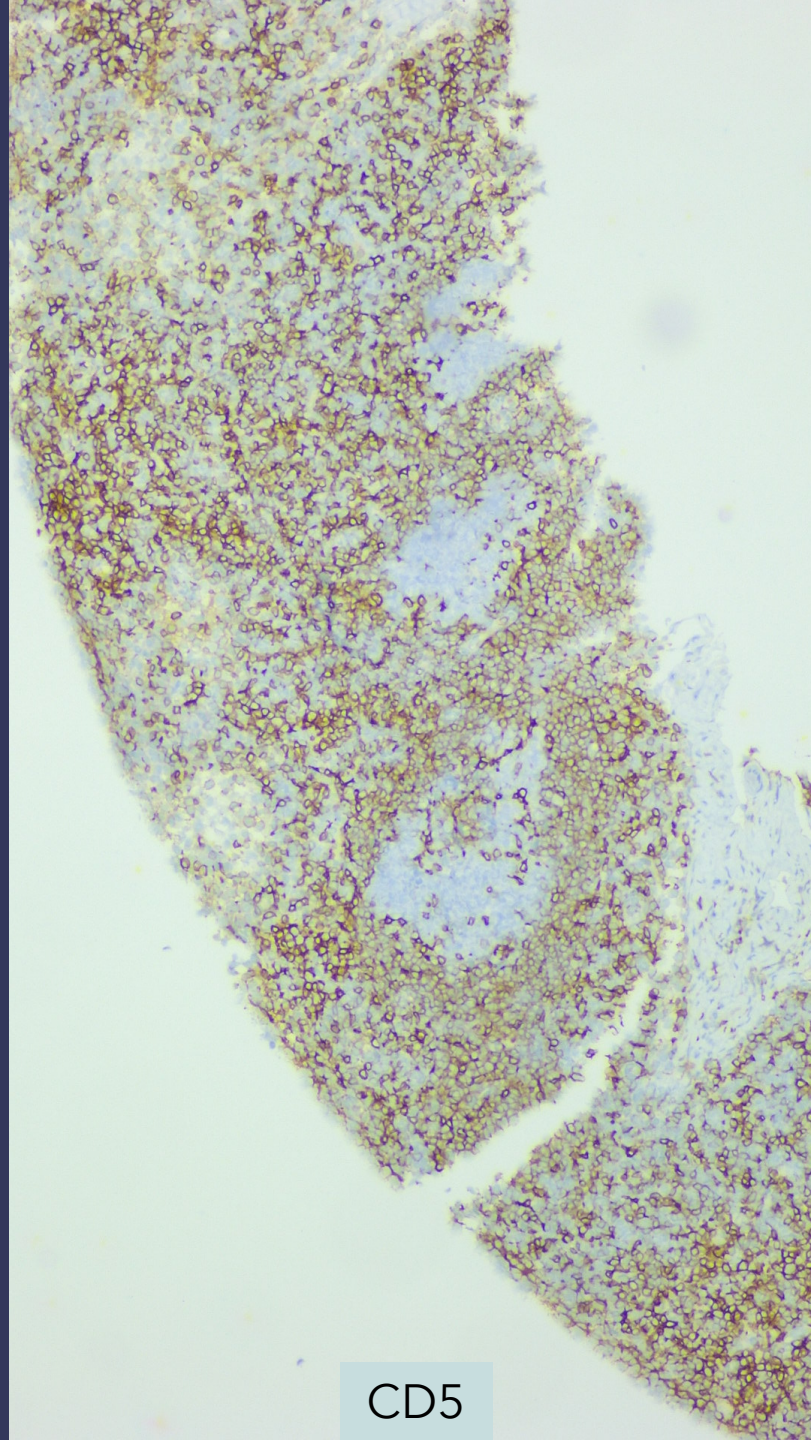


SOX11

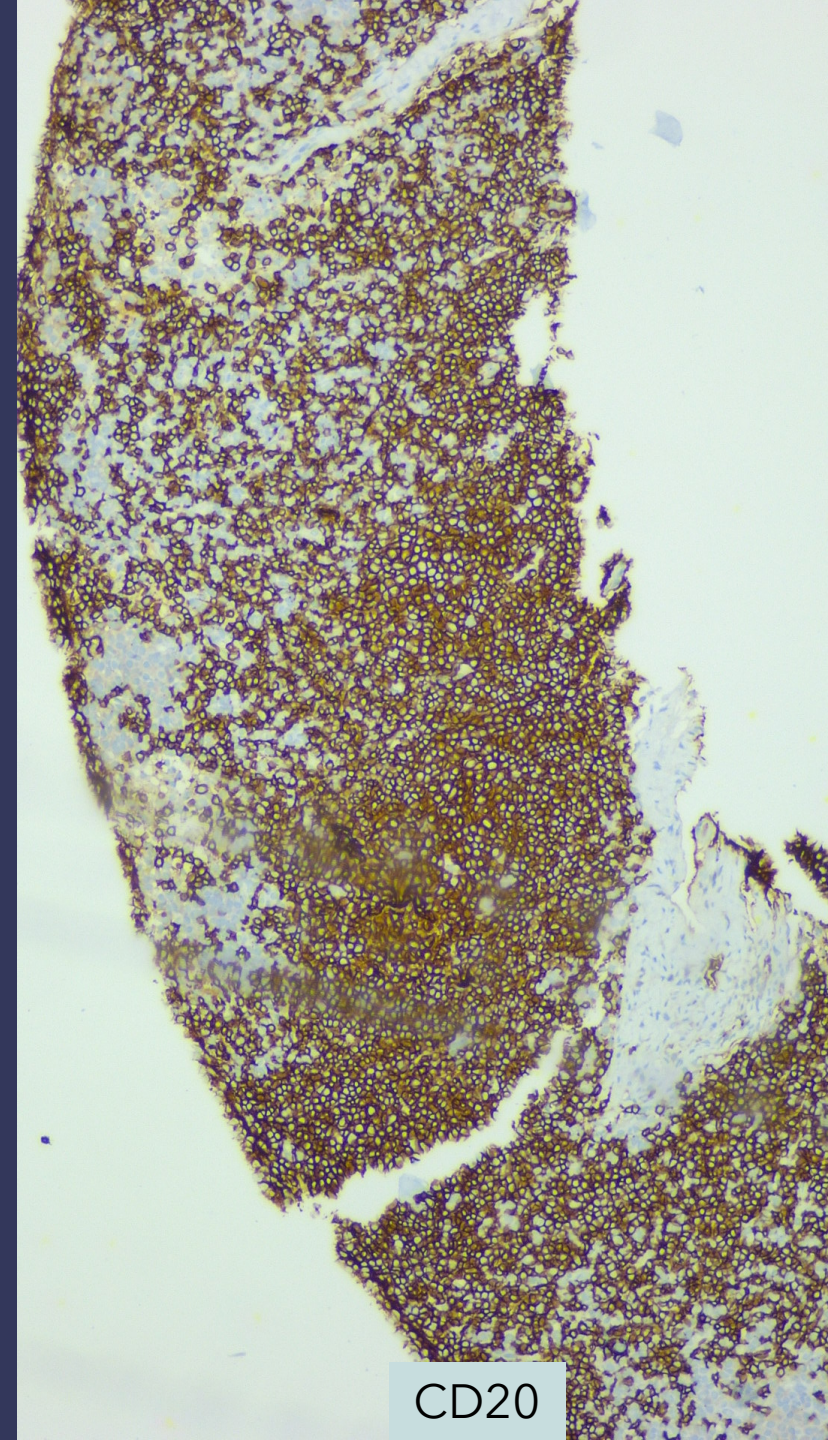




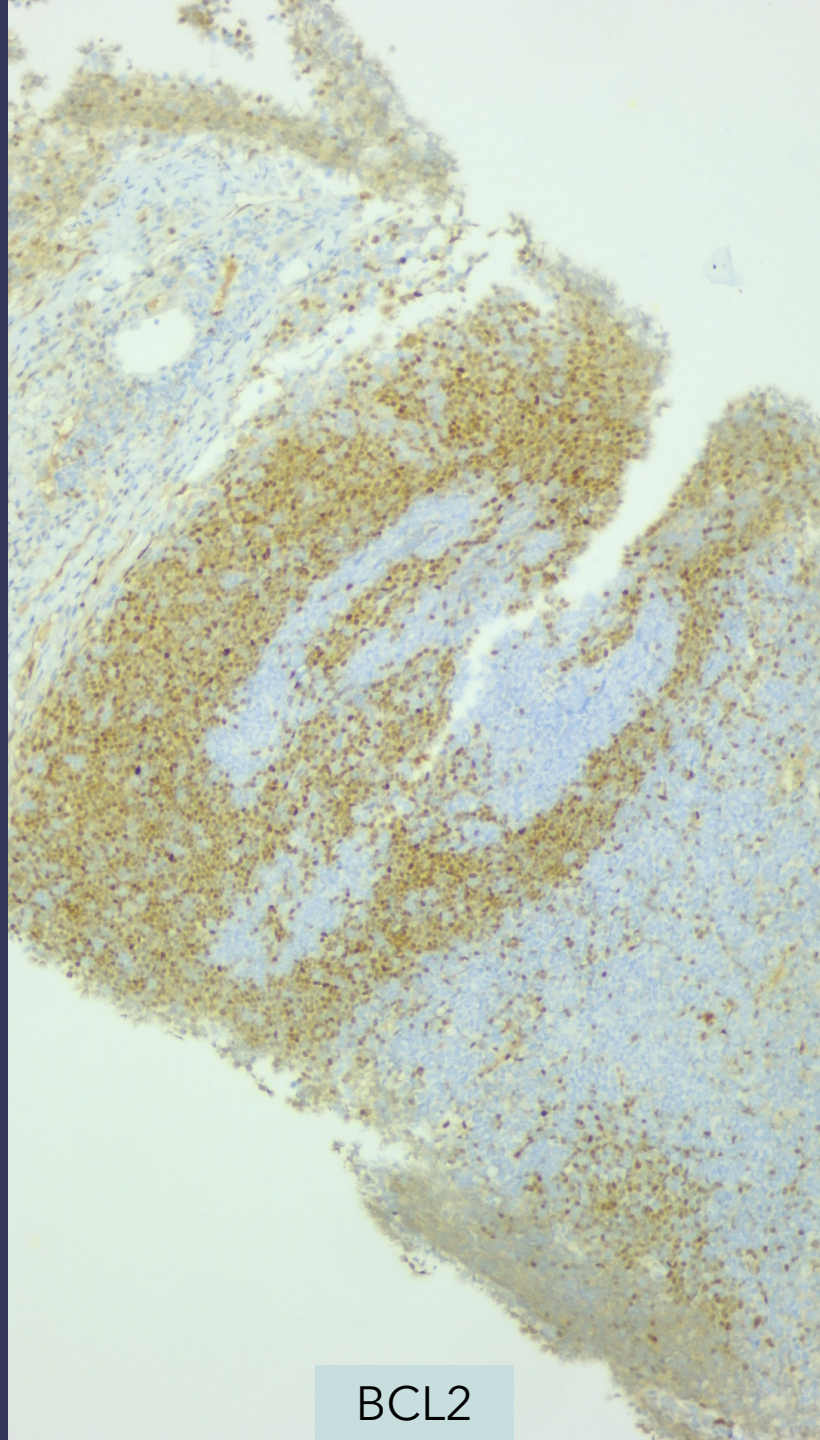
CD3



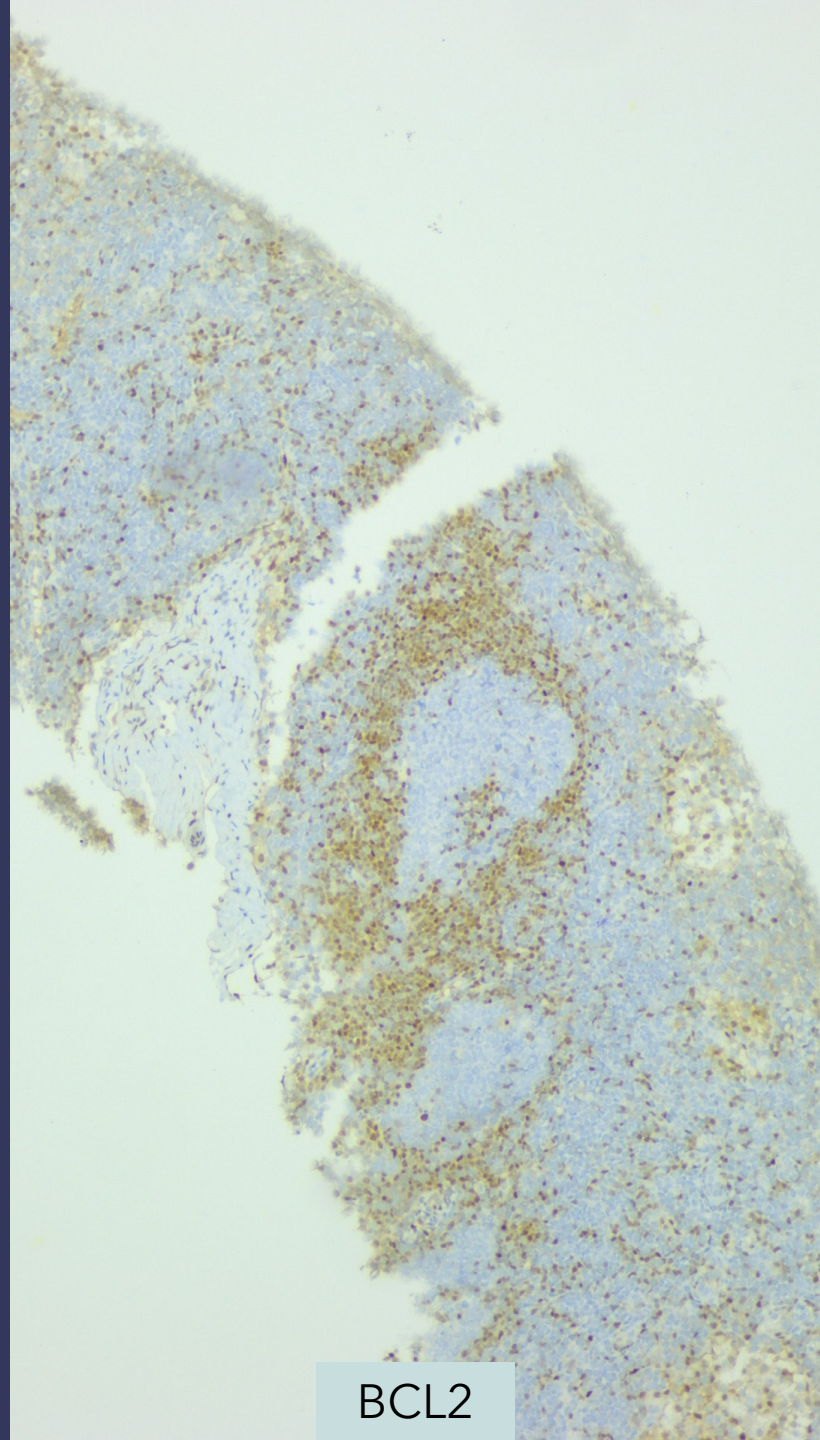
CD5



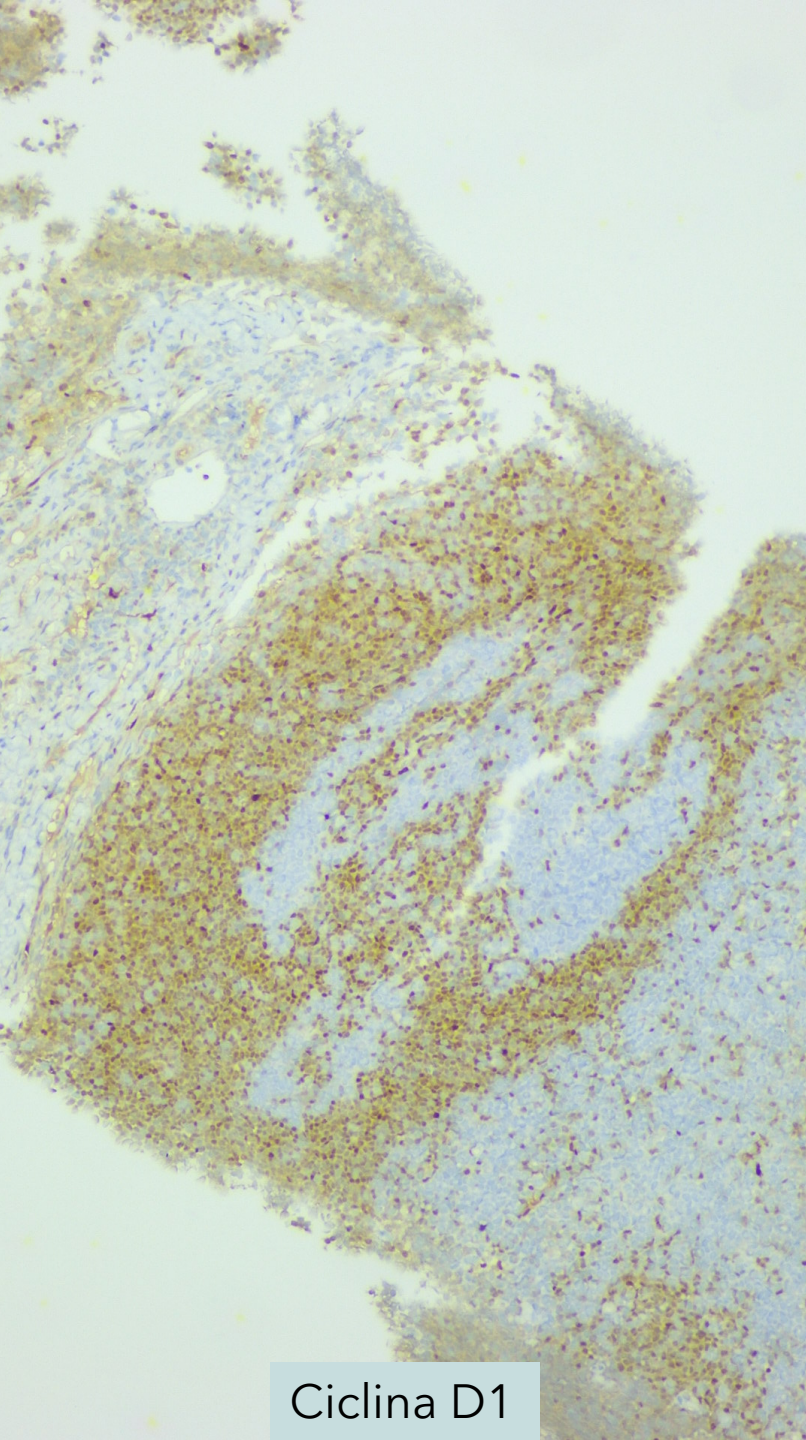
CD20



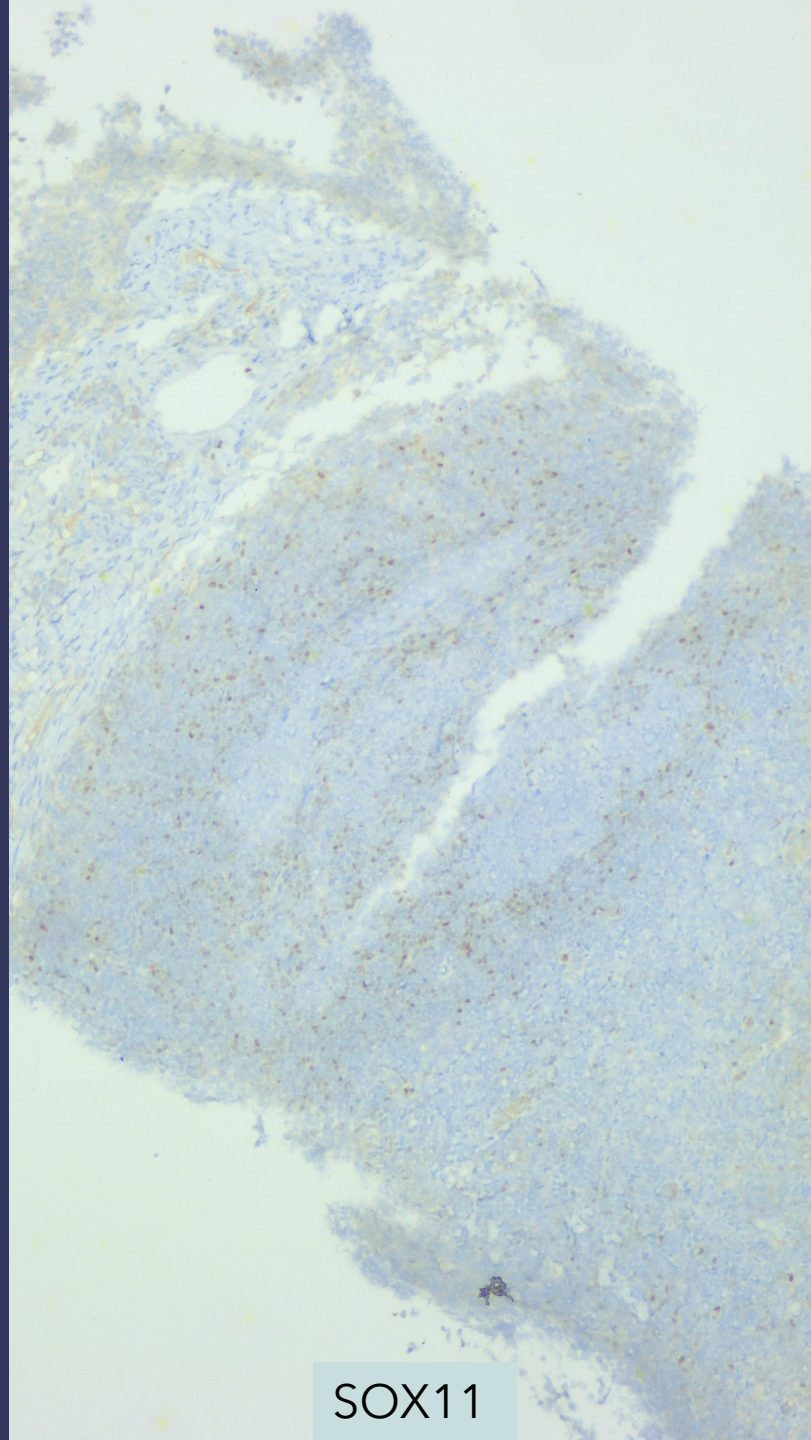
BCL2



