

NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULAS MADURAS

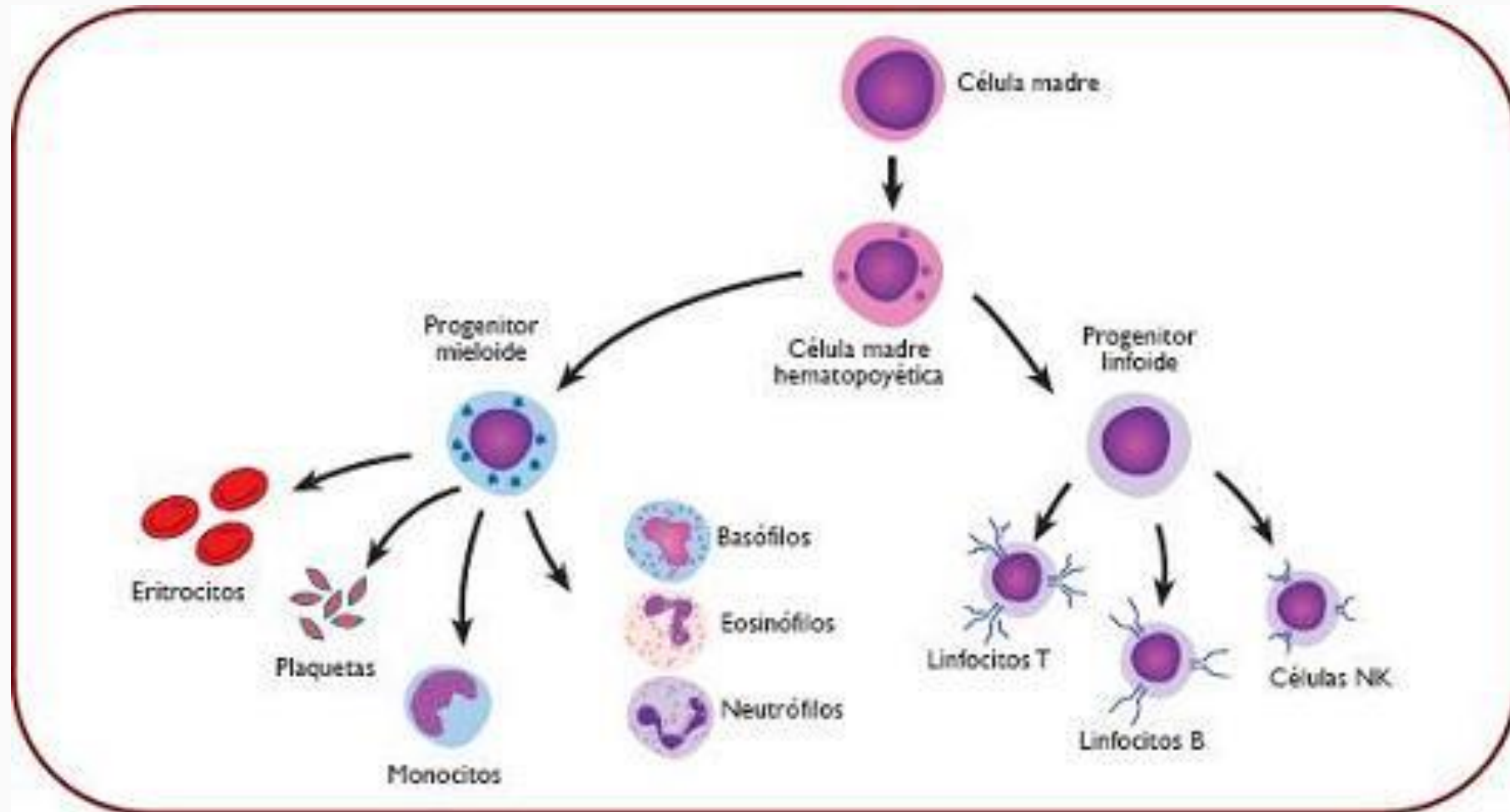
BIOQ. LILIAN NEGRO

ABRIL 2025

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

- Dentro de los términos de SLP se incluye a un conjunto de hemopatías malignas que tienen en común la proliferación y/o acumulación de las células del sistema linfoide como resultado de su expansión de naturaleza clonal
- Las neoplasias de células B y T parecen recapitular etapas de la diferenciación normal de células B o T, por lo que, hasta cierto punto, pueden clasificarse según la etapa normal correspondiente.
- Algunas neoplasias comunes de células B (leucemia de células vellosas) no se corresponden claramente con una etapa normal de diferenciación de células B