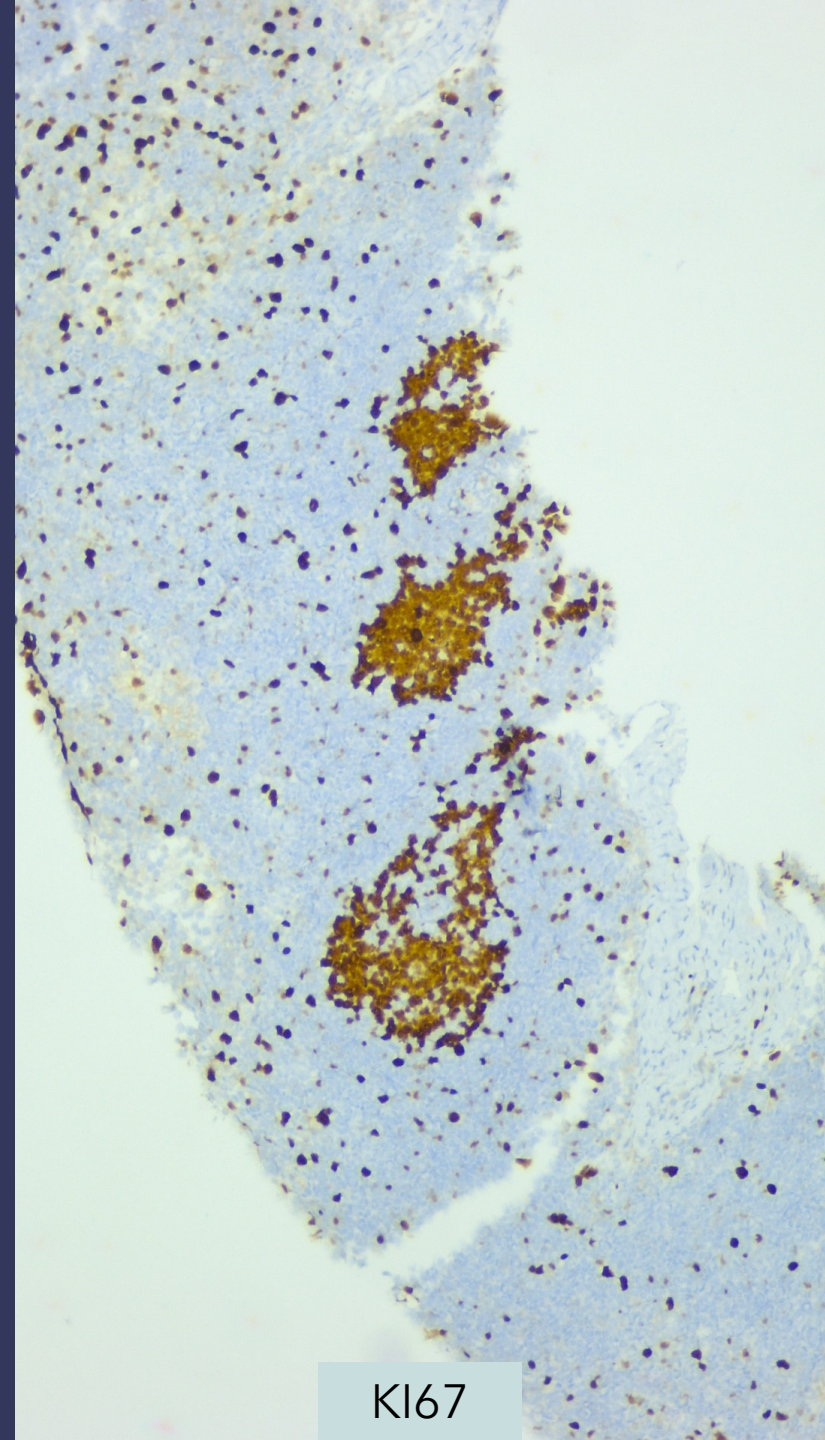
BCL2



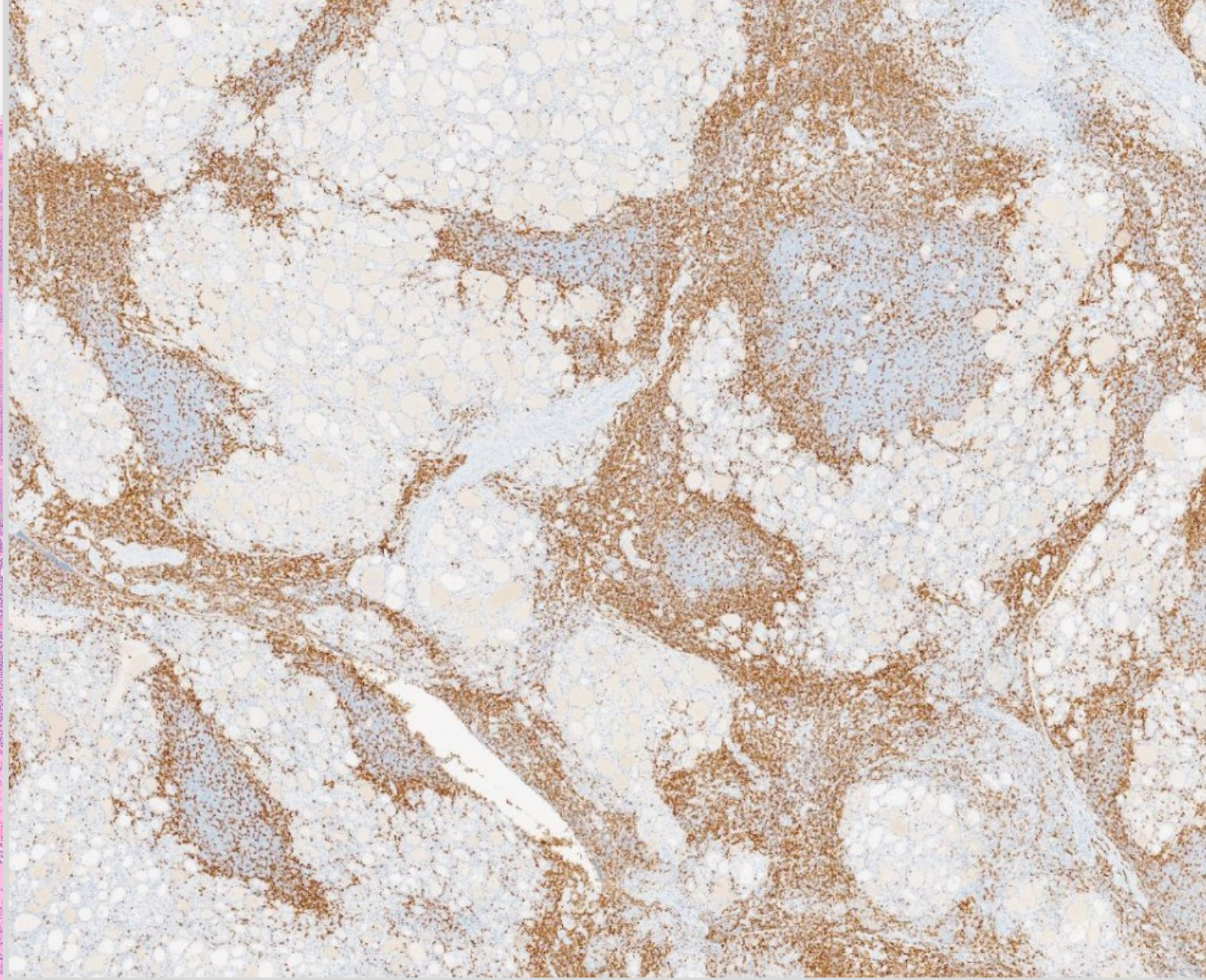
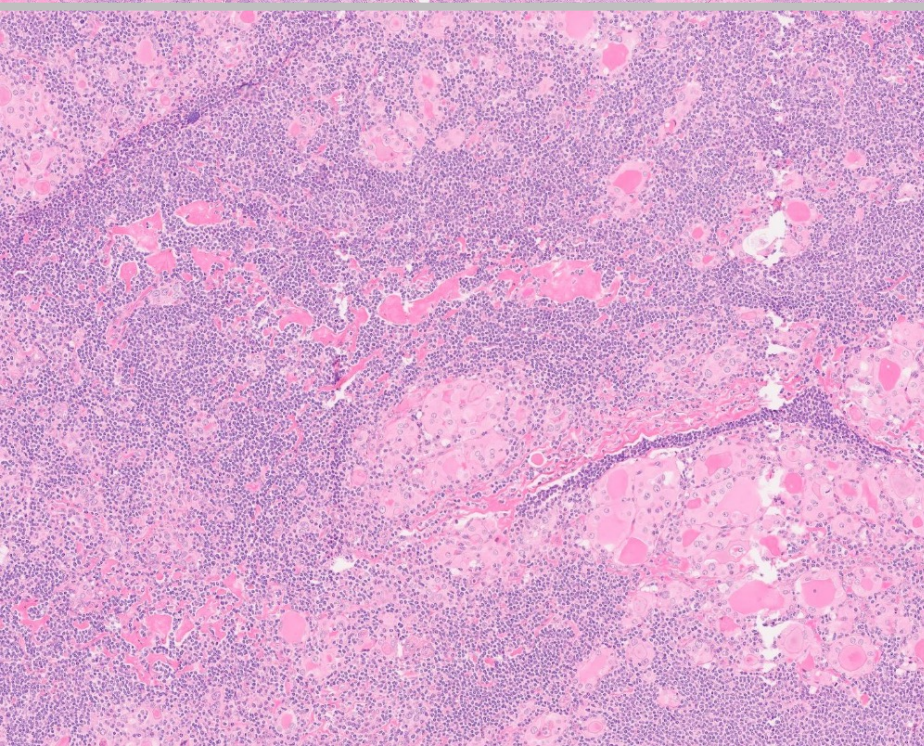
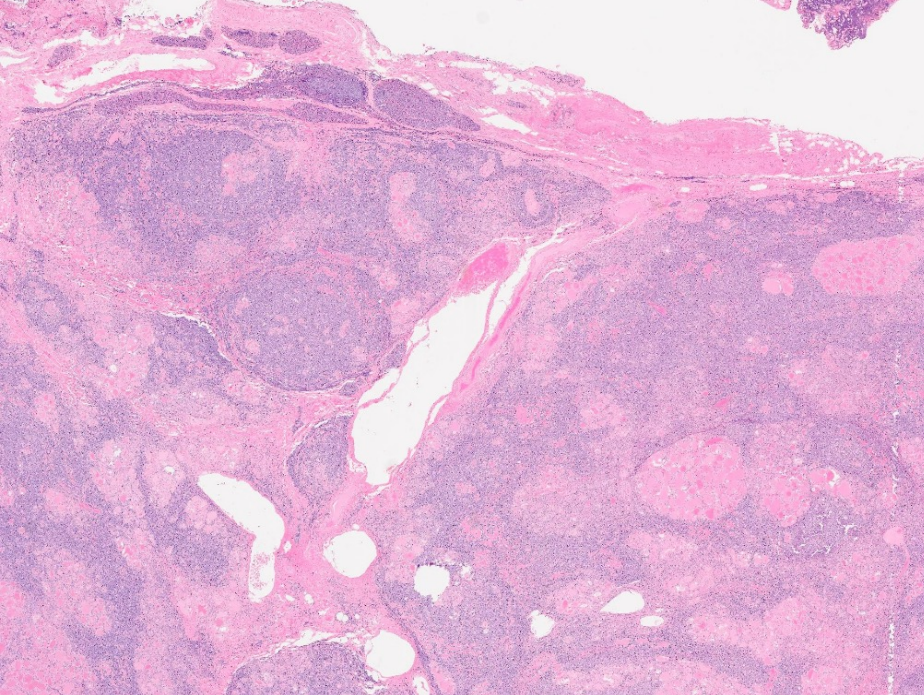
Ciclina D1



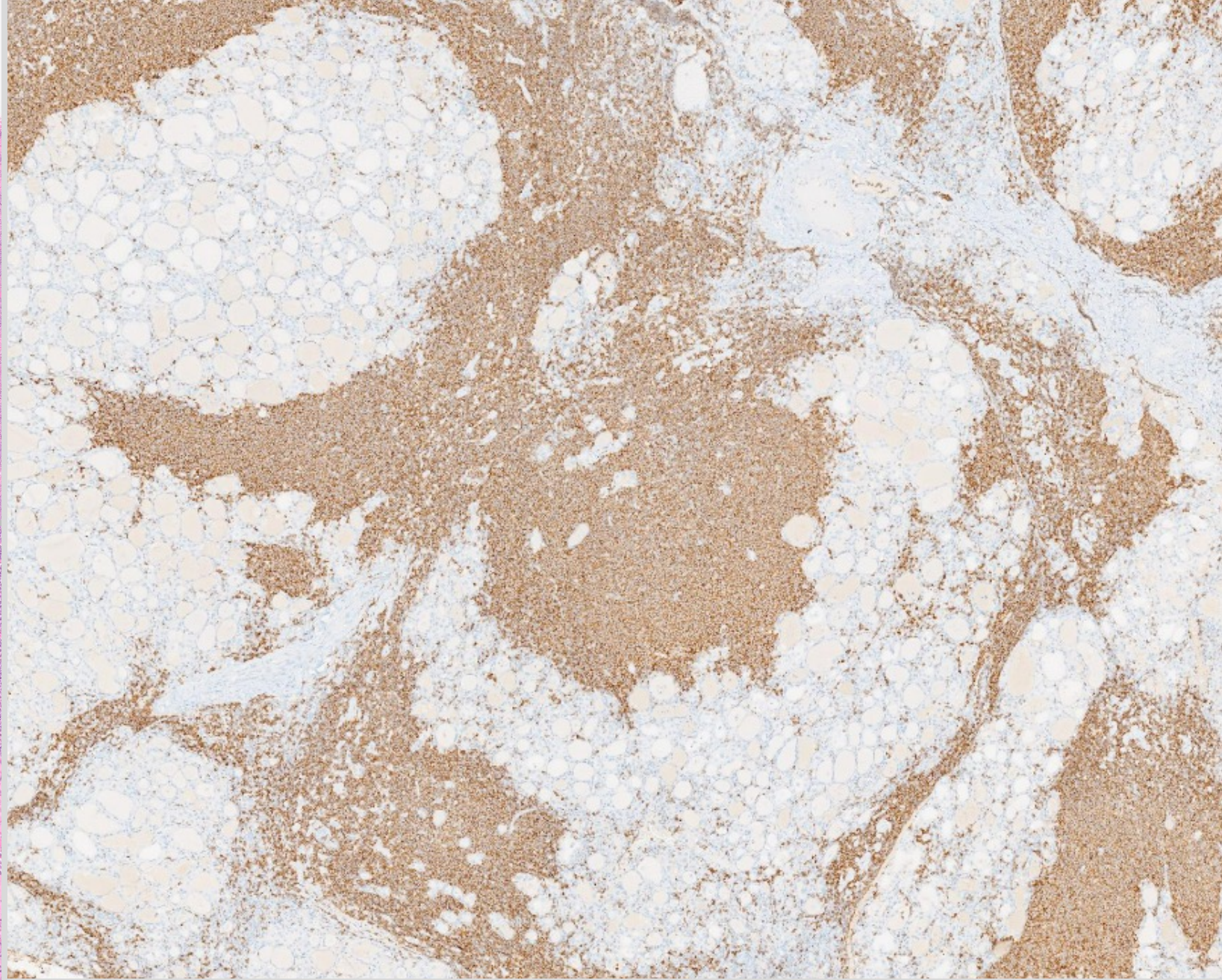
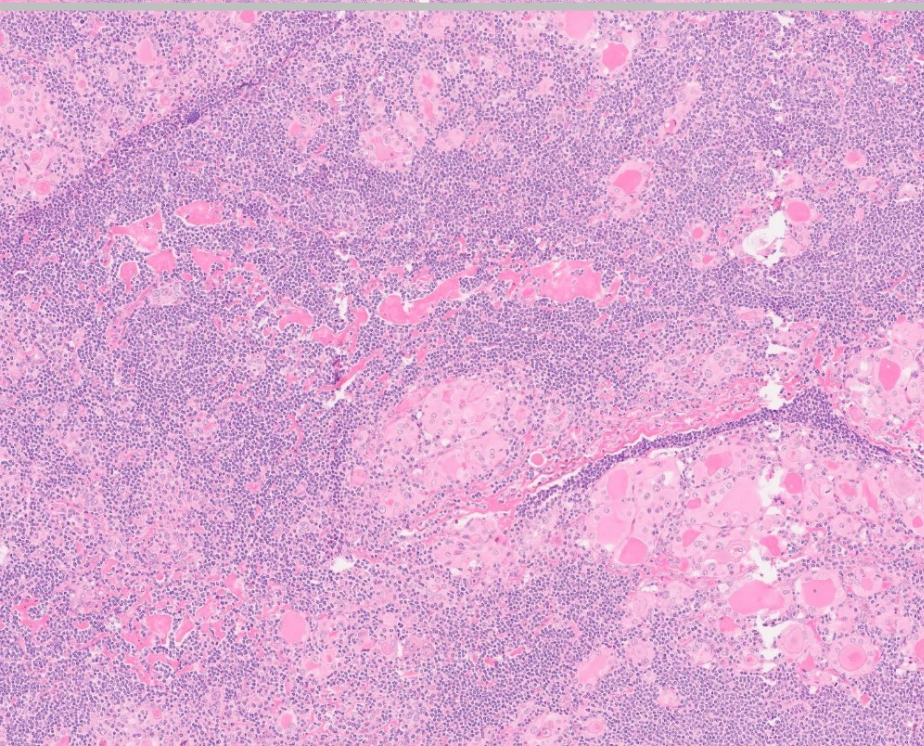
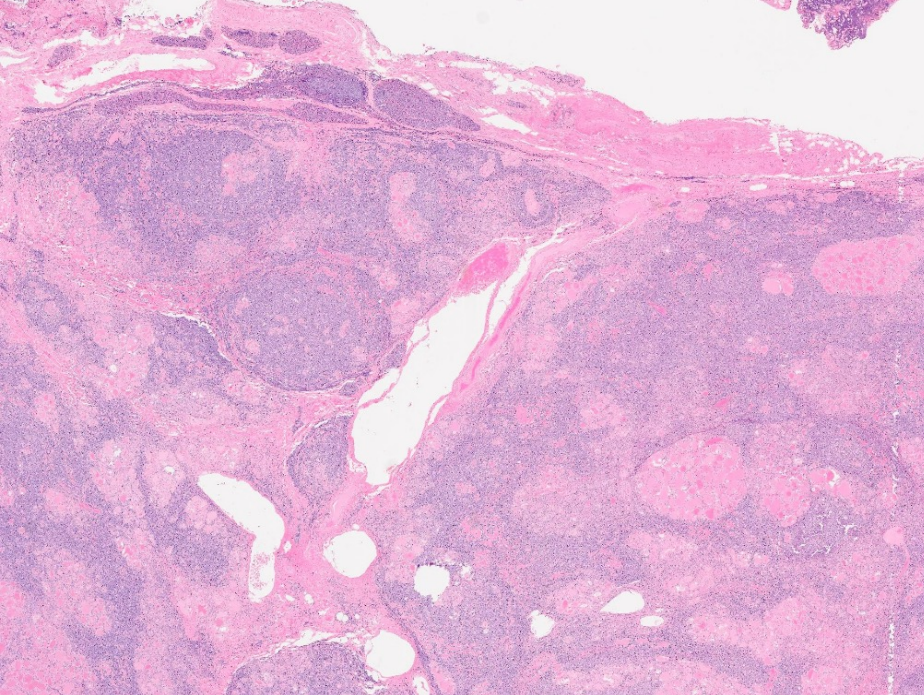
SOX11



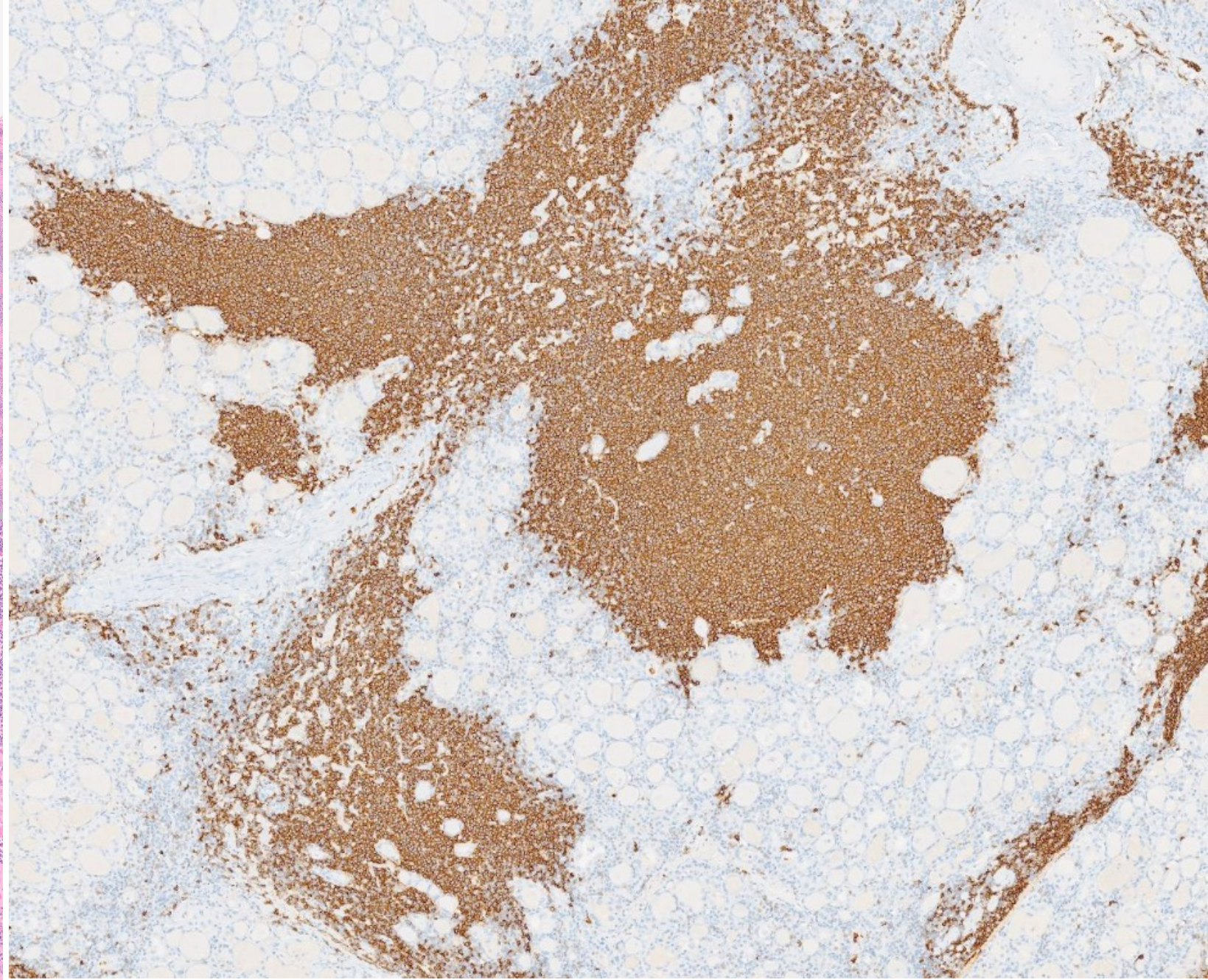
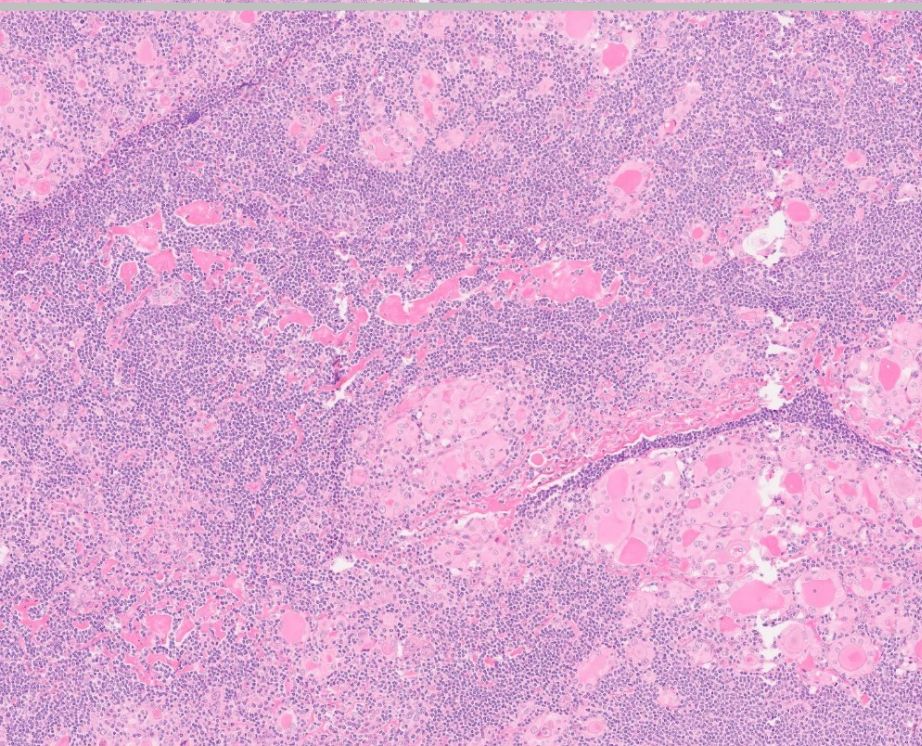
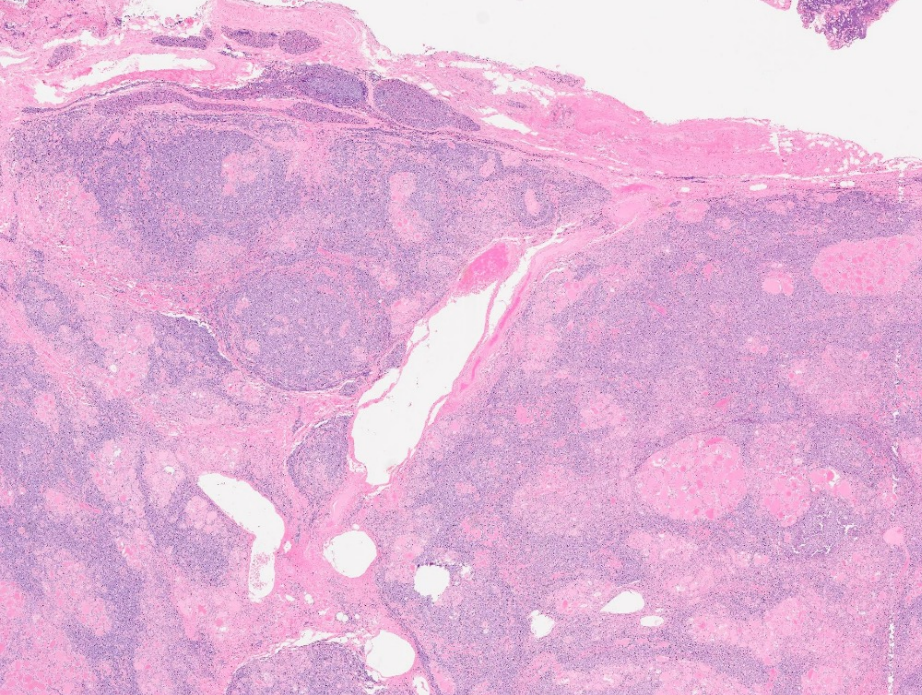
KI67



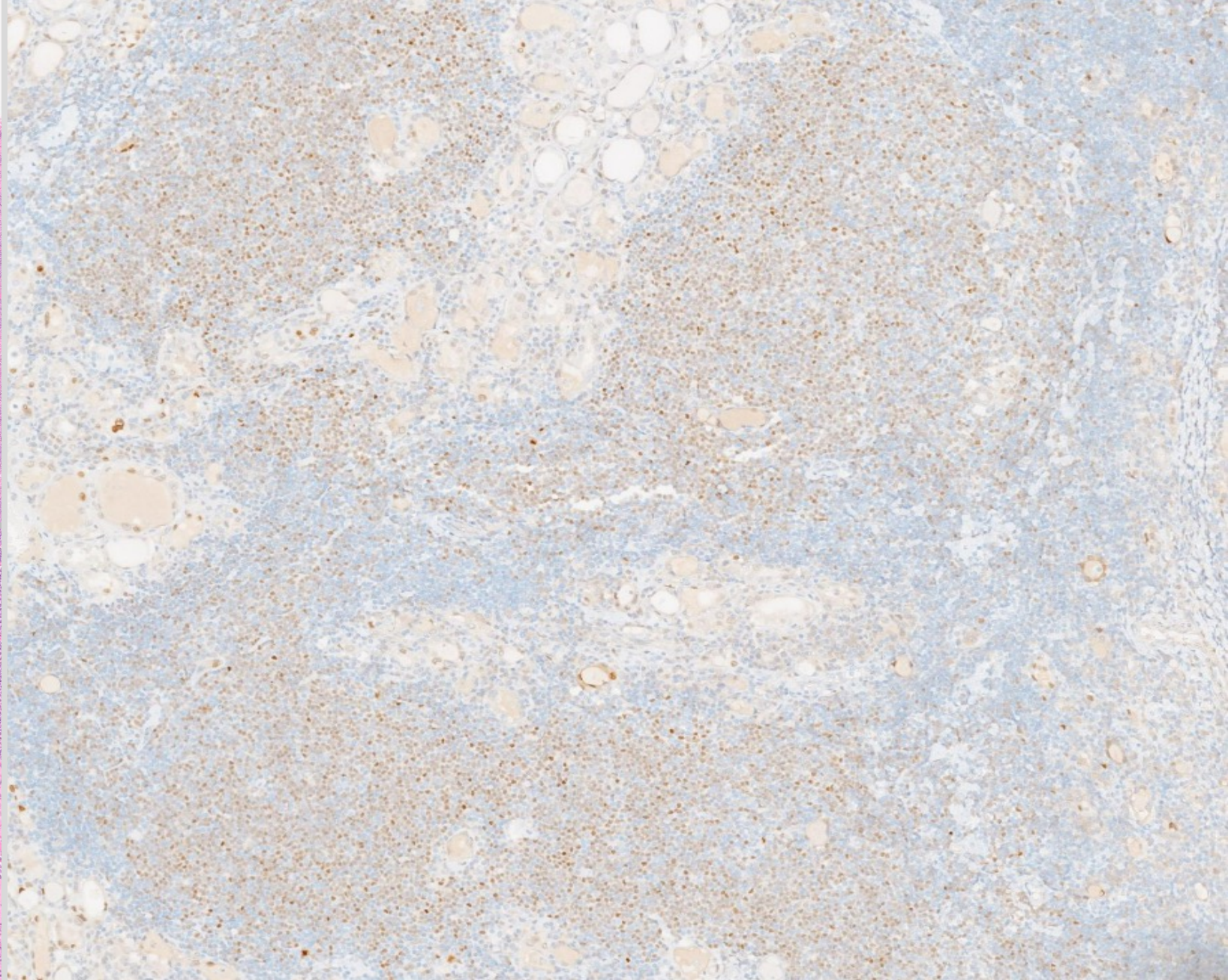
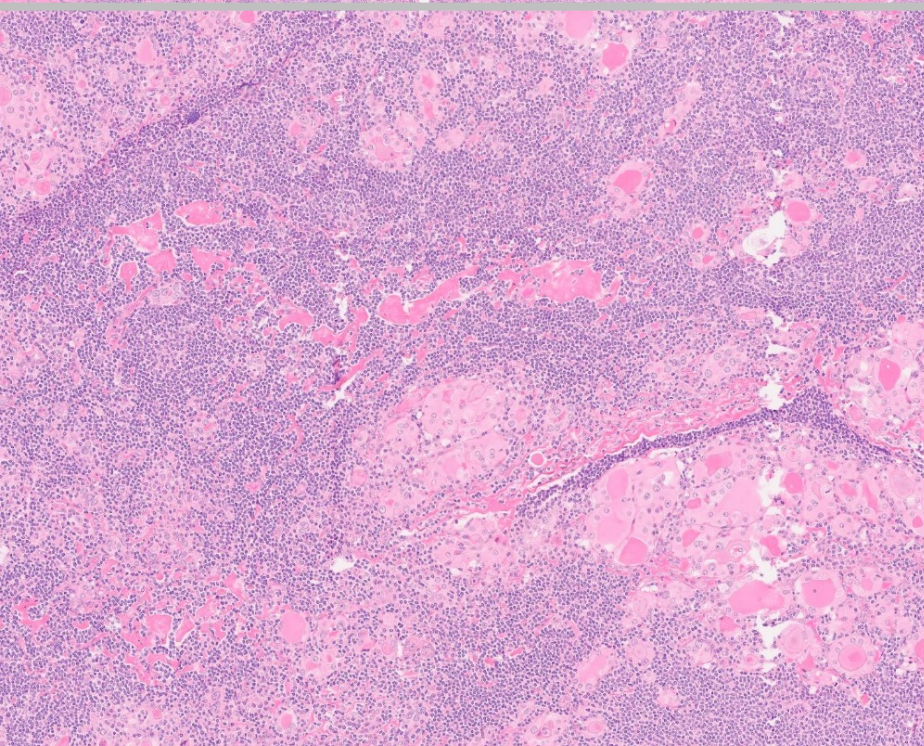
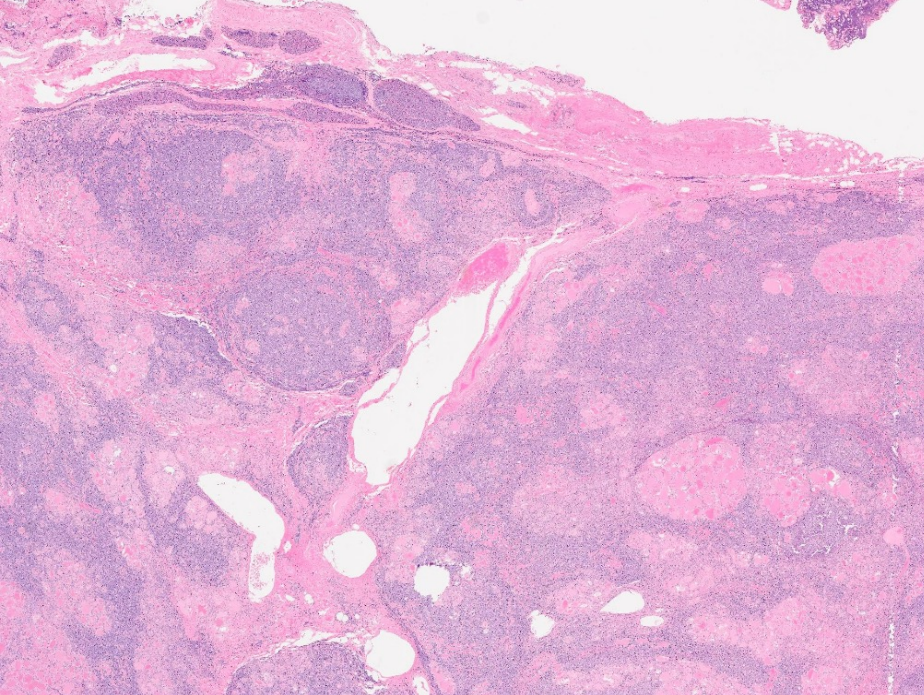
CD3



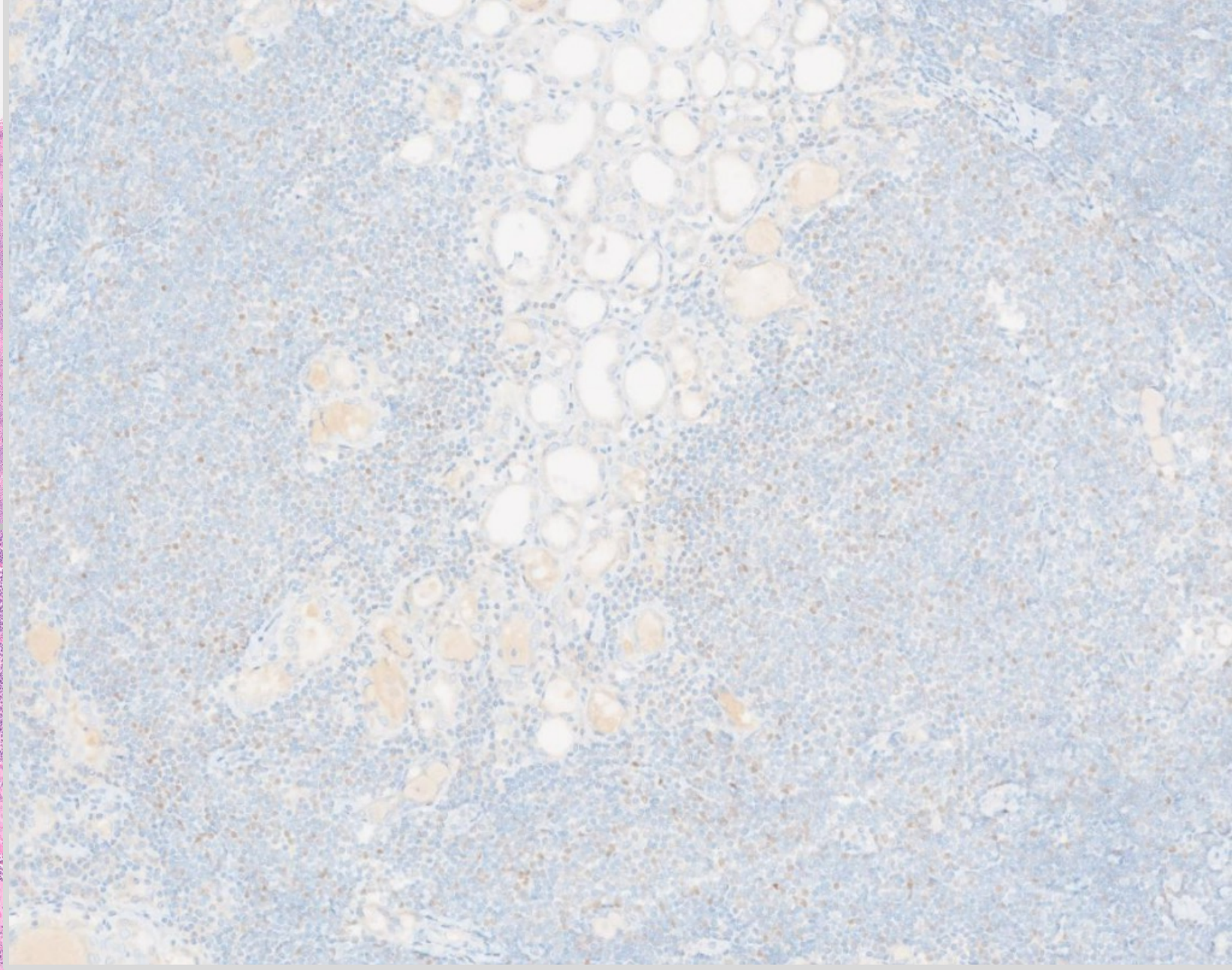
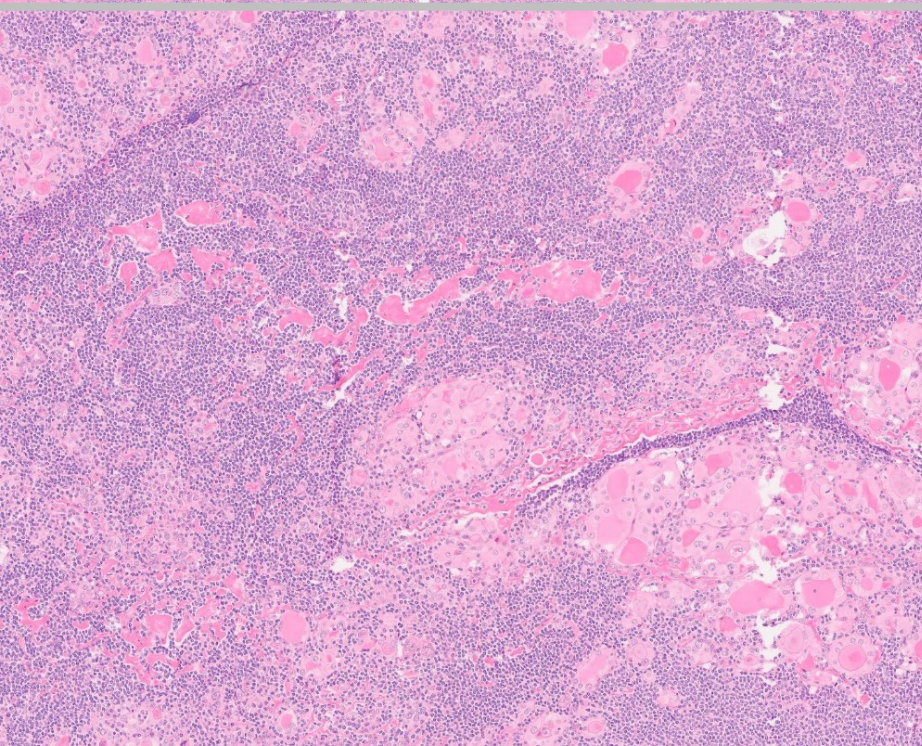
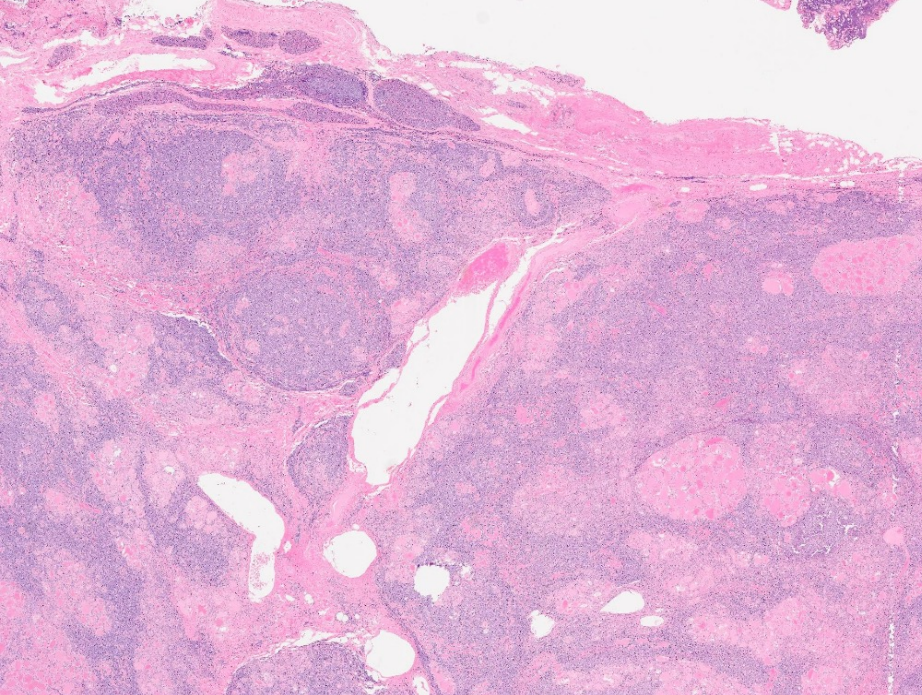
CD5