HEMATOPOYESIS



SISTEMA INMUNE

El sistema inmunitario consta de dos subsistemas principales : el sistema inmunitario innato y el adaptativo

El sistema inmunitario innato proporciona una primera línea de defensa, una respuesta primitiva, que incluye las células NK, las células T CD3+ CD56+ (células T similares a NK) y las células T gamma delta (inmunidad de barrera de mucosas y cutáneas)

No necesitan encontrarse con antígenos en el contexto de CMH y no requieren células presentadoras de antígenos para iniciar una respuesta inmunitaria

El sistema inmunitario adaptativo proporciona un tipo de respuesta inmunitaria más sofisticada que proporciona especificidad antigénica y memoria inmunológica

ÓRGANOS LINFOIDES

Divididos en dos grupos:

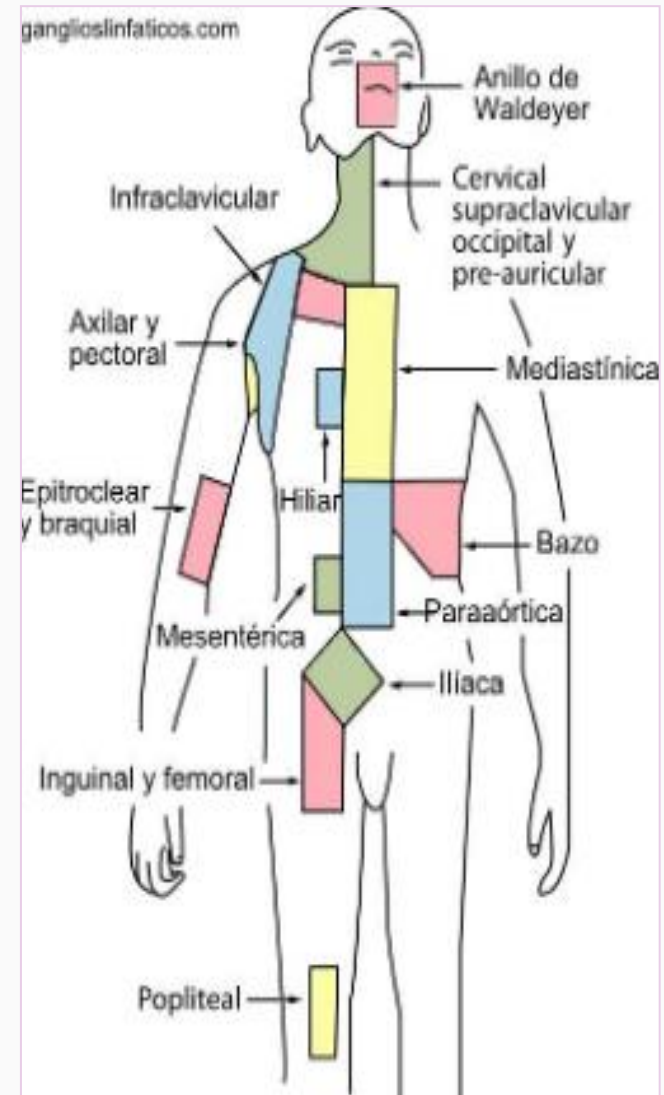
- ❑ Primarios o centrales: médula ósea y timo
- ❑ Secundarios o periféricos: ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado a mucosas, piel y tubo digestivo