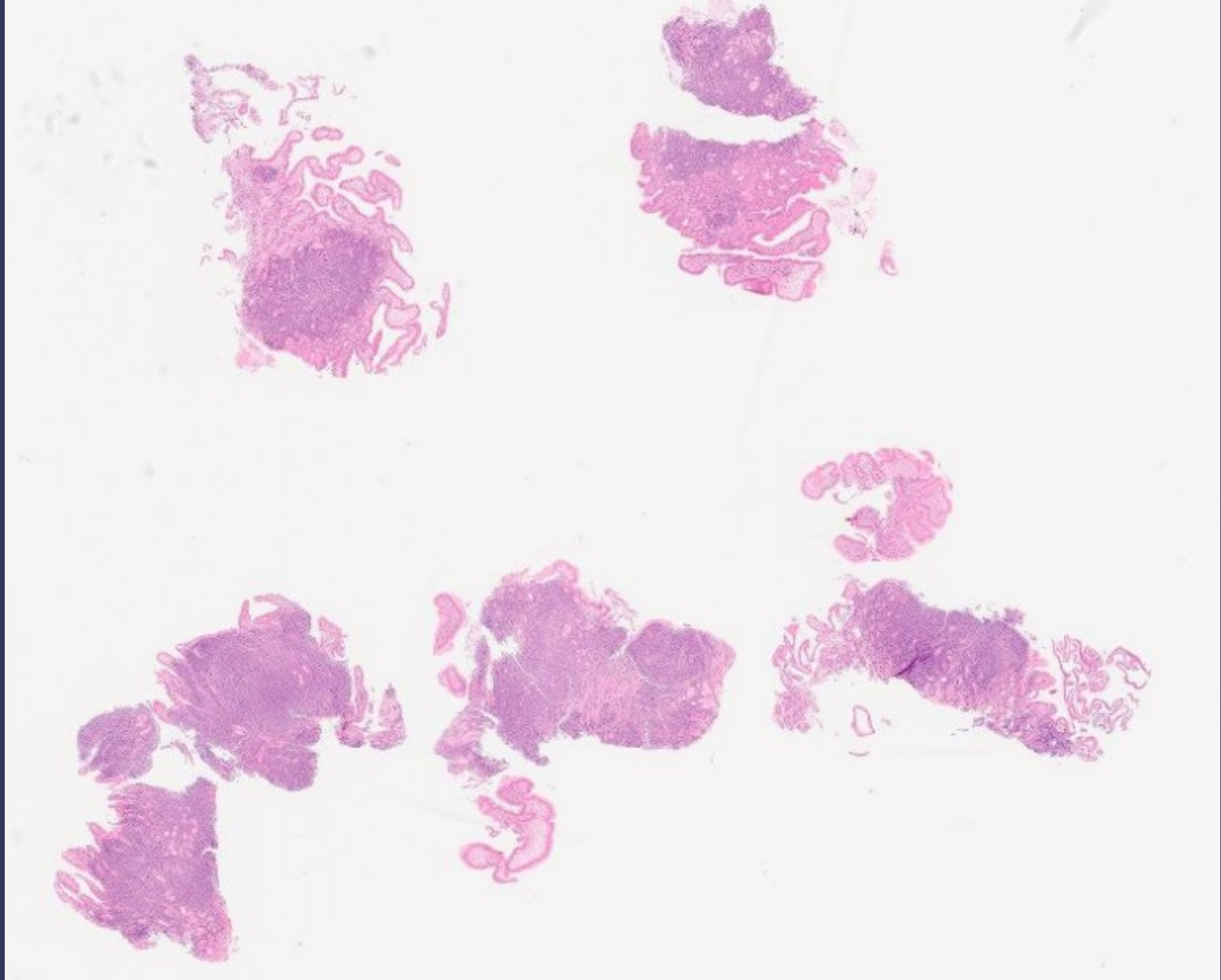
CD20



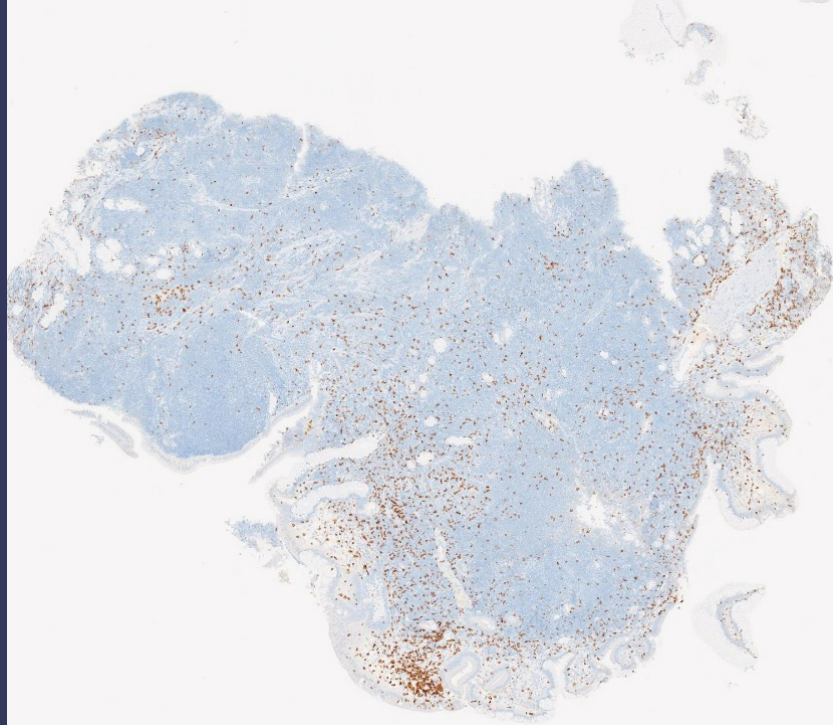
Ciclina D1



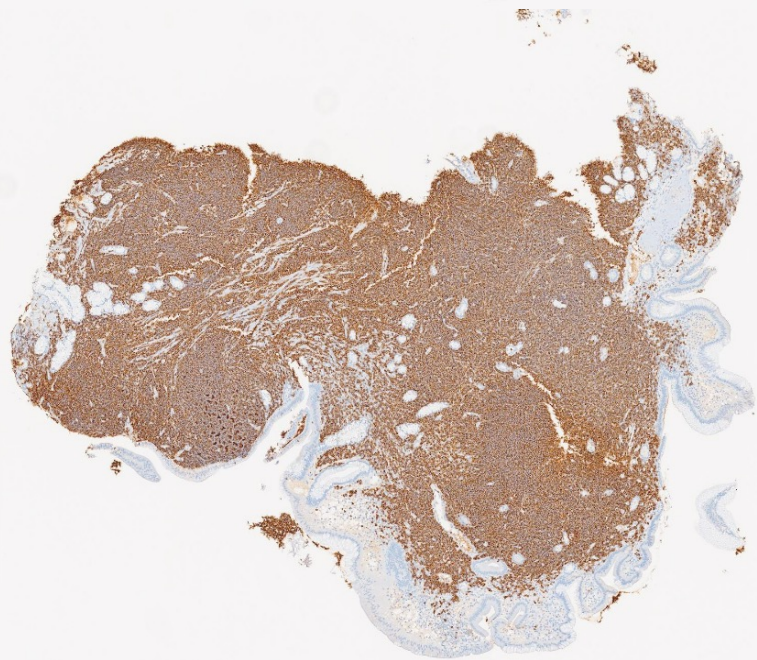
SOX11



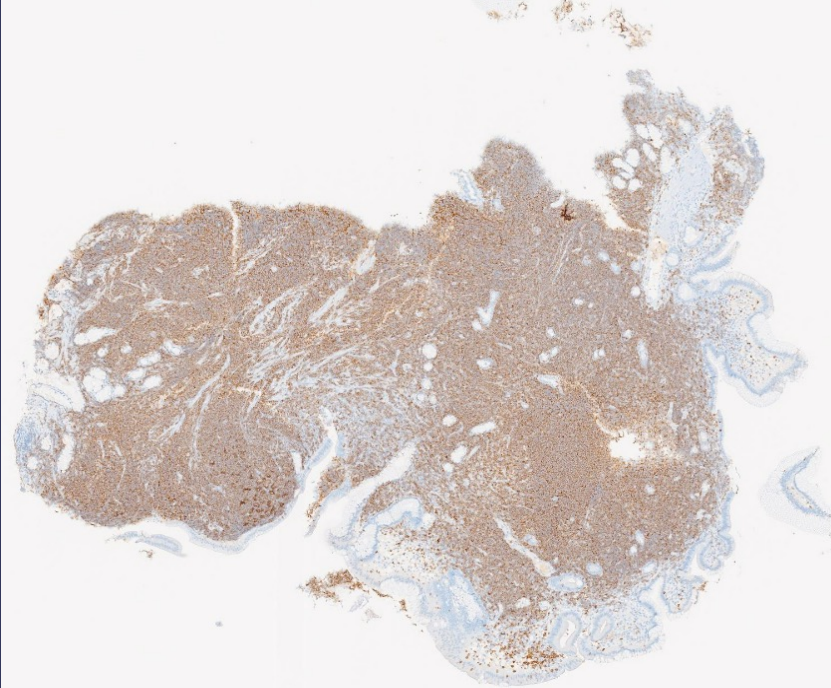
CD3



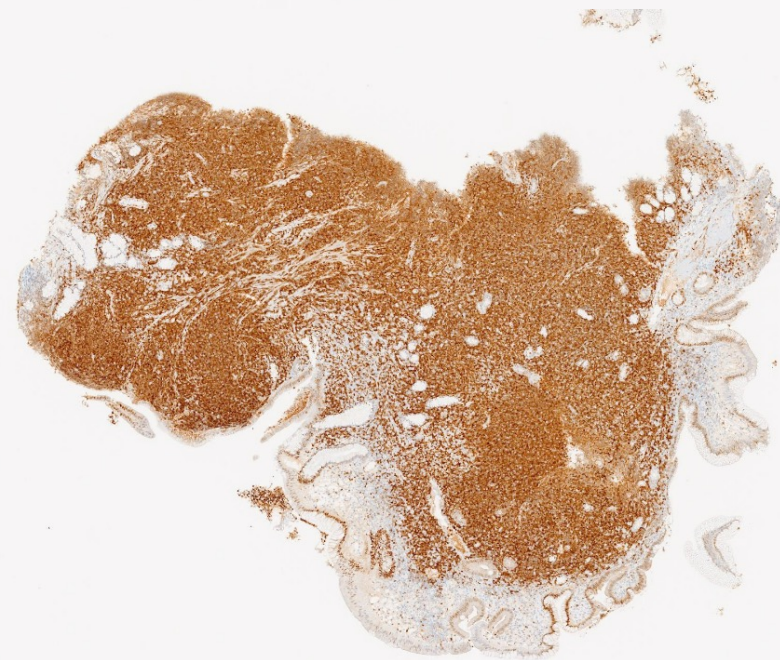
CD20

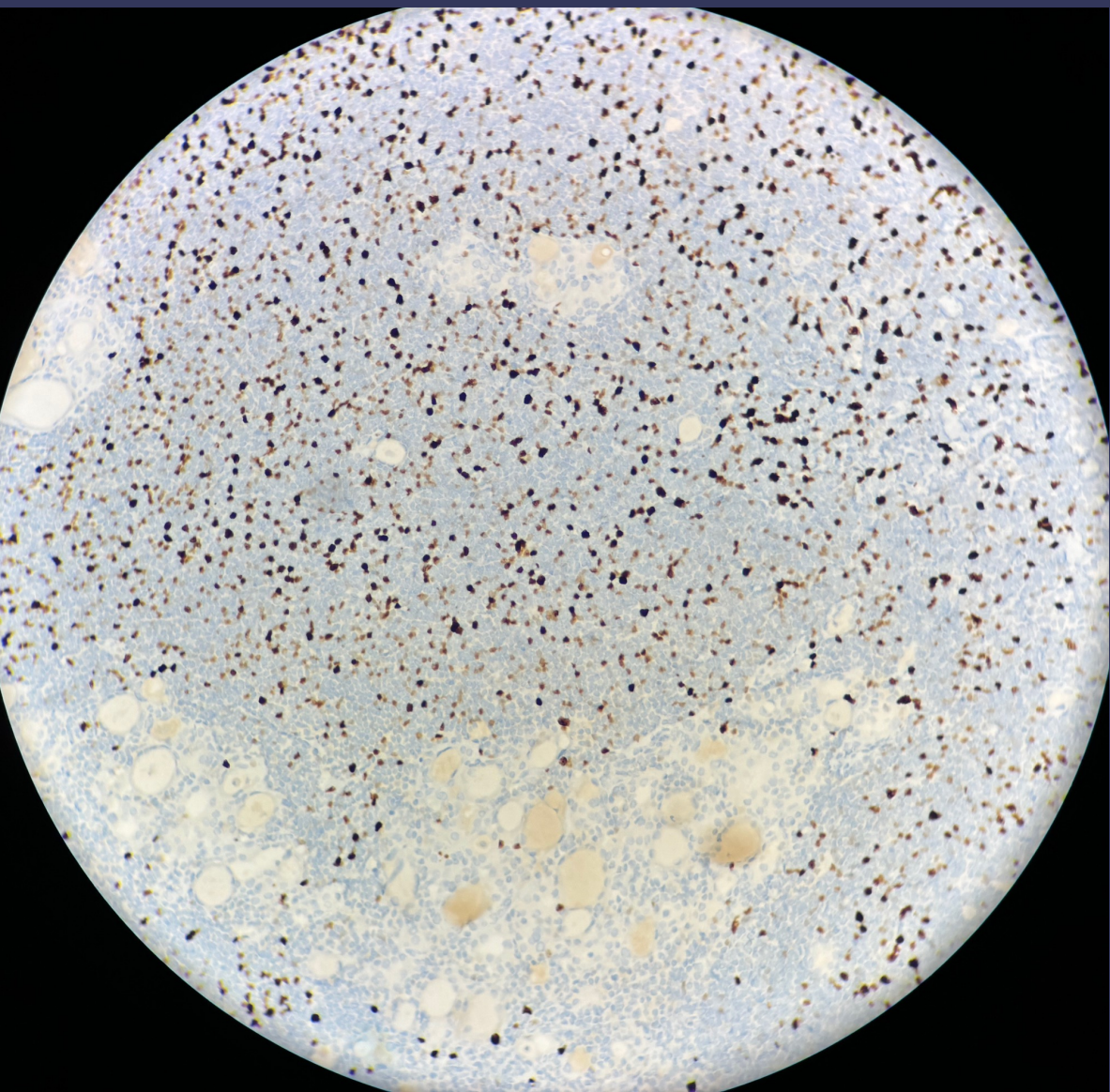


CD5



Ciclina
D1



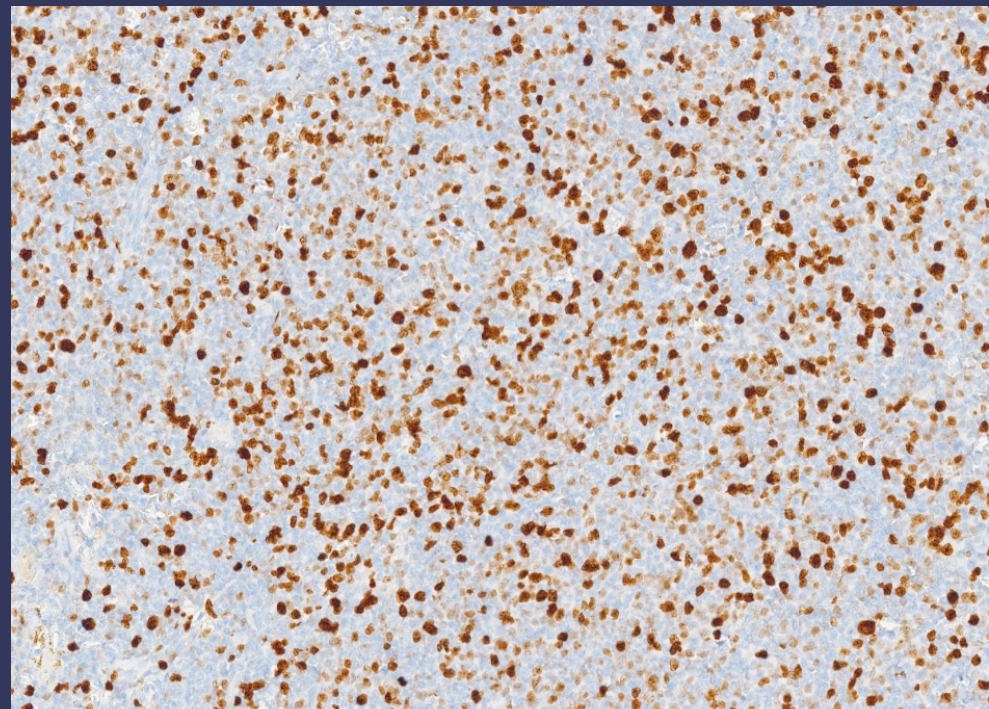


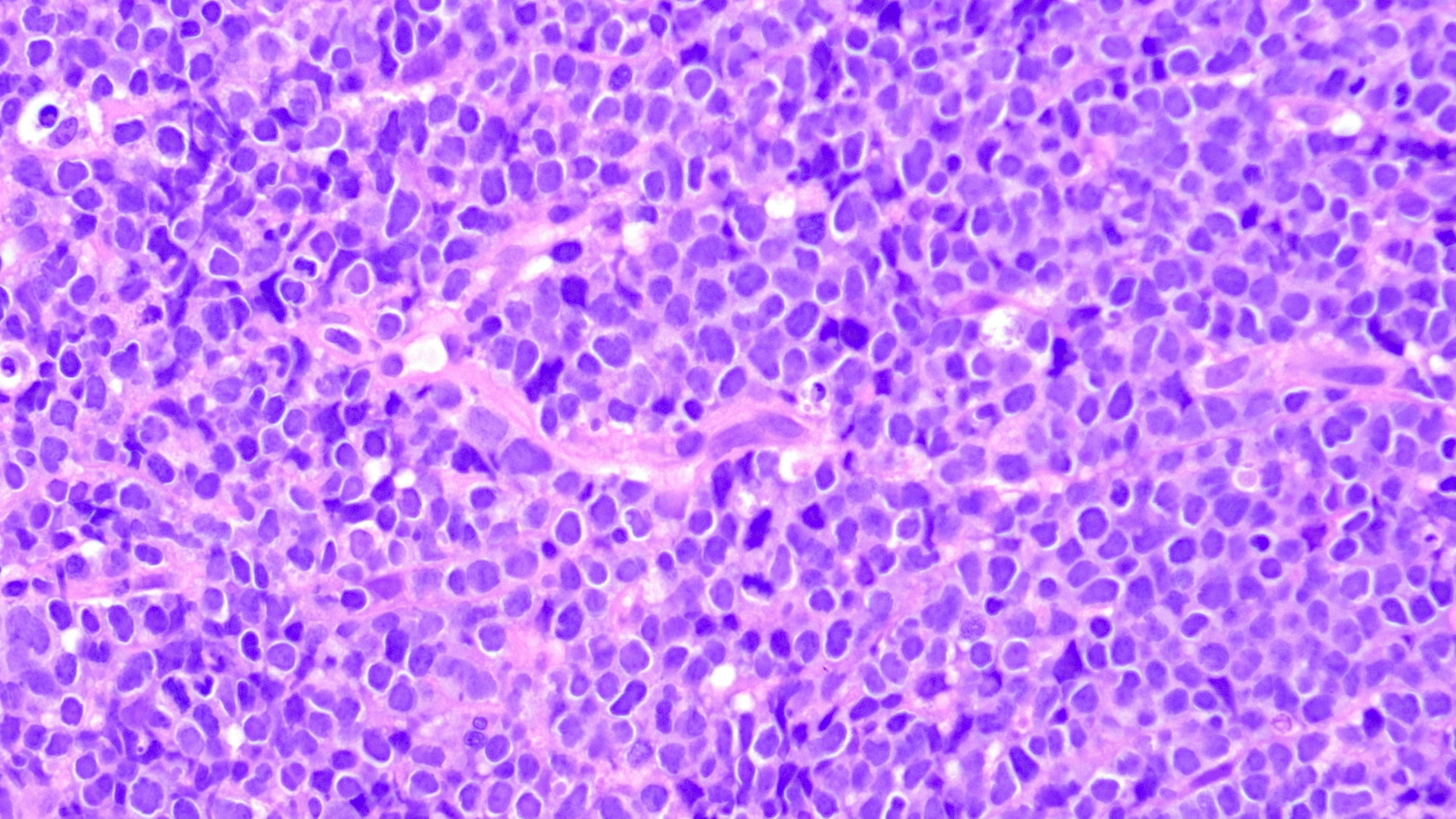
KI67 20%

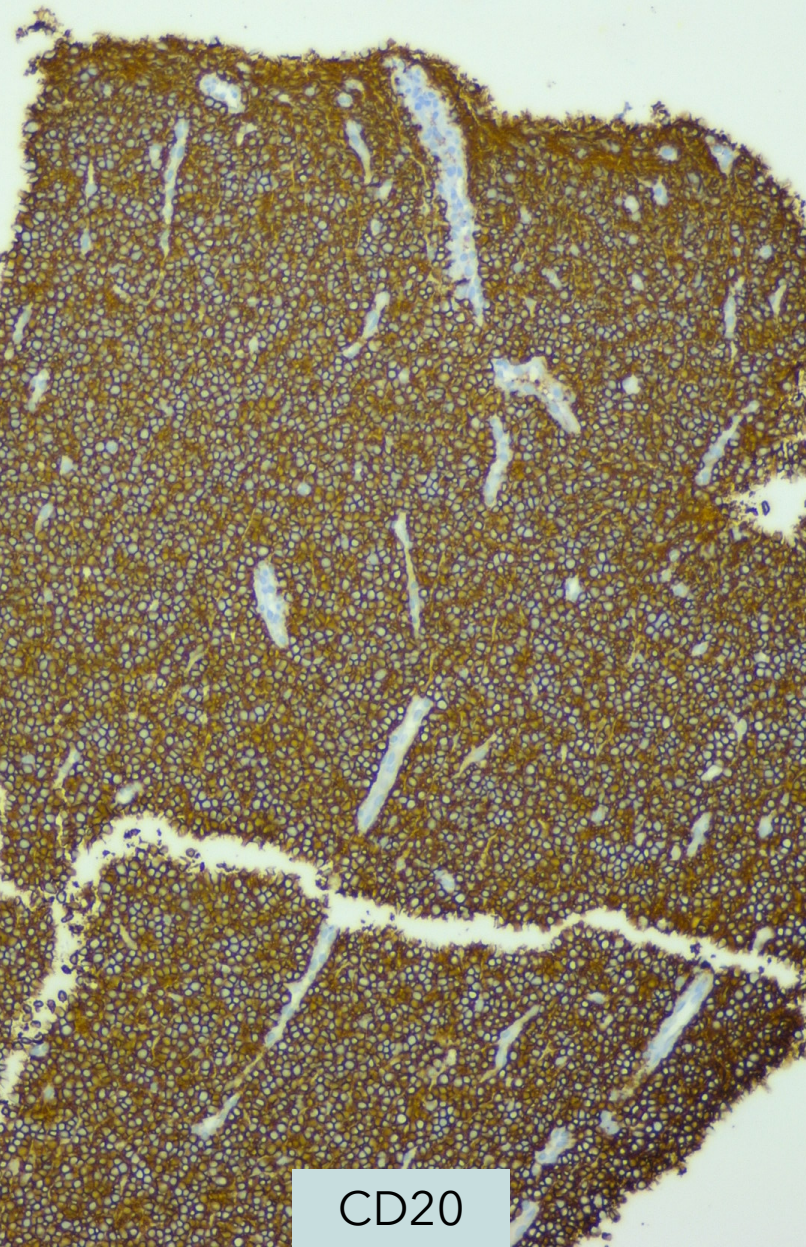
KI67 90%



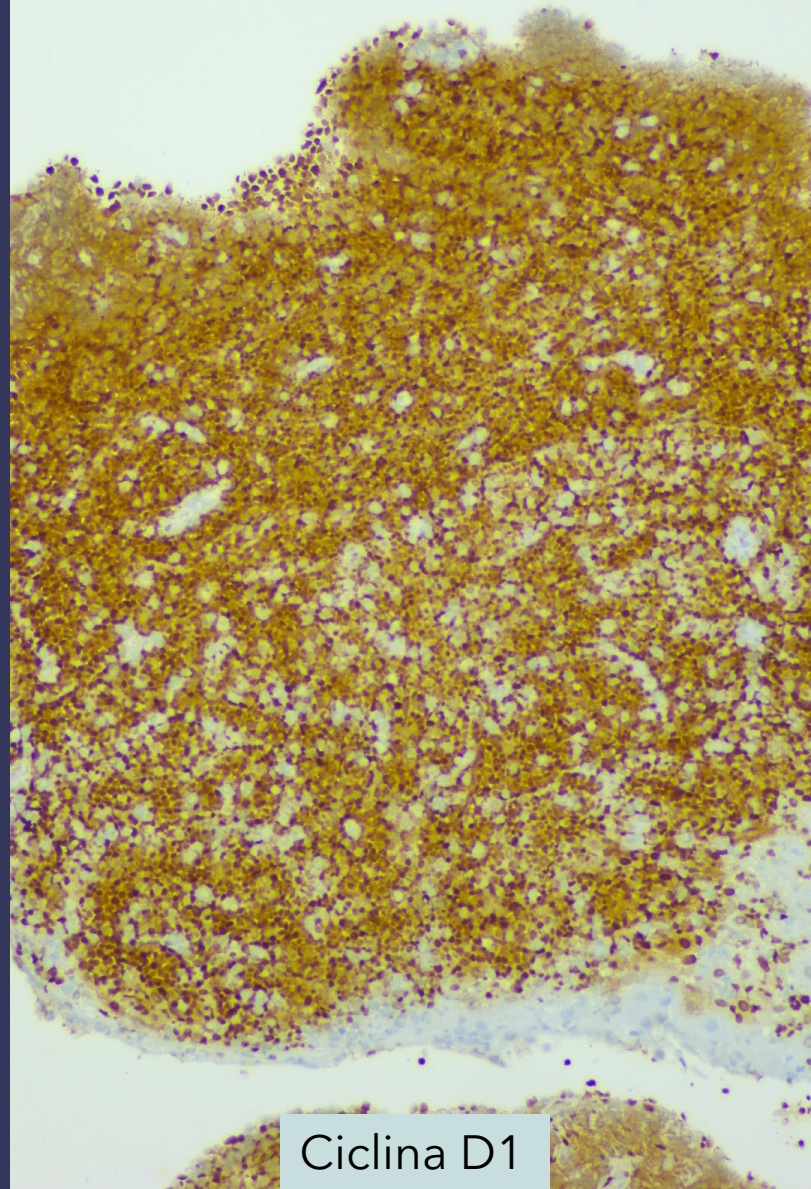
KI67 40%



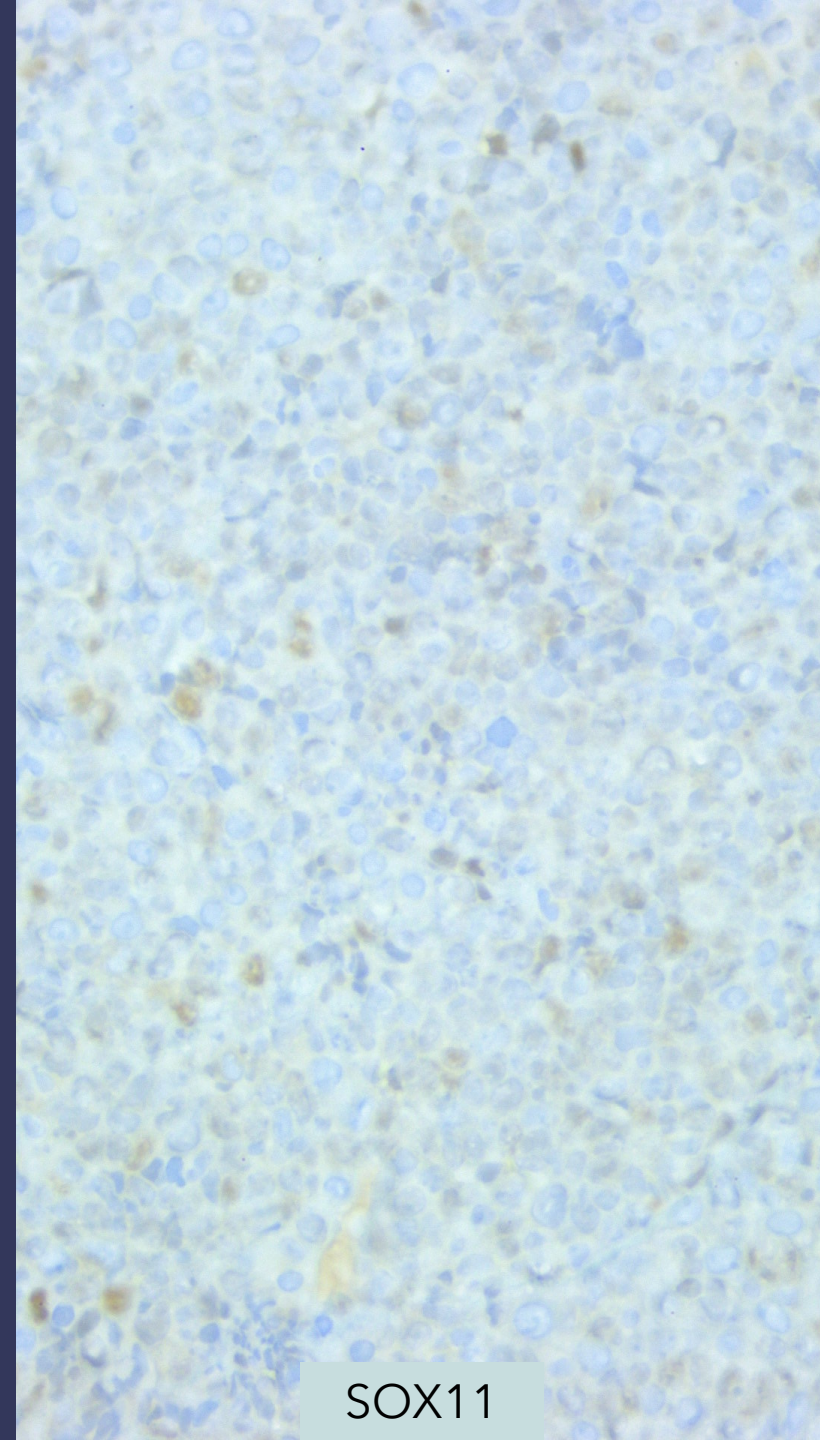




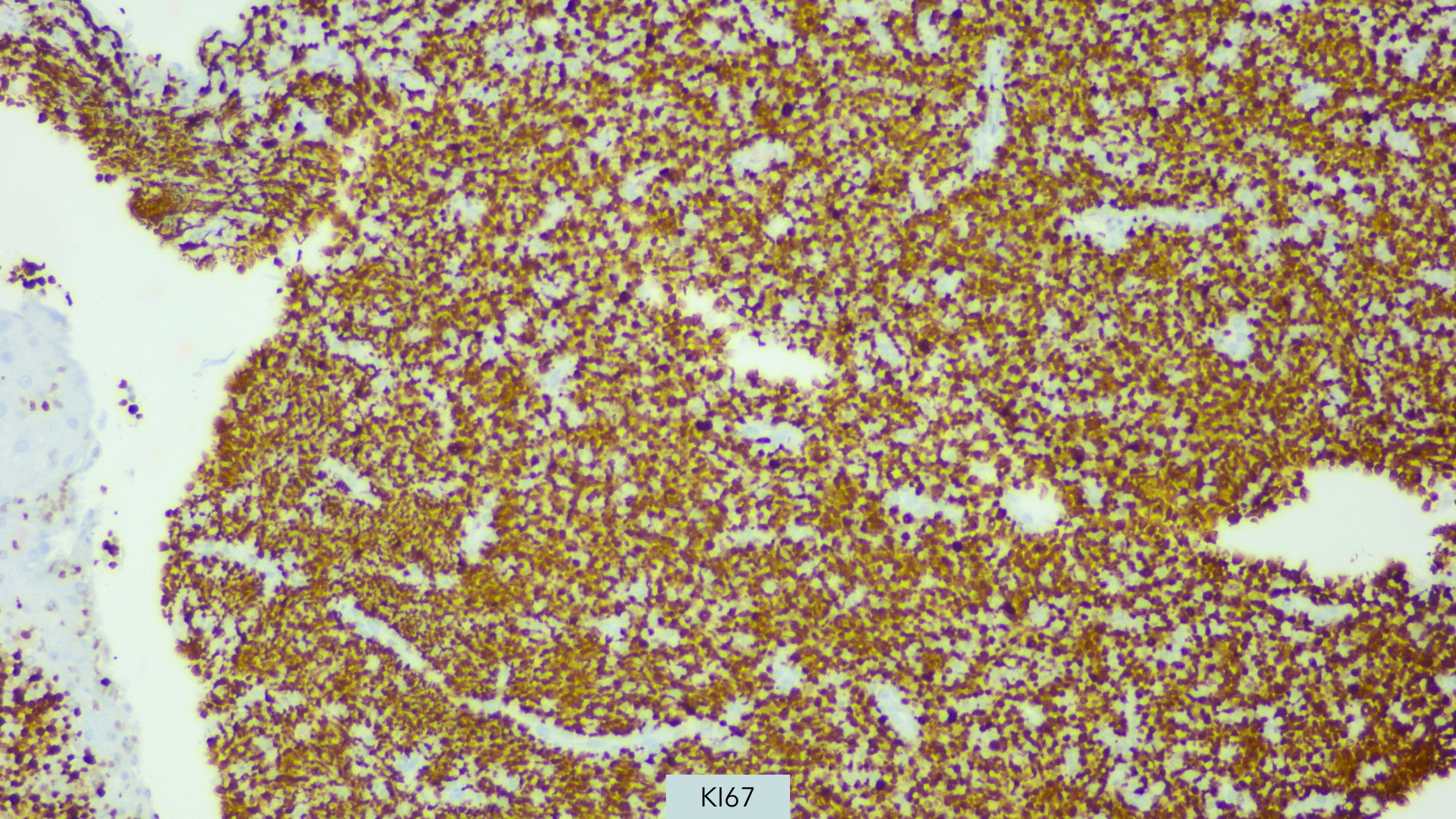
CD20



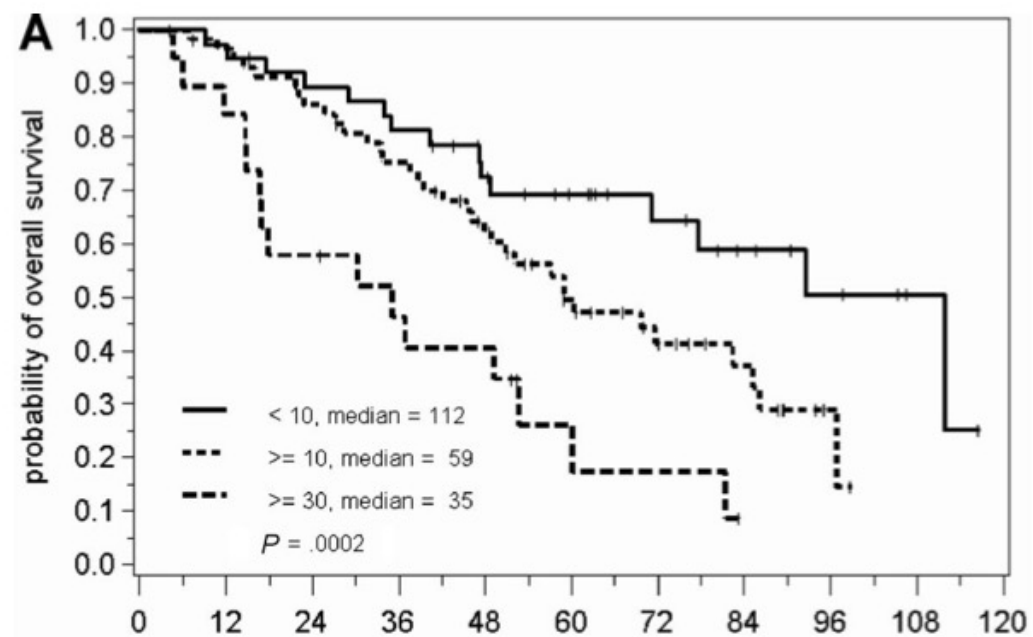
Ciclina D1



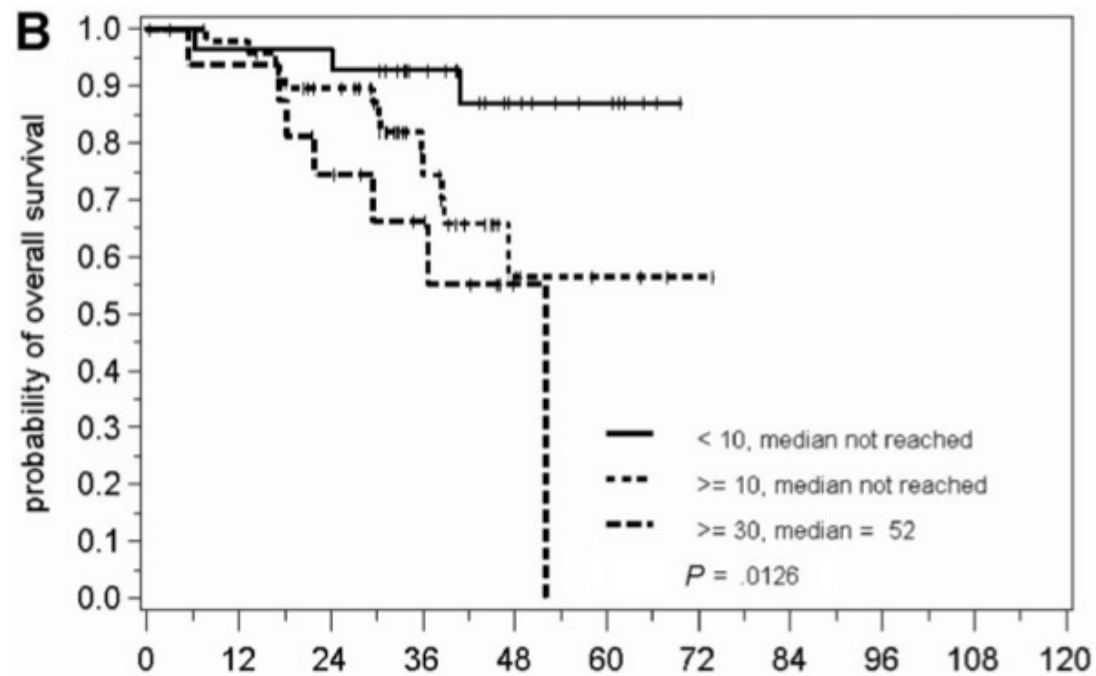
SOX11