GANGLIOS LINFÁTICOS

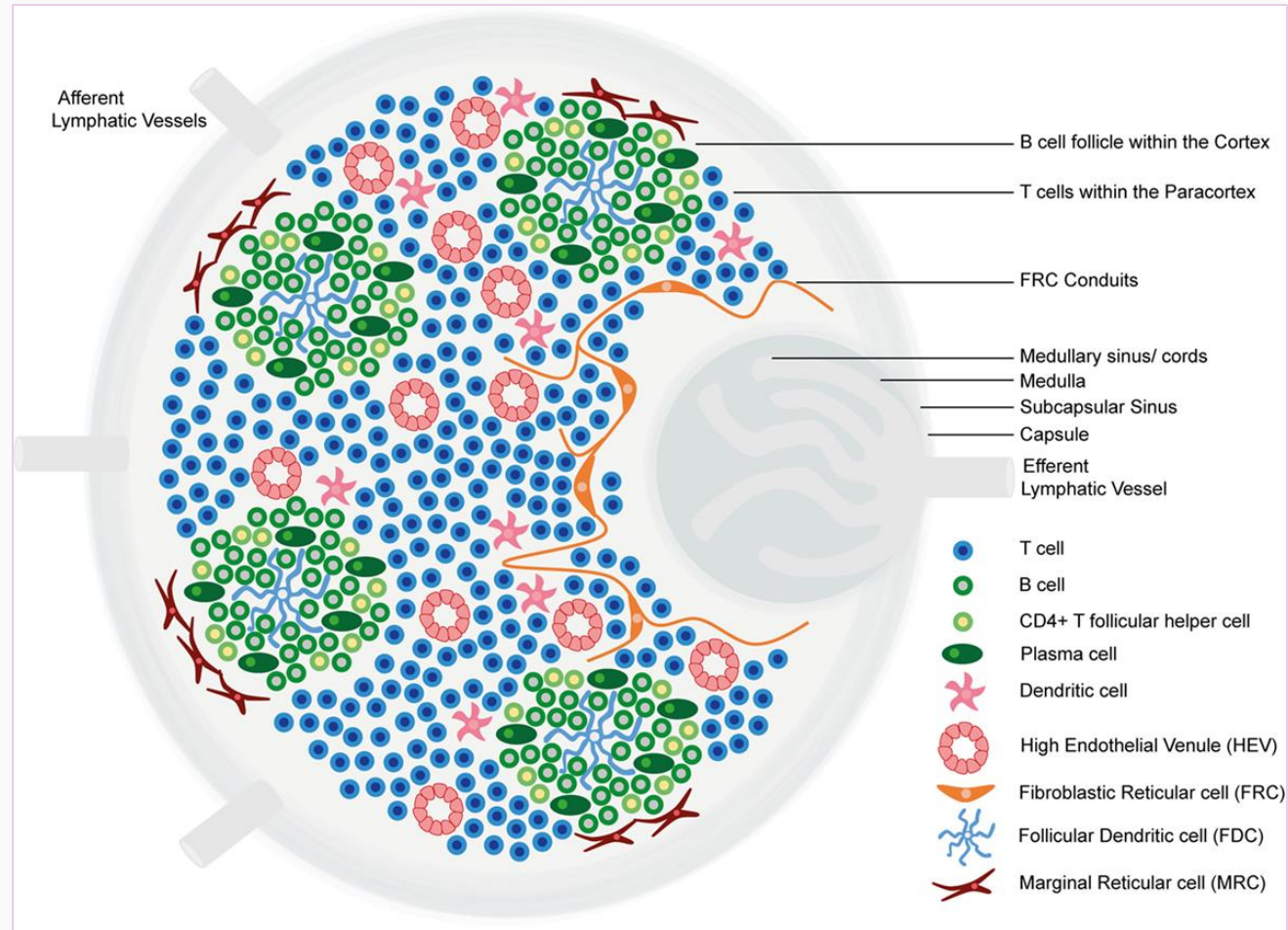
- Órganos linfáticos secundarios principales (OLS)
- Primeras estructuras organizadas que encuentran los Ags tisulares (vía linfa)
- Tamaño variable entre 2 -10 mm
- Encapsulados y ubicados estratégicamente (trayectoria de vasos linfáticos)
Pueden ser superficiales o profundos
- Su función primordial es **filtrar la linfa**, lo que los hace susceptibles a procesos reactivos y NEOPLÁSICOS

GANGLIOS LINFÁTICOS

- Recogen antígenos y CPAs a través de vasos linfáticos aferentes
- Recogen linfocitos desde vénulas endoteliales altas
- Linfocitos reconocen antígeno, proliferan y se diferencian en efectores
- Vuelven a recircular a sangre por vasos linfáticos eferentes
- Llegan al tejido infectado y lo infiltran
- Destruyen al patógeno