KI67



	months since registration										
numbers of patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
< 10	38	37	33	30	24	18	13	9	6	2	
≥ 10	59	55	49	42	32	21	14	9	2	0	
≥ 30	19	16	11	8	7	3	2	0			

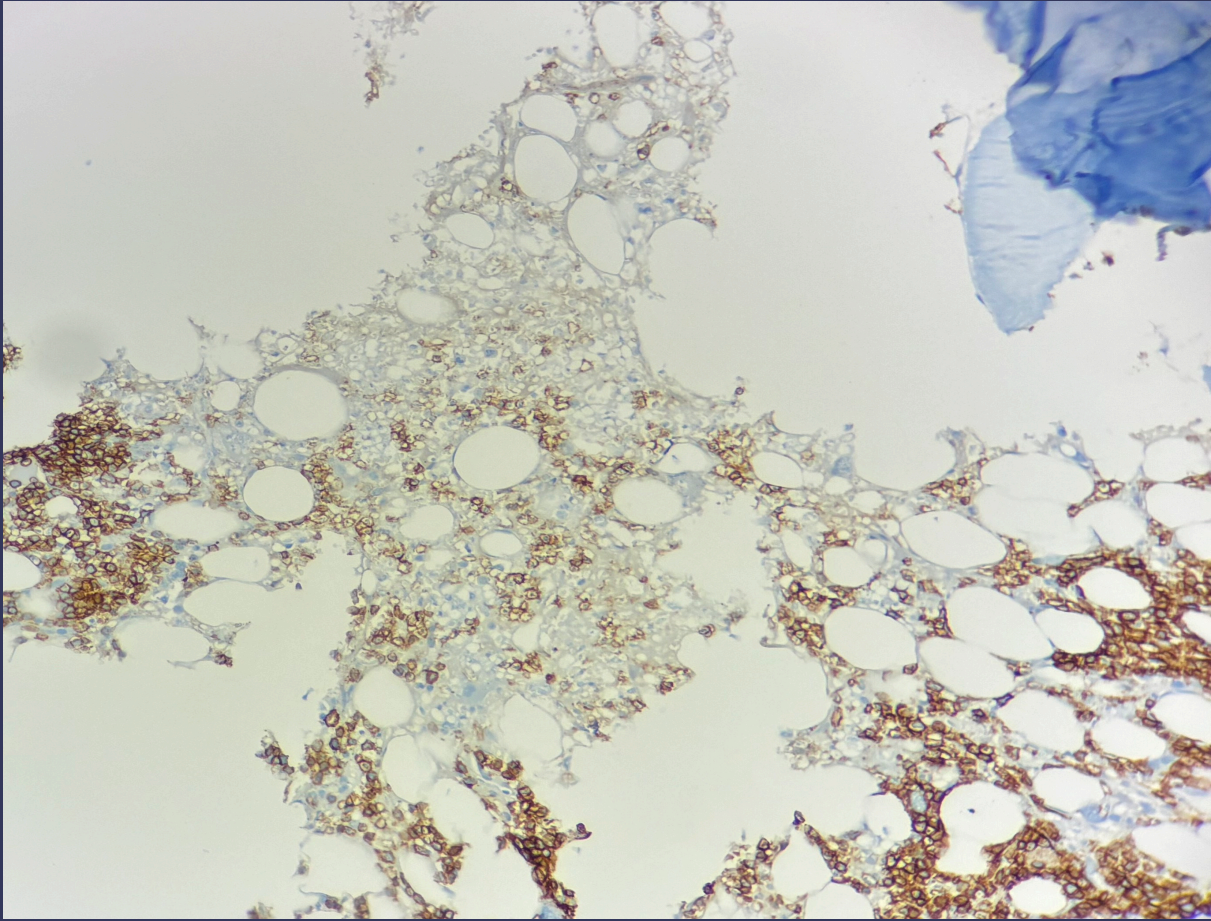


	months since registration							
numbers of patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
< 10	30	27		20	11	7	0	0
≥ 10	50	48	40	19	6	3	1	0
≥ 30	16	15	11	7	1	0		

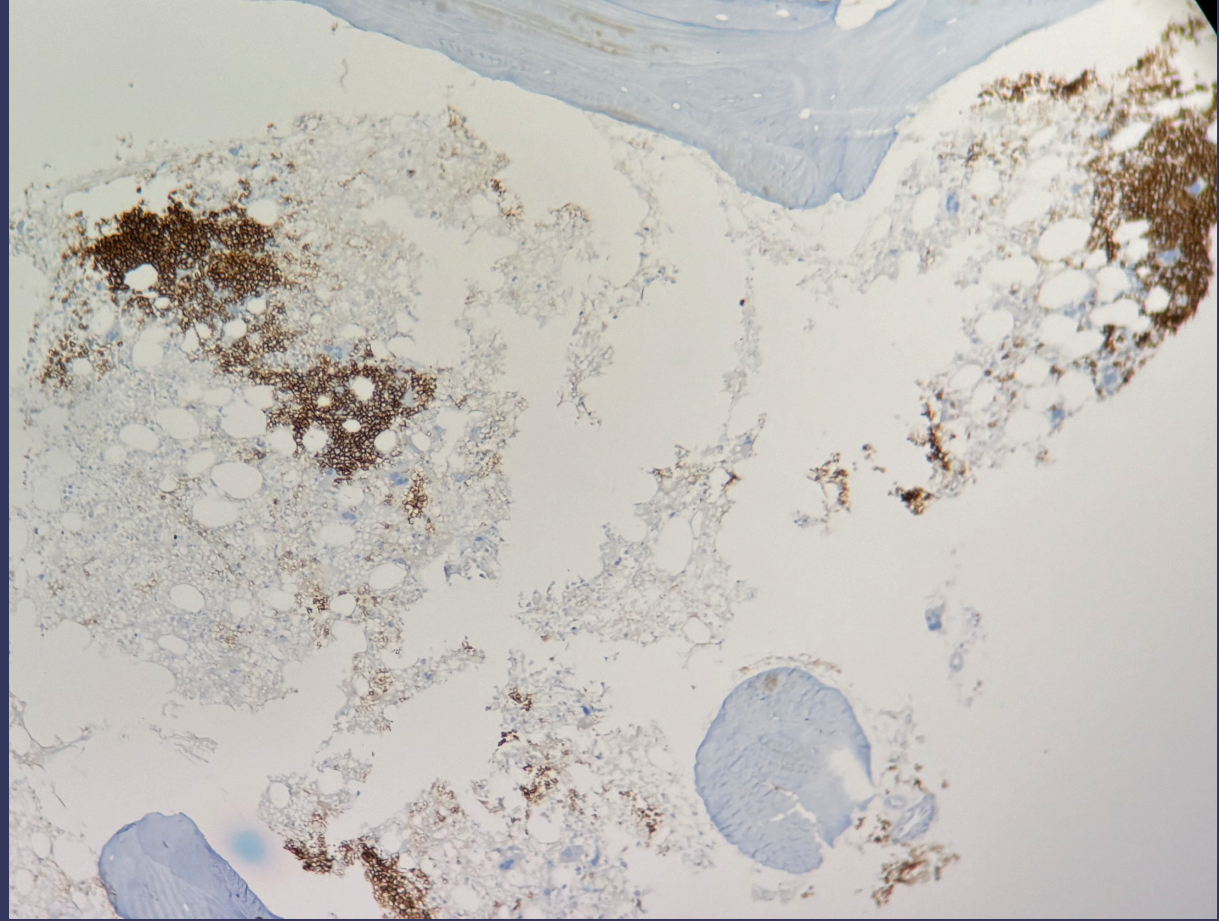
Figure 1. Kaplan-Meier plot for overall survival of patients treated with CHOP (A) and R-CHOP (B) stratified in 3 groups according to the Ki-67 index of less than 10% (< 10), 10% to less than 30% (≥10), and 30% or more (≥30) Ki-67 positive cells.

Morfología e inmunohistoquímica

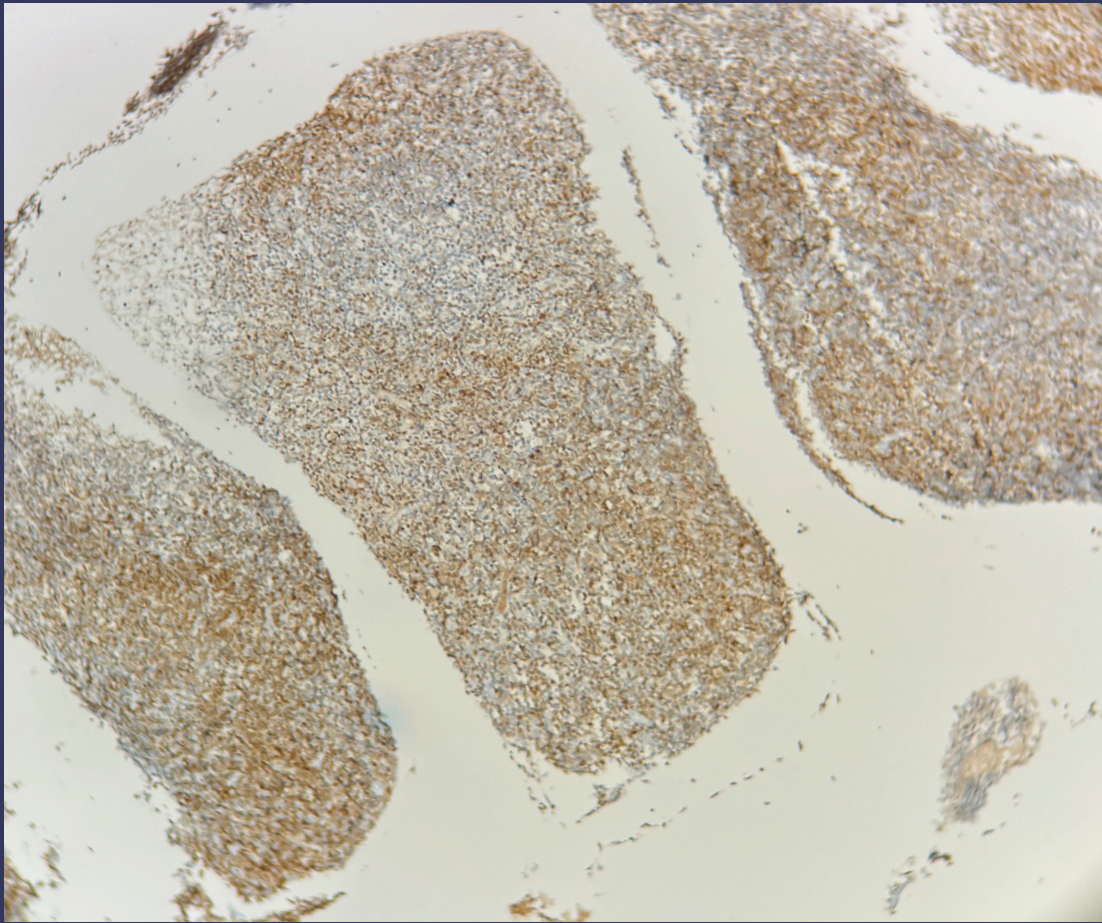
- Patrones de infiltración de la médula ósea por LCM



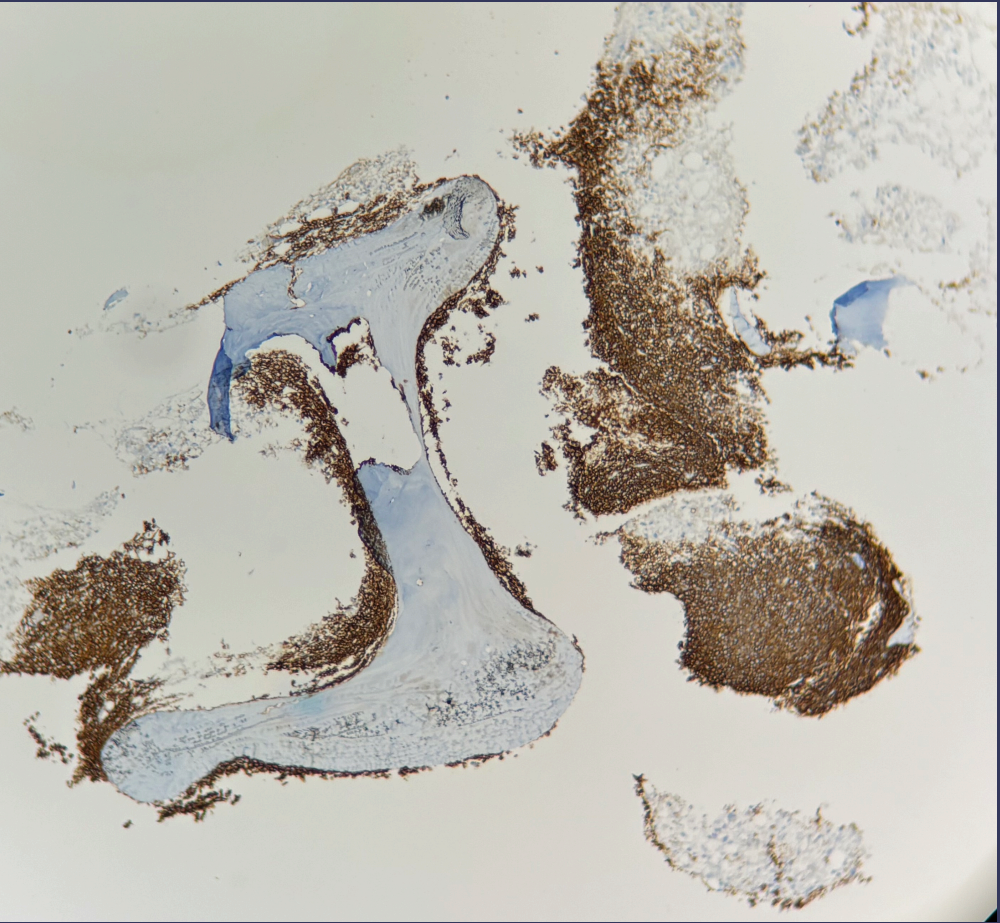
Interstitial



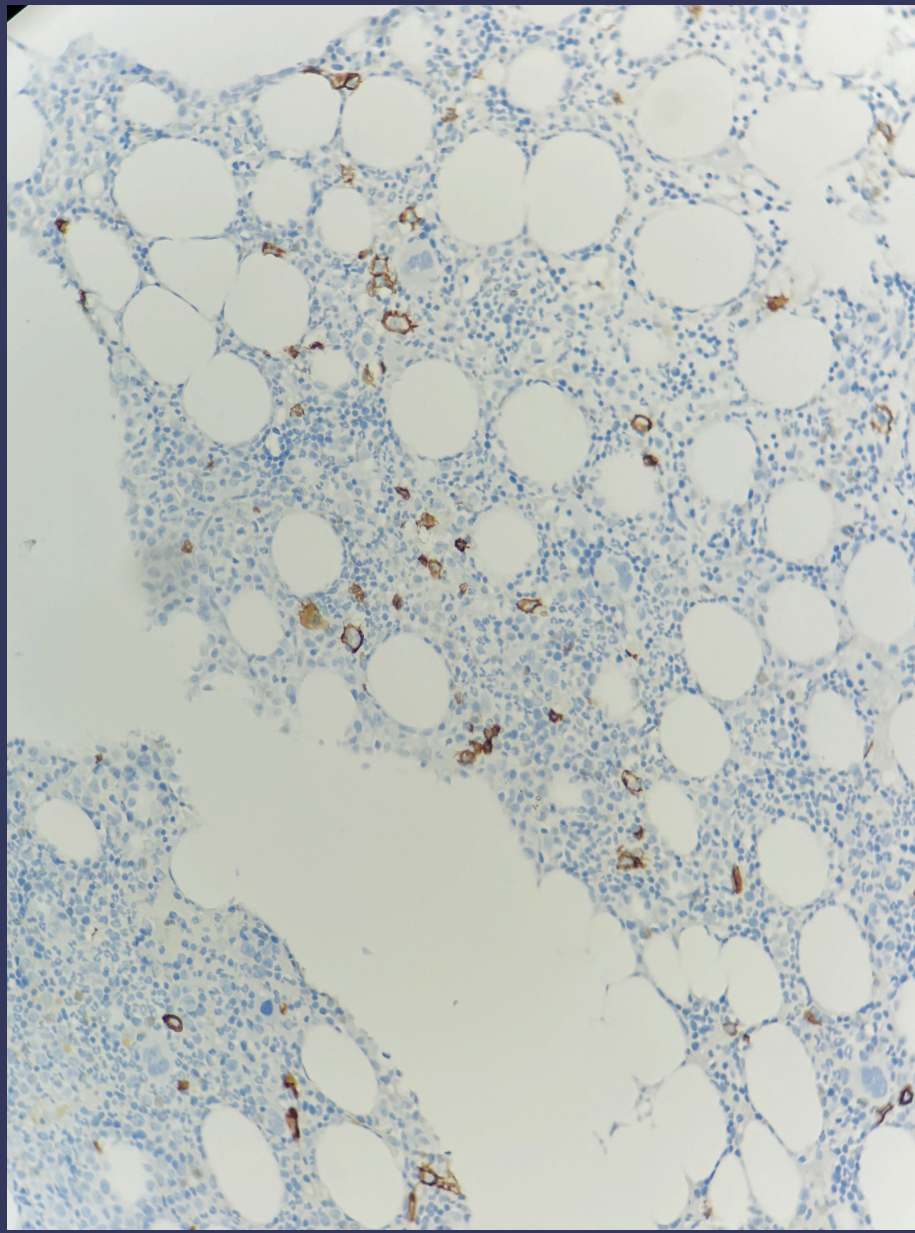
Nodular



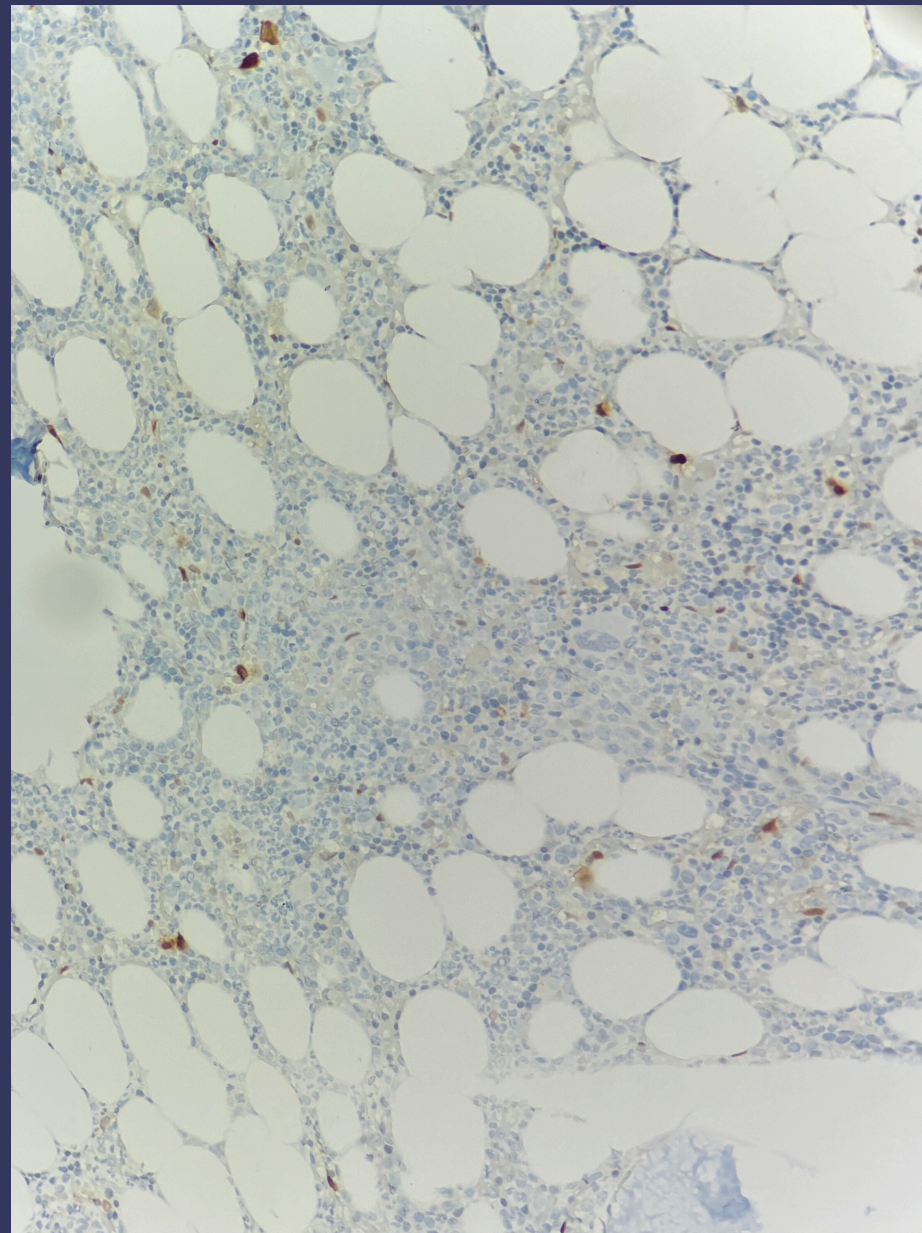
Difuso



Paratrabeccular



CD20



Ciclina D1

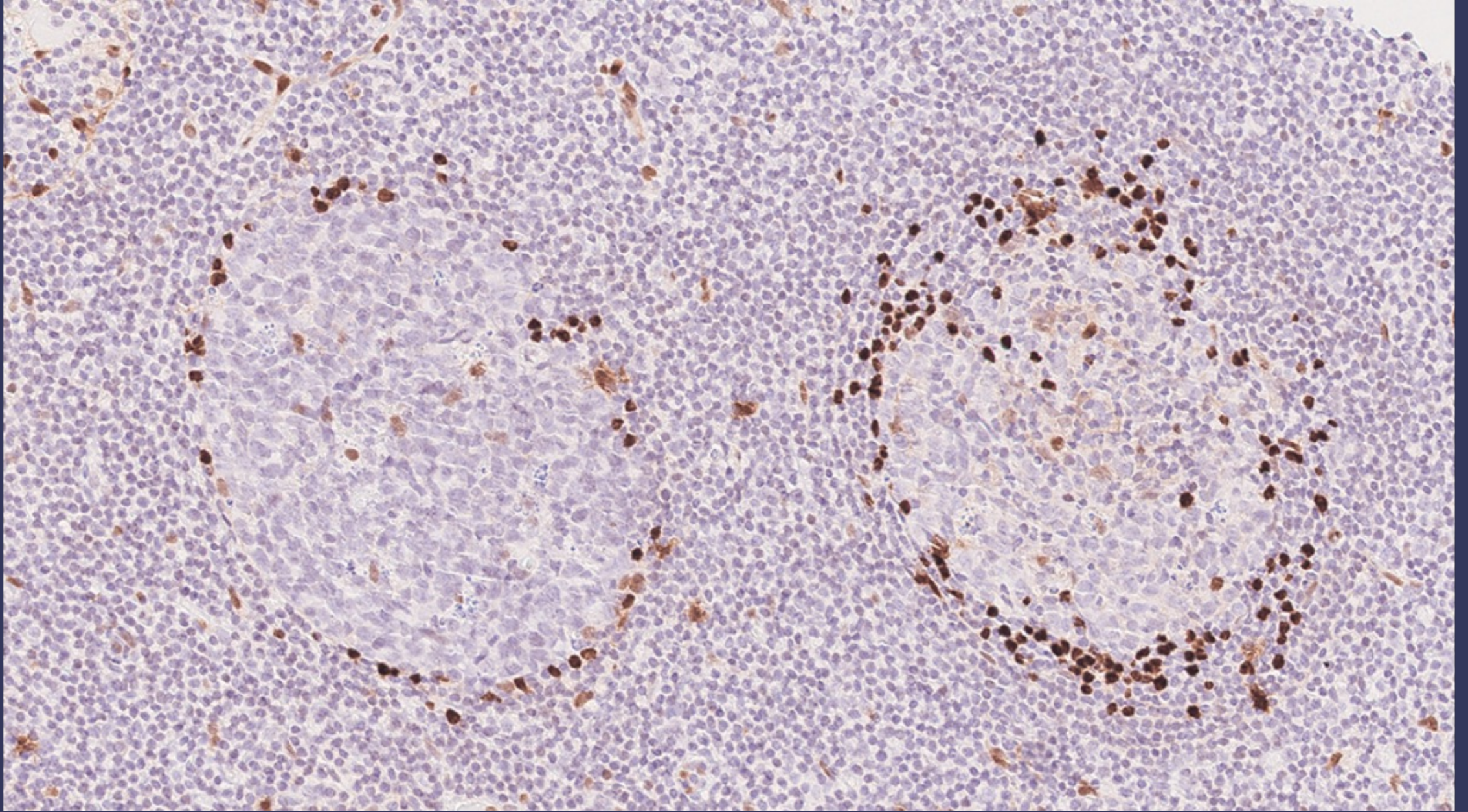
LCM leucémico no nodal

- Cuadro caracterizado por la afectación de la sangre, la médula ósea y el bazo por células neoplásicas con similitudes morfológicas e inmunofenotípicas con el linfoma de células del manto ganglionar, con evidencia ausente o mínima de linfadenopatías, y generalmente con una presentación asintomática.
- Compromiso gastrointestinal puede estar presente
- Pacientes asintomáticos, con linfocitosis lentamente progresiva
- CMF
 - Pueden presentar expresión de CD200 y CD23 (como LLC)
- Biopsia médula ósea
 - Usualmente existe compromiso medular (intersticial y nódulos pequeños)
 - SOX11 de muy baja expresión o negativo

Neoplasia de células del manto in situ

- Definida por la presencia de células B positivas ciclina D1+, generalmente con reordenamiento CCND1, restringidas a zonas del manto generalmente no expandidas de folículos linfoides.
- Usualmente nodal (puede afectar sitios extranodales)
- Afectación de más de un sitio anatómico no excluye esta entidad
- Hallazgo incidental de curso indolente (progresión a LCM sistémico < 10%)
- Puede estar asociado a otros Sd. Linfoproliferativos
 - LLC
 - Marginal (nodal y extranodal)
 - Linfoma folicular (neoplasia folicular in situ)

Feature	Mantle zone growth of MCL	In situ MCL neoplasm
Lymph node architecture	Altered by expanded follicle mantle zones	Morphologically inconspicuous
Follicle mantle zone	Most mantle zones involved Expanded mantle zones Mantle zones mostly completely replaced by neoplastic cells	Few/focal involved mantle zones Mantle zones not expanded Partial replacement of mantle zones by neoplastic cells (mostly inner part of mantle, rarely in the germinal centre)
Accompanying growth pattern	Frequent additional nodular or diffuse growth of MCL	No other growth pattern detectable
Cyclin D1	Positive in whole follicle mantle; mostly complete replacement of mantle cells; occasionally intrafollicular and perifollicular	Restricted to the inner layer of mantle zone; not all mantle cells are positive; rare, scattered intrafollicular (germinal centre) and perifollicular
CD5	Usually positive	Variable; very difficult to evaluate
Clinical presentation	Relatively frequent presentation of MCL Mostly multifocal lymphadenopathy with or without leukaemic spread and/or bone marrow involvement	Rare Incidental finding in lymph nodes analysed because of an unrelated disease or benign hyperplasia Most cases without involvement of blood and bone marrow