GANGLIO LINFÁTICO



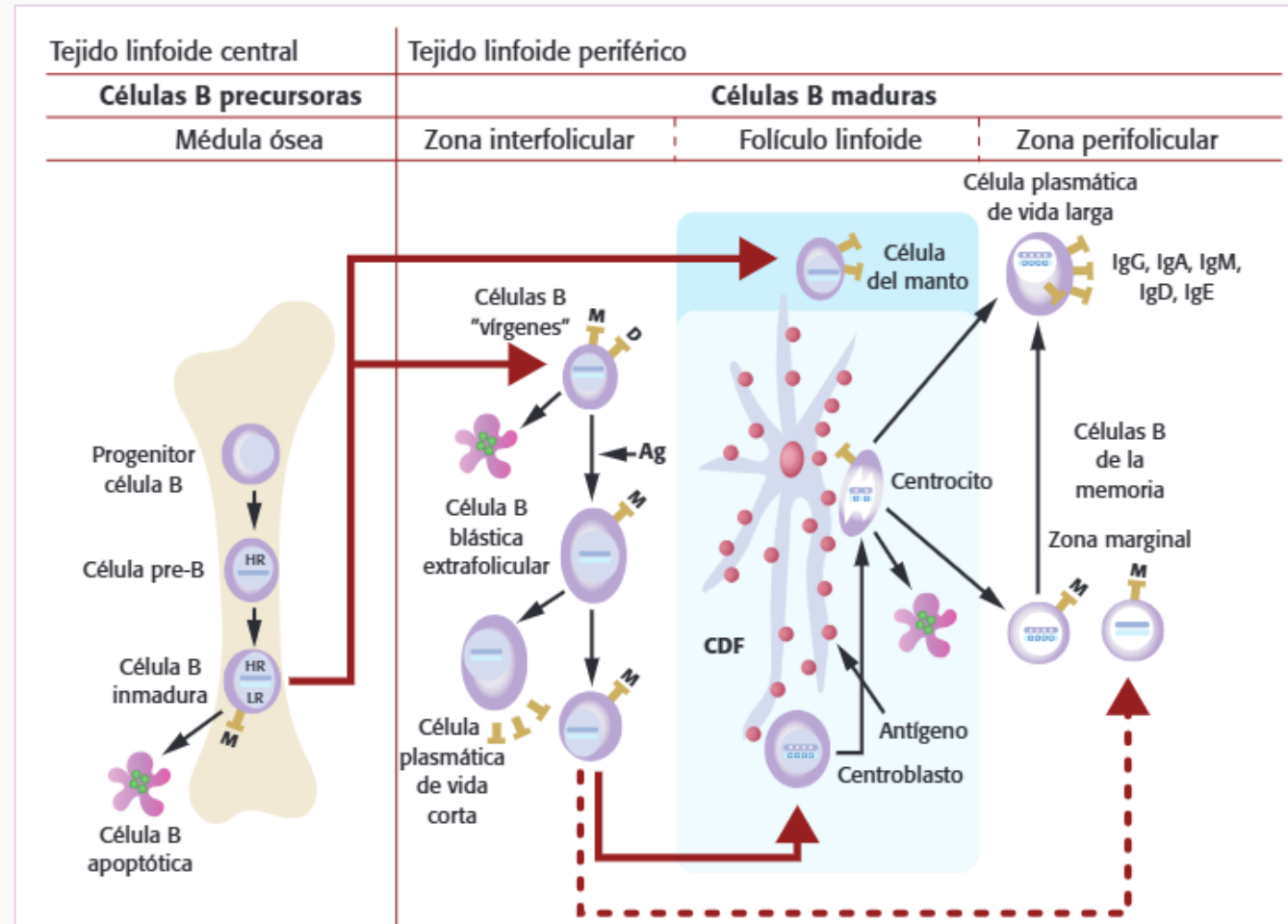
ONTOGENIA B

La diferenciación normal de las células B comienza con los linfoblastos B, que experimentan un reordenamiento del gen IG VDJ y se diferencian en células B vírgenes (IgM+, IgD+) positivas para inmunoglobulina de superficie (slg) maduras, a través de pre-células B con cadenas pesadas μ citoplasmáticas y células B IgM+ inmaduras.

Las células B vírgenes (IgM+) son pequeños linfocitos en reposo que circulan en la sangre periférica y también ocupan los folículos linfoides primarios y las zonas del manto folicular (las llamadas células B recirculantes)

ONTOGENIA B

ETAPA Ag
INDEPENDIENTE



ETAPA Ag
DEPENDIENTE

ONTOGENIA B

Al encontrar un antígeno que se adapta a sus receptores Igs, las células B vírgenes se transforman, proliferan y finalmente maduran en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y células B de memoria.