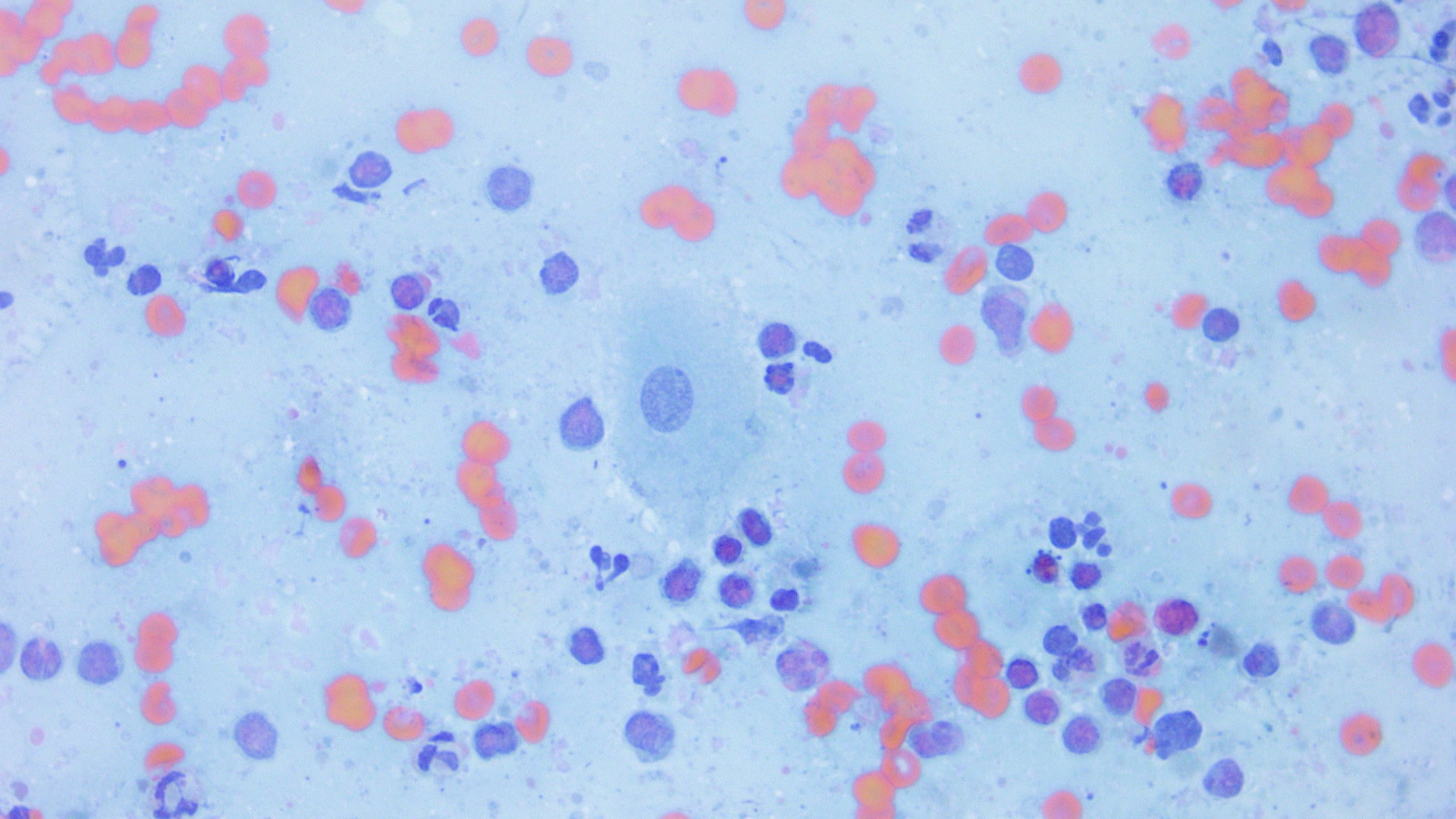


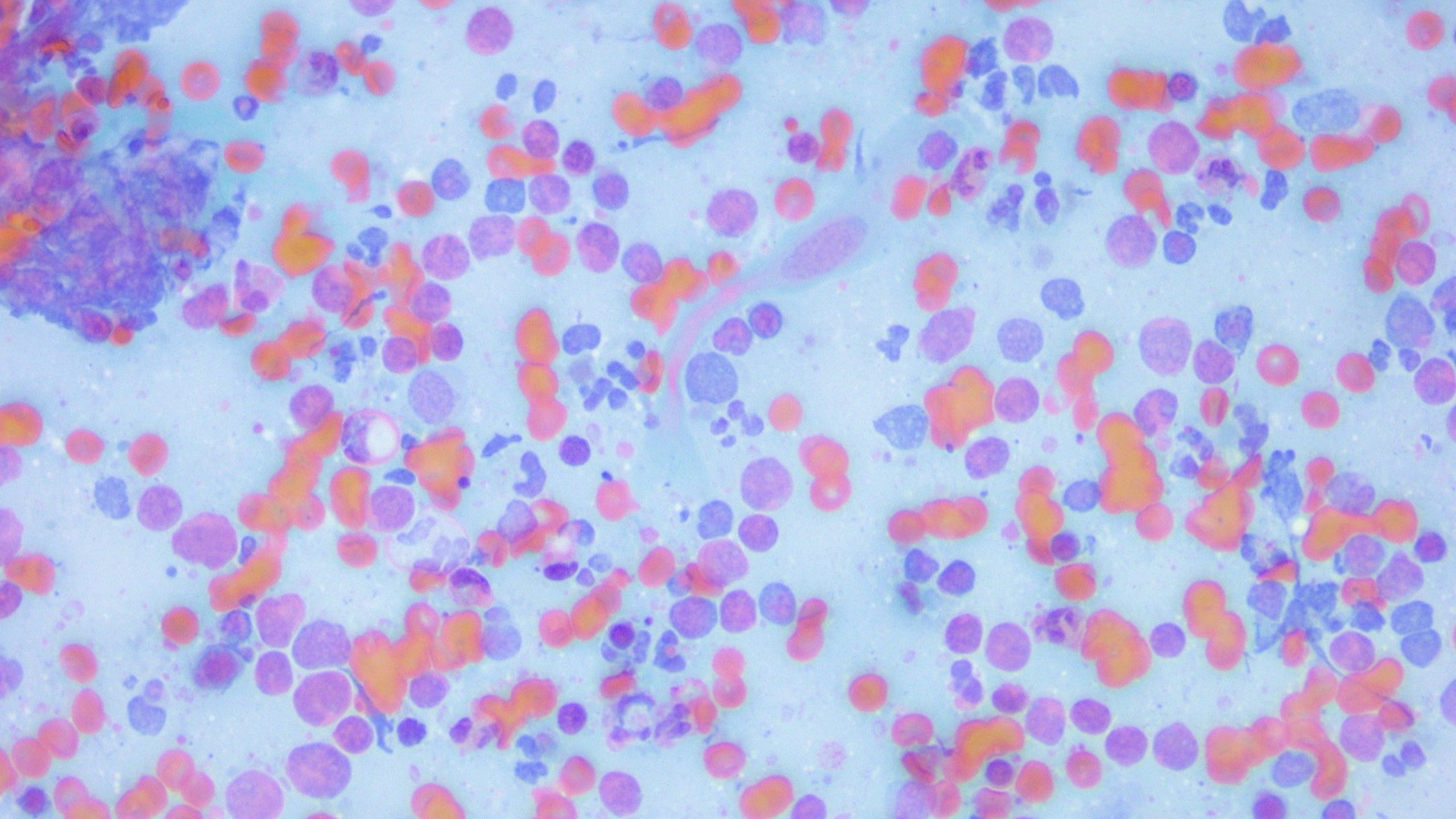
Ciclina D1

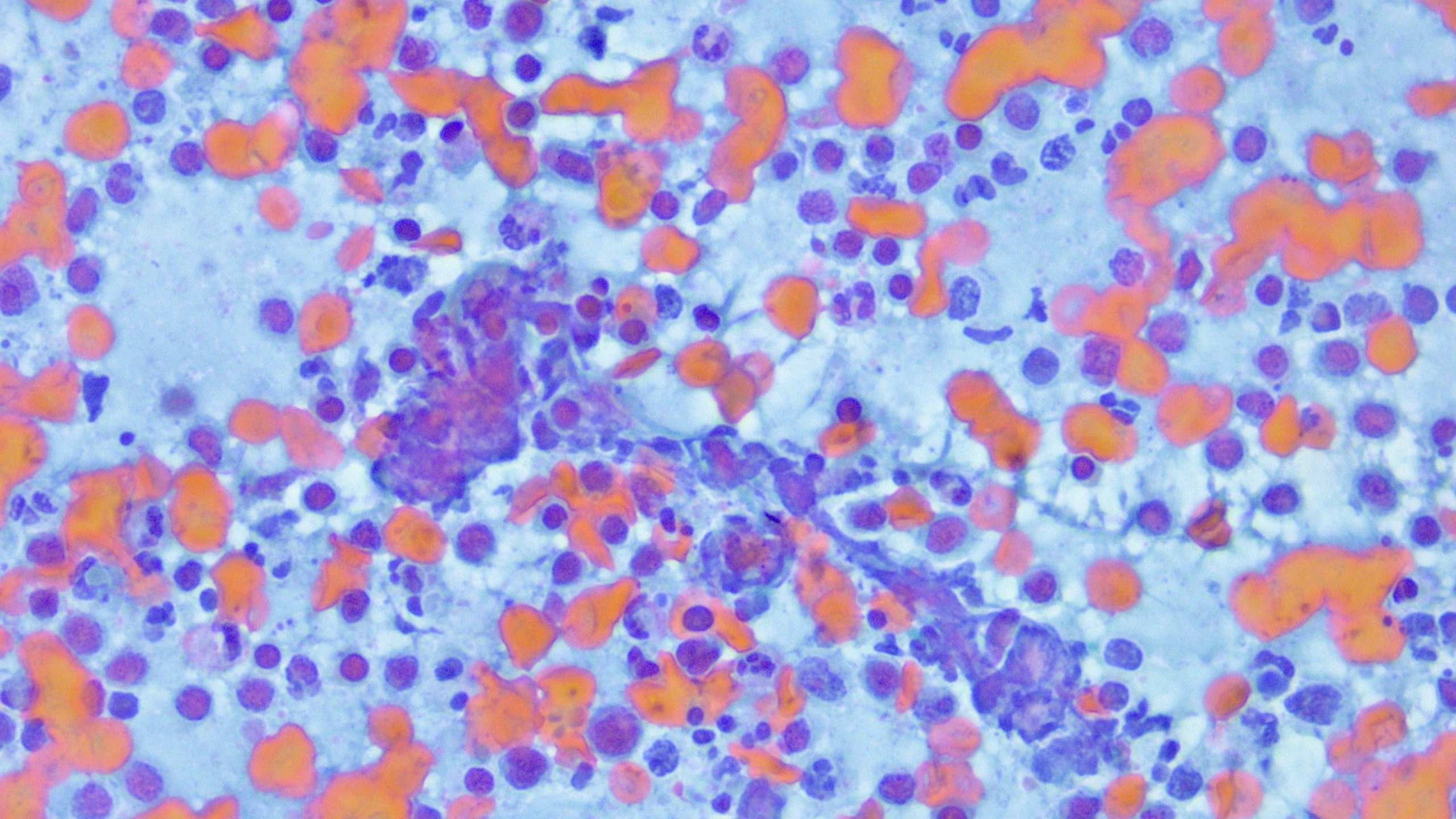
Respecto a "cualquier sitio anatómico puede estar comprometido"

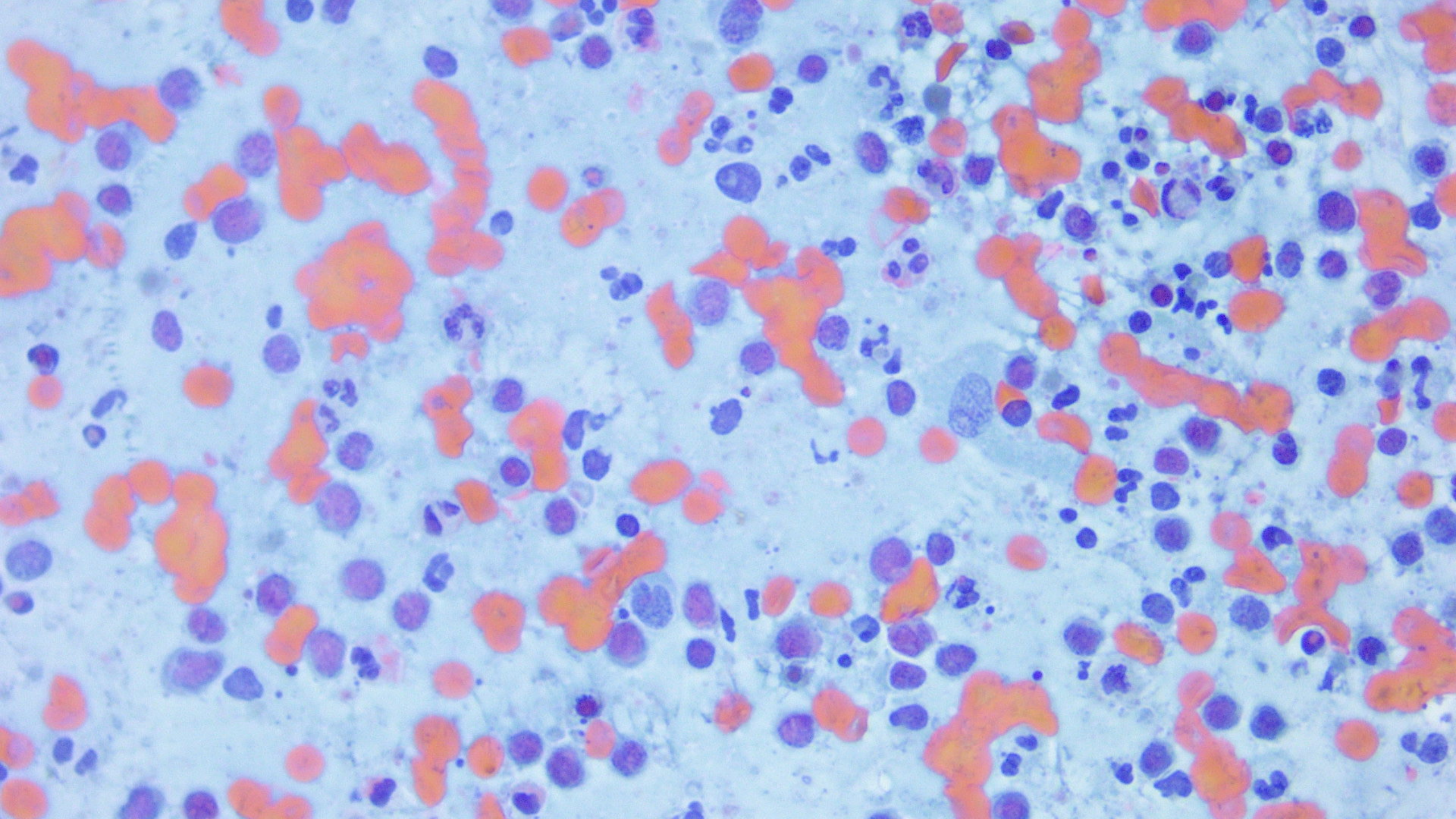
- Paciente sexo femenino
- 58 años
- Derivada de patología cervical
- PAP alterado (E2)
- Colposcopia: lesión tumoral friable de cuello uterino