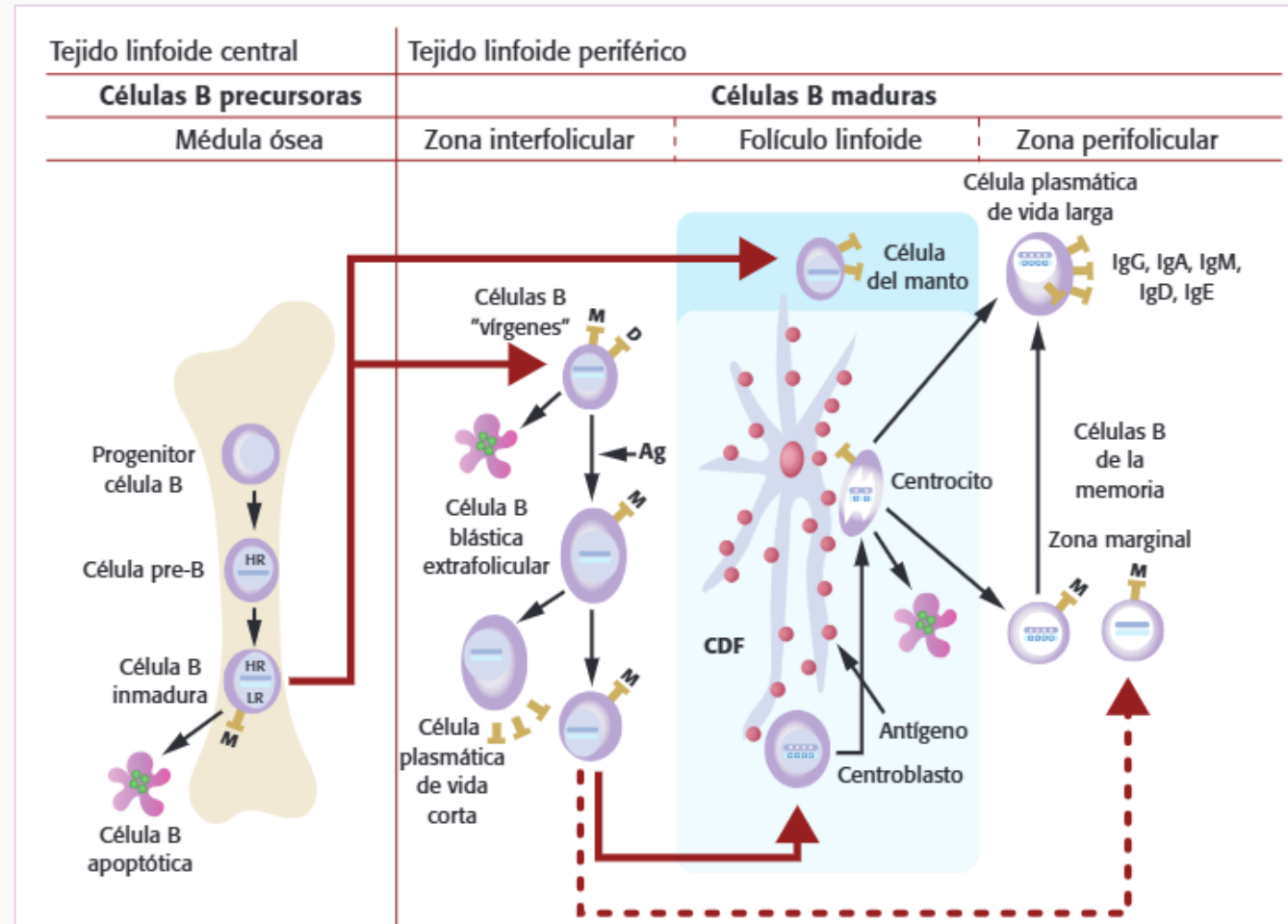
Otras células B expuestas al antígeno migran al centro de un folículo primario, proliferan y llenan la red de células dendríticas foliculares, formando un centro germinal

En el centro germinal, se produce hipermutación somática en los genes IGV, resultando en un gen no funcional o en un gen que produce anticuerpos con mayor o menor afinidad por el antígeno.