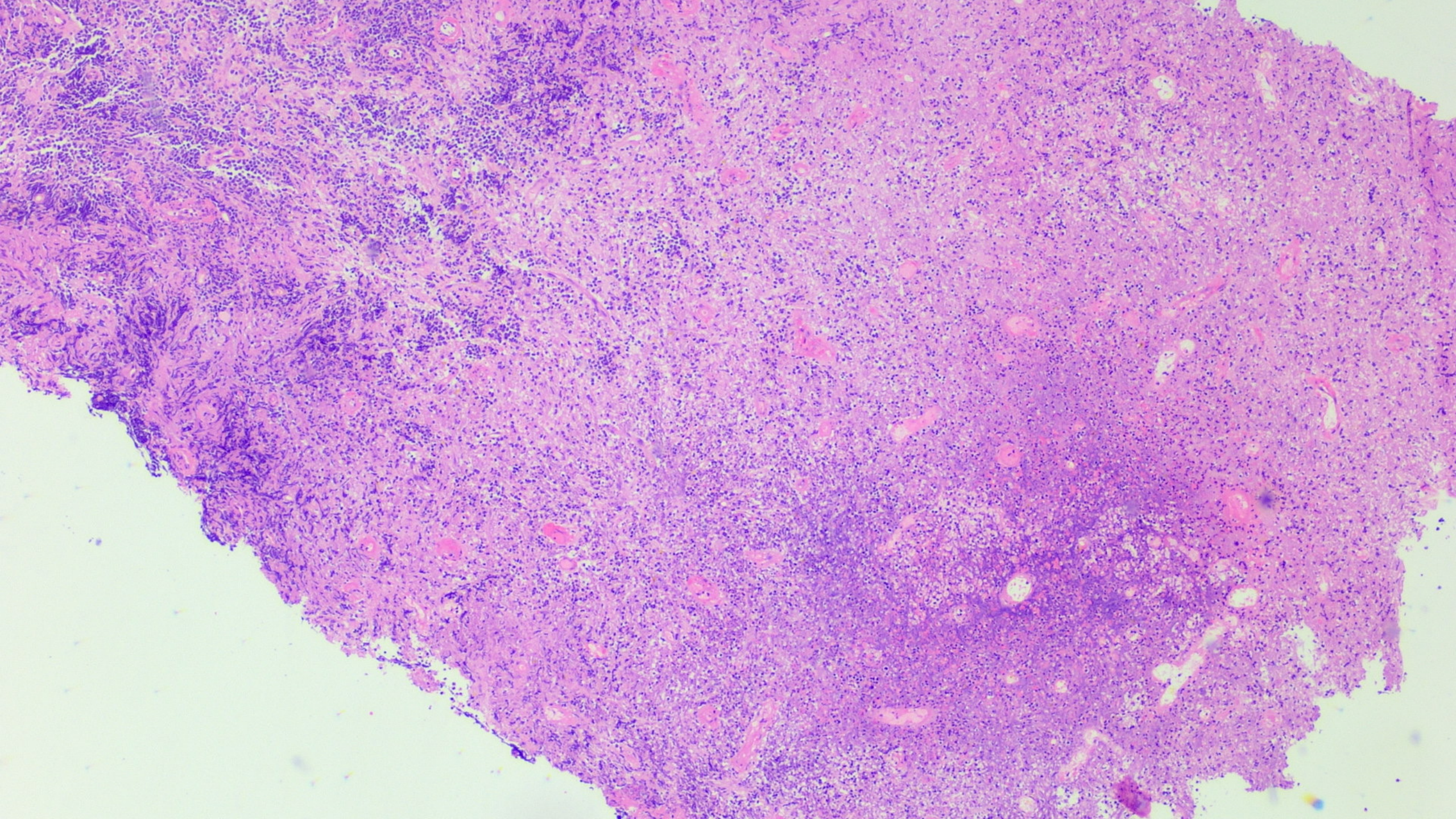
- Dg clínico: CA cervicouterino

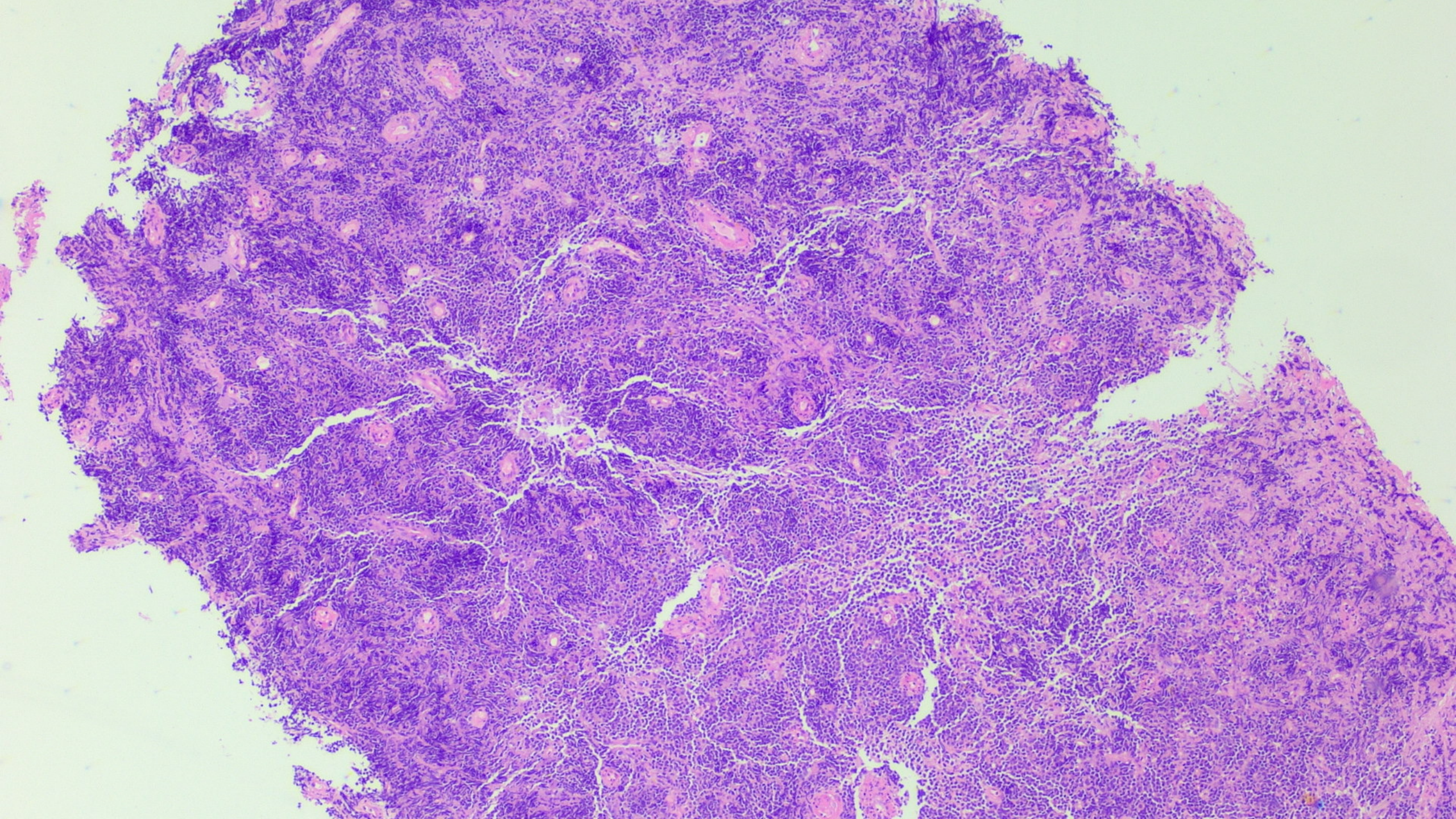


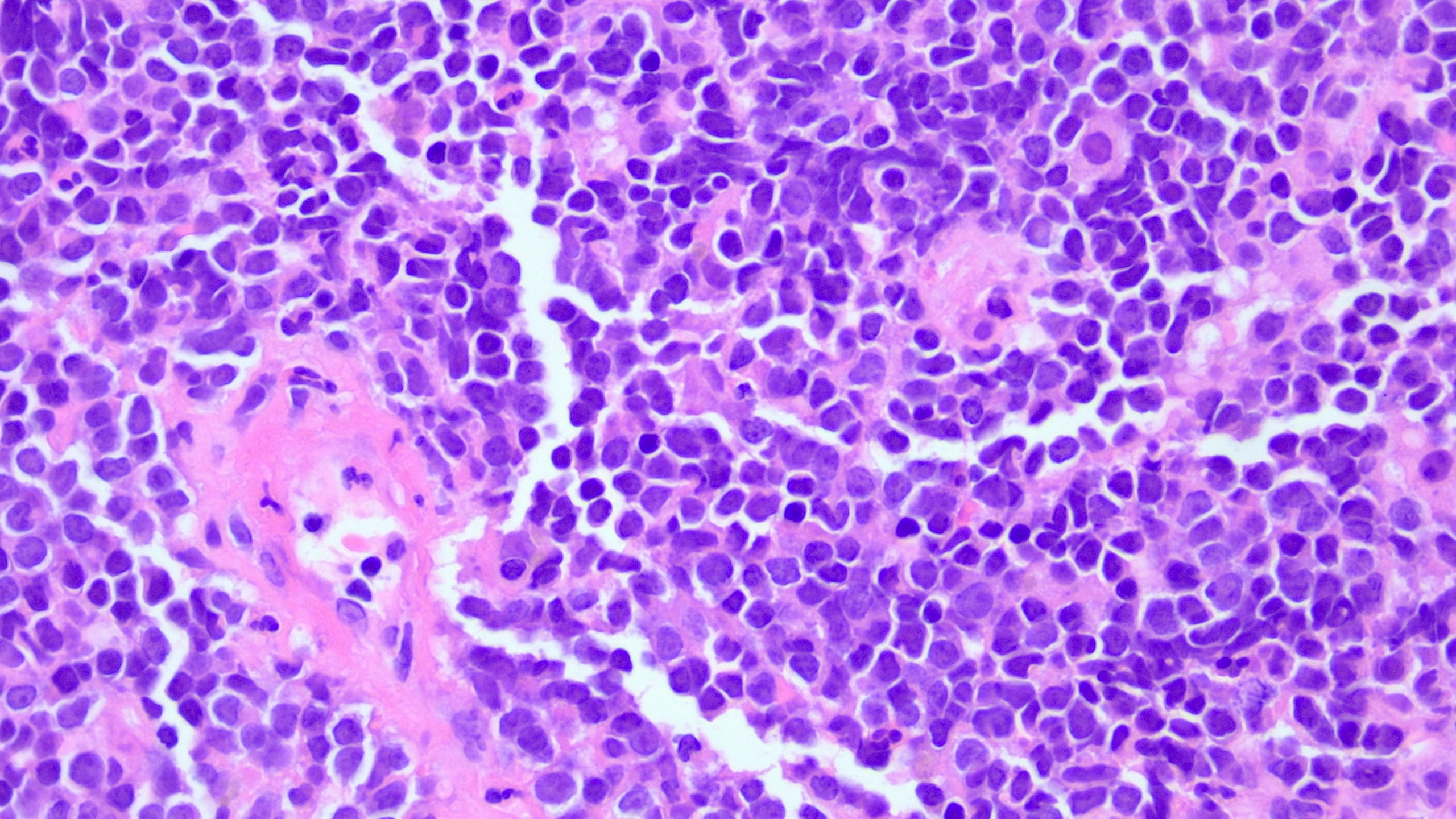


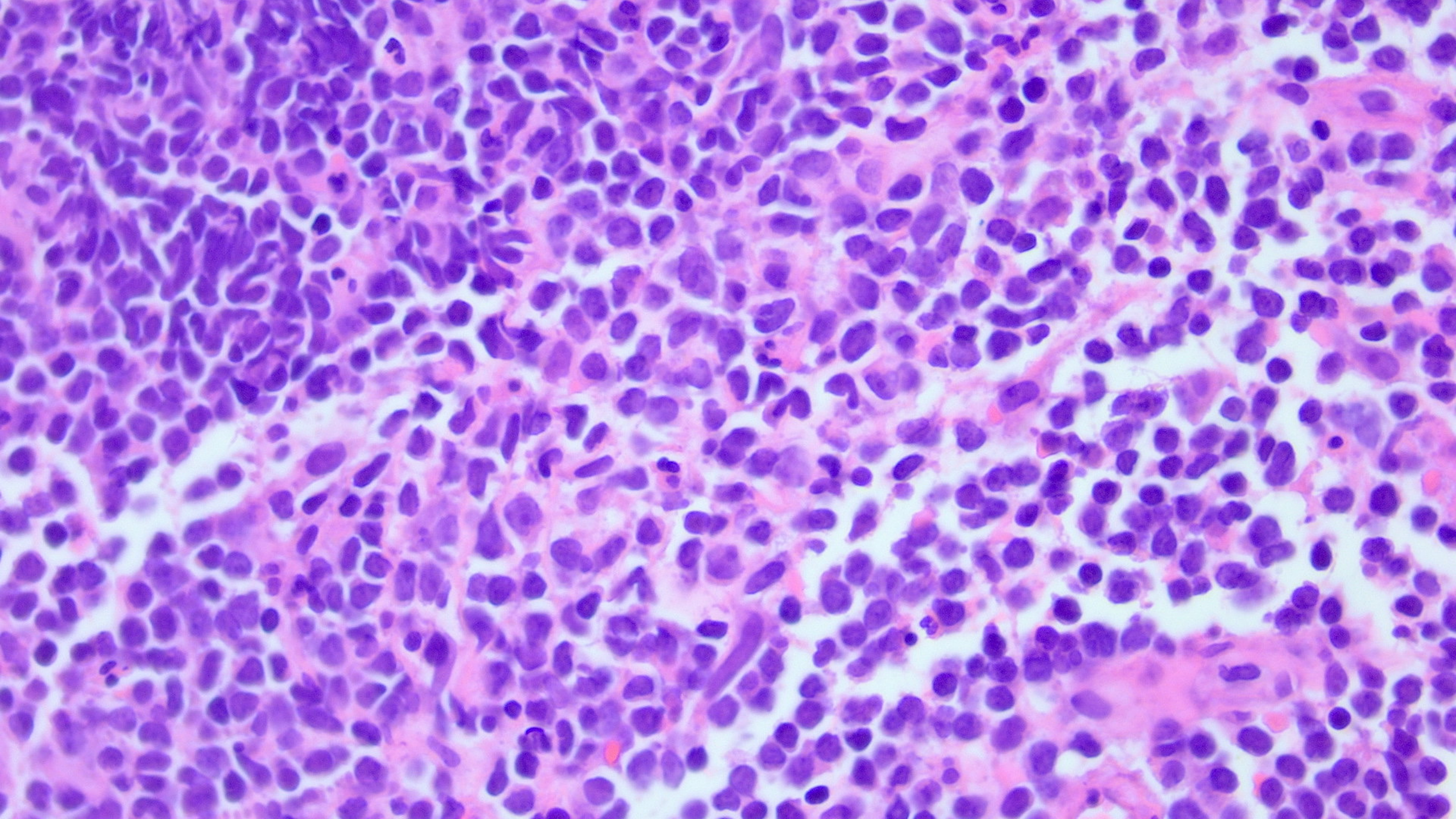


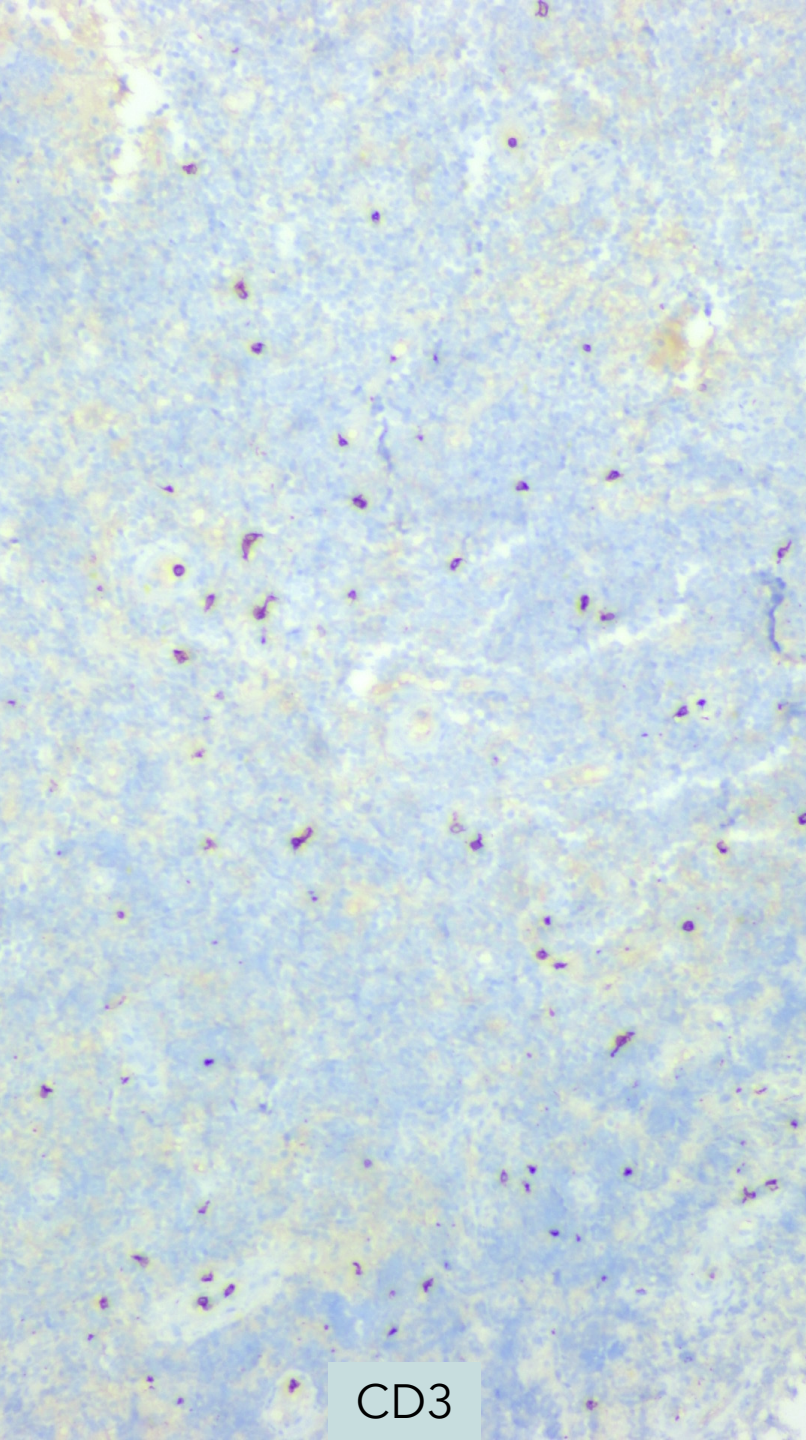




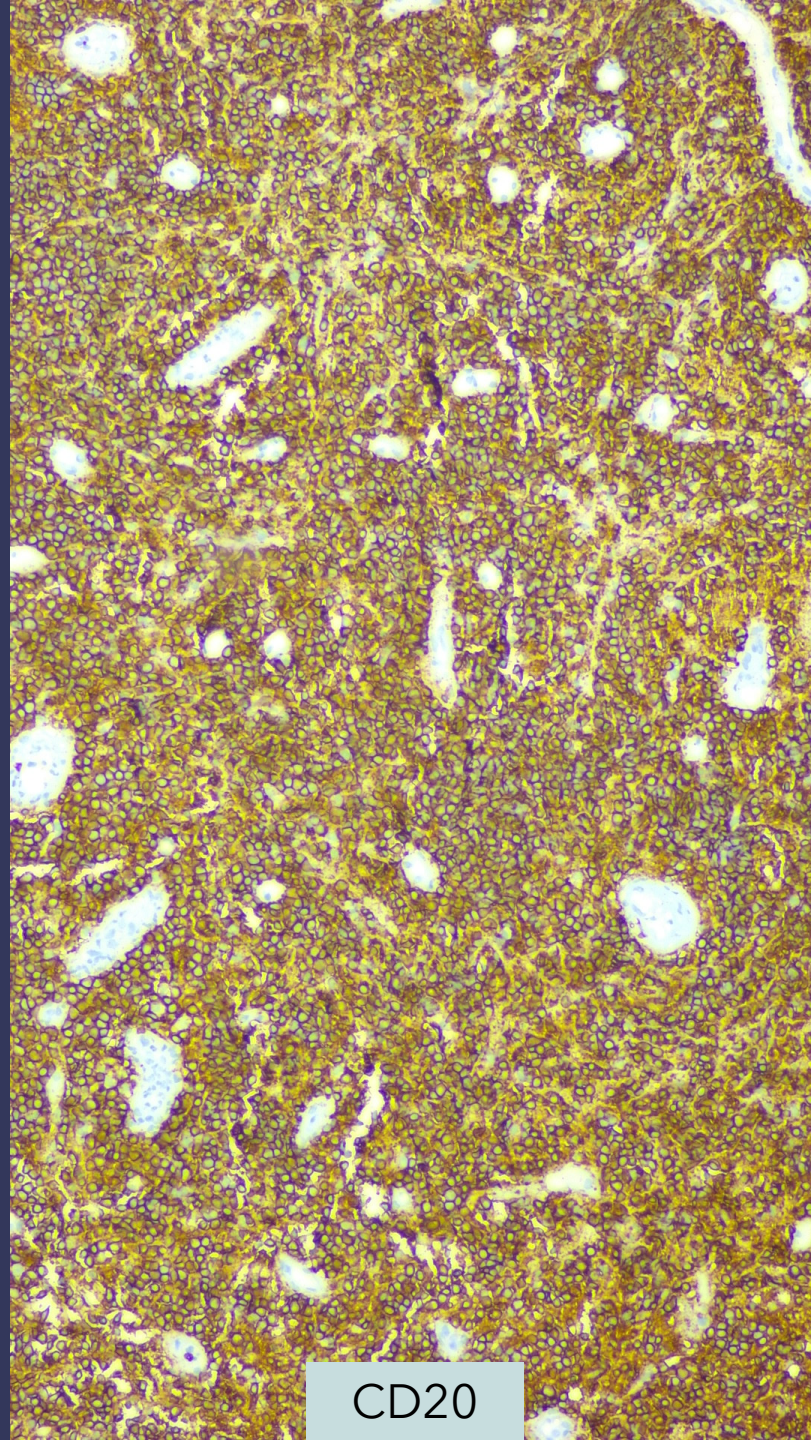




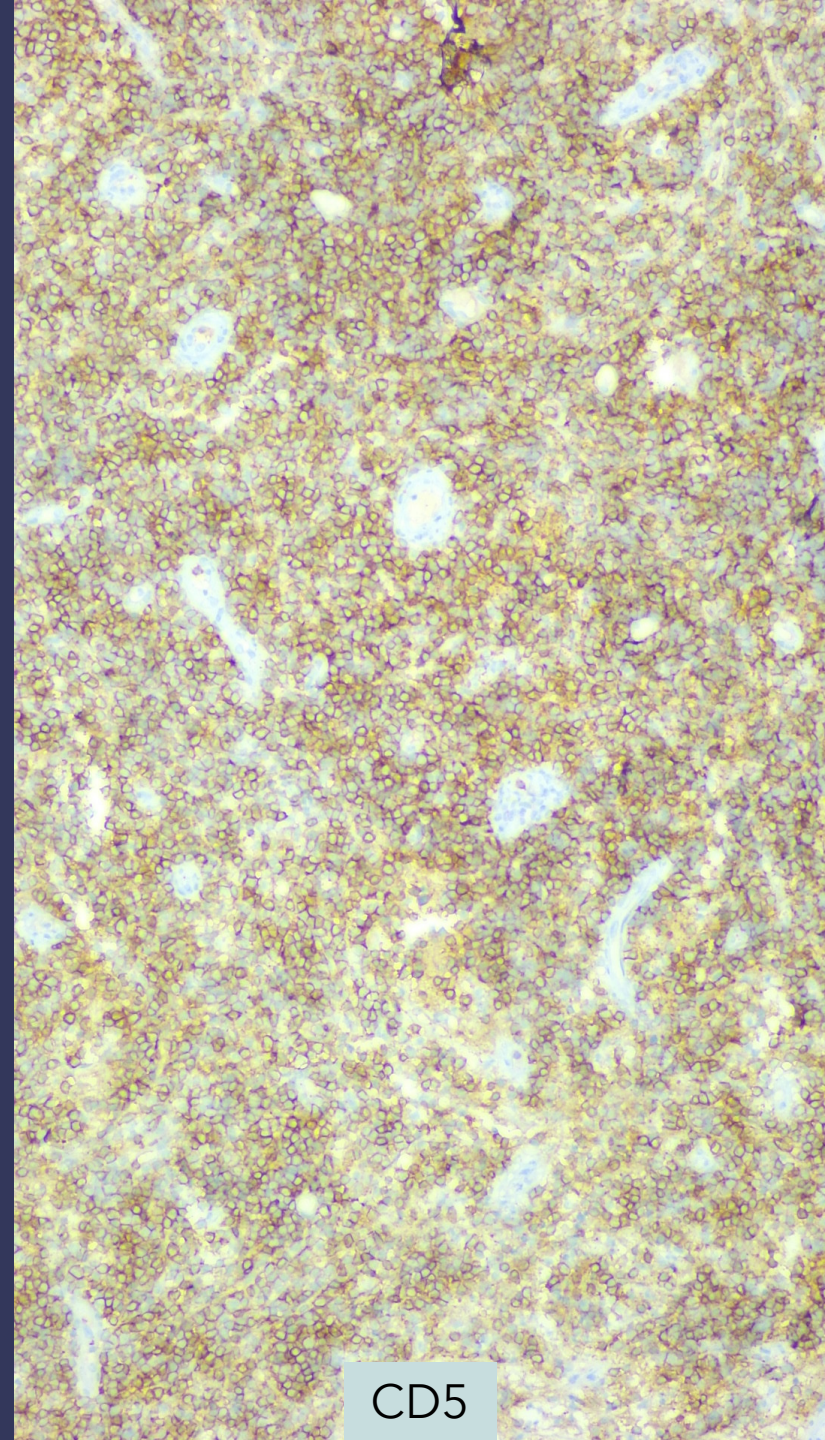




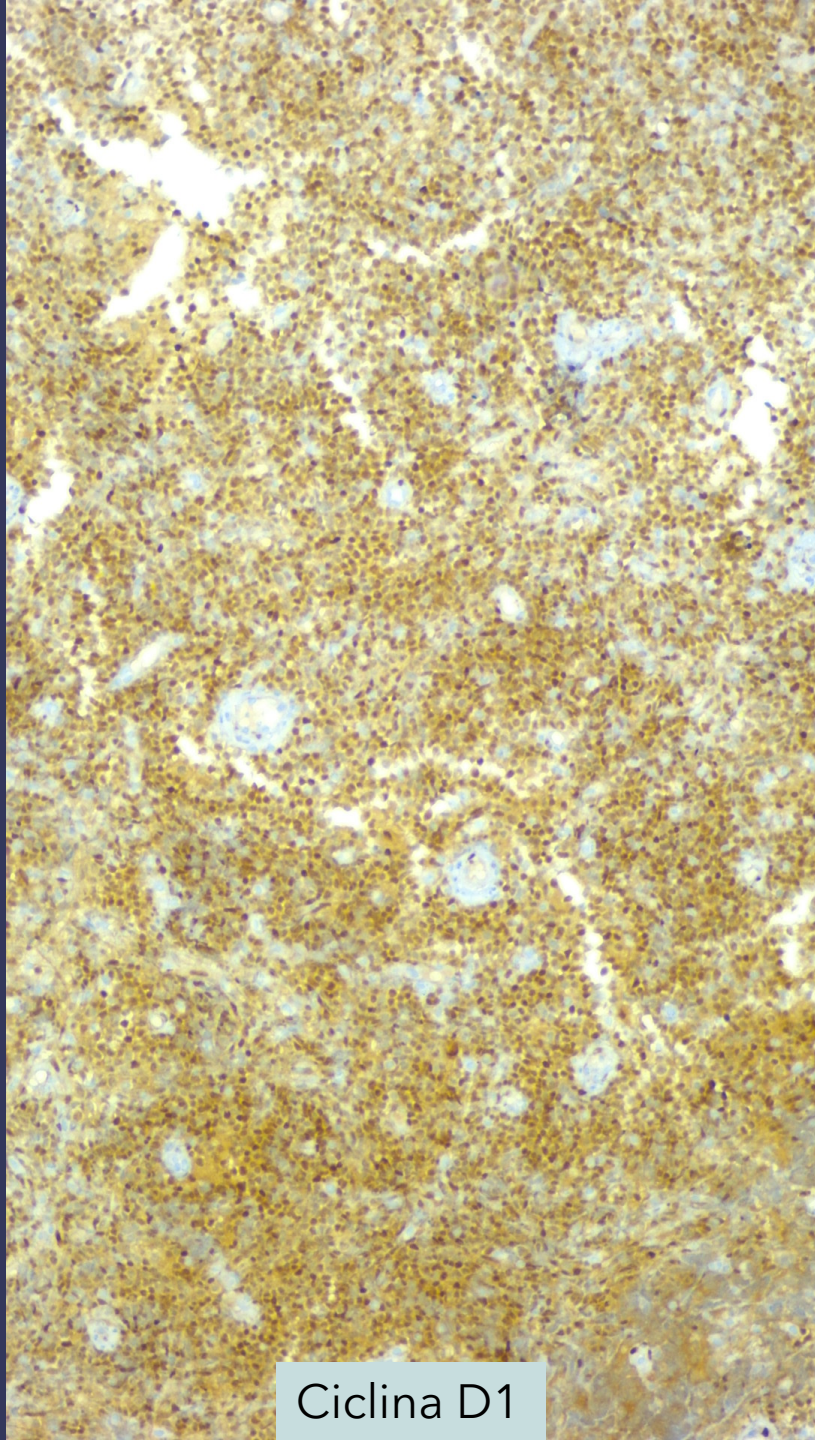
CD3



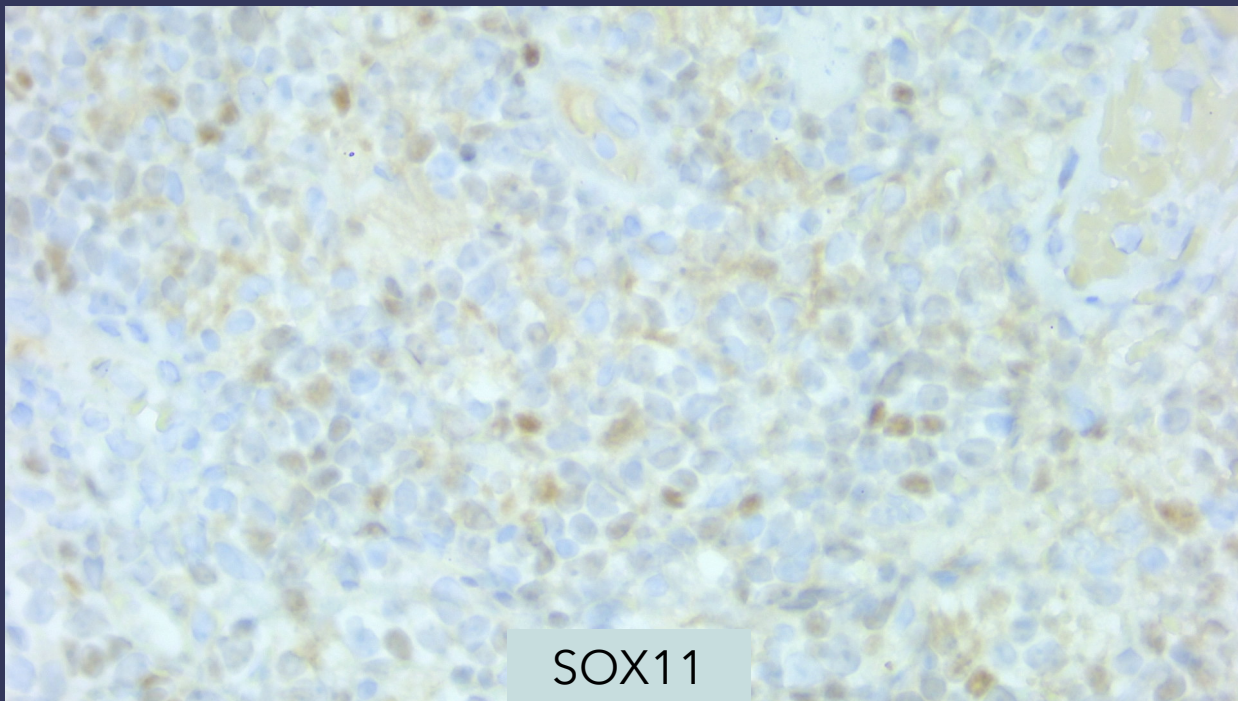
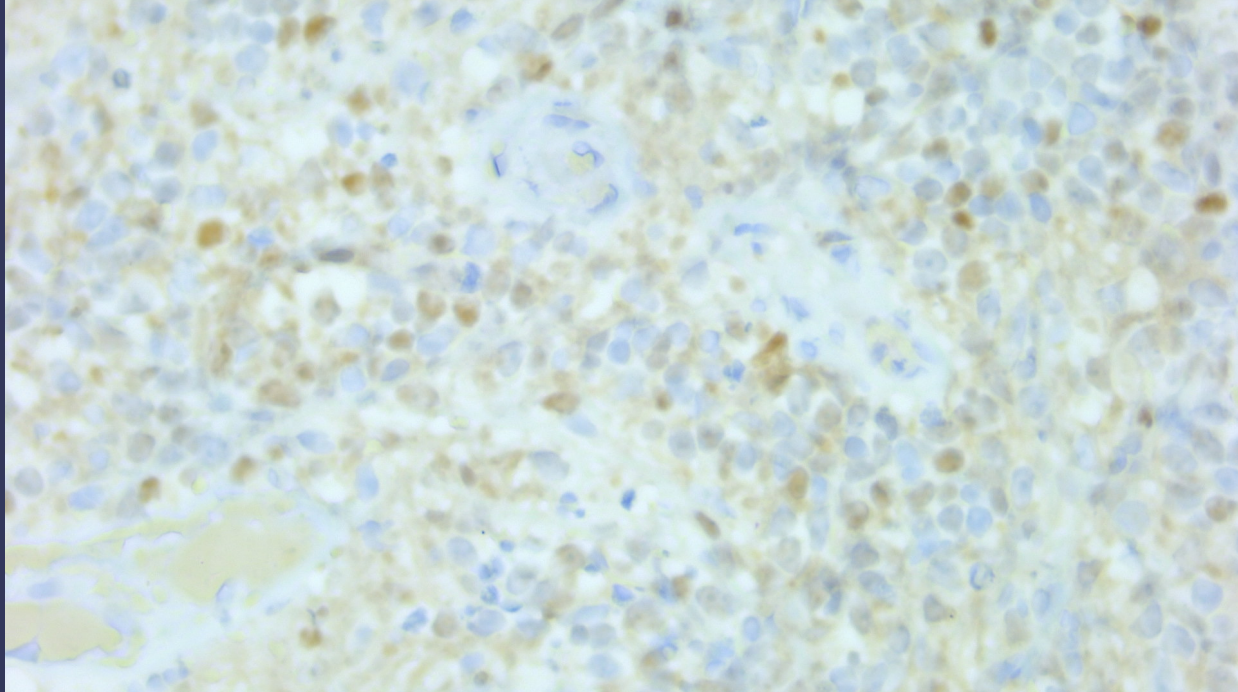
CD20



CD5



Ciclina D1



SOX11

Respecto a "cualquier sitio anatómico puede estar comprometido"

- Paciente sexo femenino
- 58 años
- Derivada de patología cervical
- PAP alterado (E2)
- Colposcopia: lesión tumoral friable de cuello uterino

- Dg clínico: CA cervicouterino
- **Dg Anatomopatológico: Linfoma de células del manto, de tipo pleomórfico, con patrón difuso**