Asimismo, algunas células cambian de la producción de IgM a la de IgG o IgA de mayor afinidad.

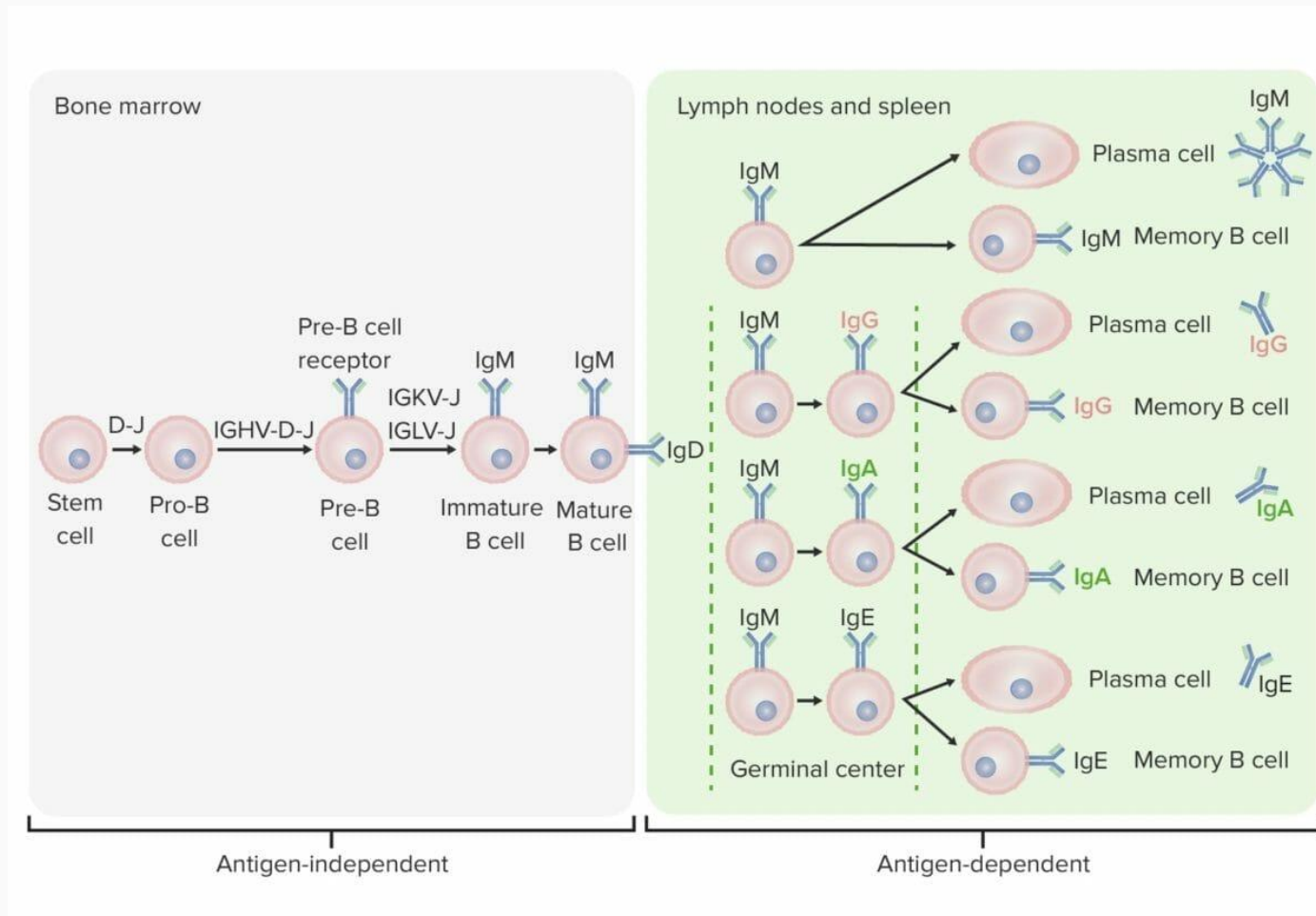
ONTOGENIA B

ETAPA Ag
INDEPENDIENTE

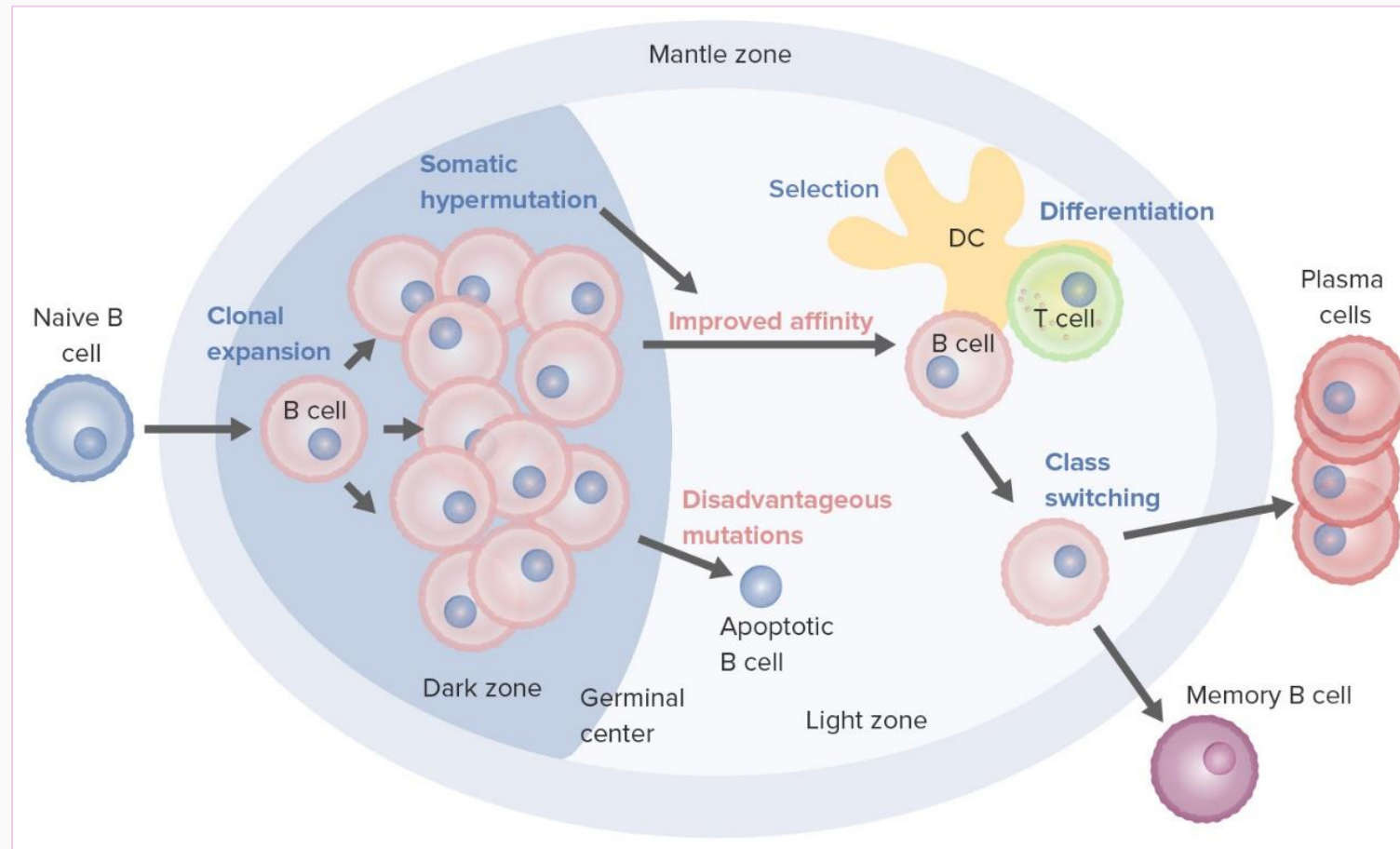


ETAPA Ag
DEPENDIENTE

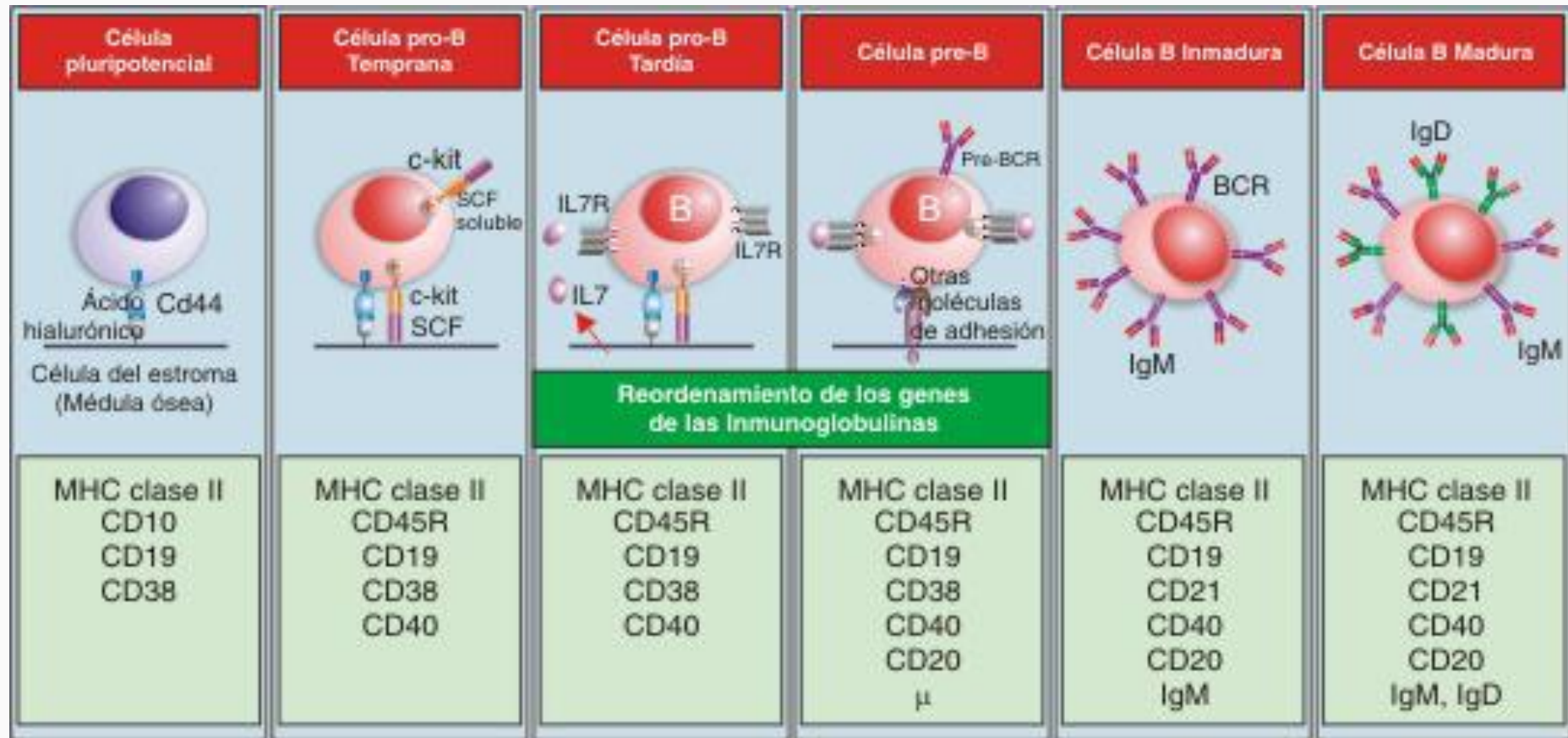
ONTOGENIA B



ONTOGENIA B



ONTOGENIA B



ONTOGENIA

Los Li T surgen de un precursor de la MO que madura y adquiere su función en el timo.

Los Li T específicos de Ag maduran en la corteza tímica. Los que reconocen péptidos propios se eliminan por apoptosis.

Los timocitos corticales tienen un fenotipo de linfocitos T.

El CD3 se expresa primero en el citoplasma, antes de completar la reorganización del gen del receptor de linfocitos T (TR) y su exportación a la membrana celular.

Los timocitos corticales son inicialmente doblemente negativos para CD4 y CD8. Estos antígenos se coexpresan en los timocitos en maduración; los linfocitos T más maduros solo expresan CD4 o CD8.

ONTOGENIA

Los timocitos medulares tienen un fenotipo similar al de las células T maduras de los órganos linfoides periféricos.

Existen dos clases de células T: células T $\alpha\beta$ y células T $\gamma\delta$, basada en el rearreglo del receptor de células T. Están asociadas con el complejo CD3.

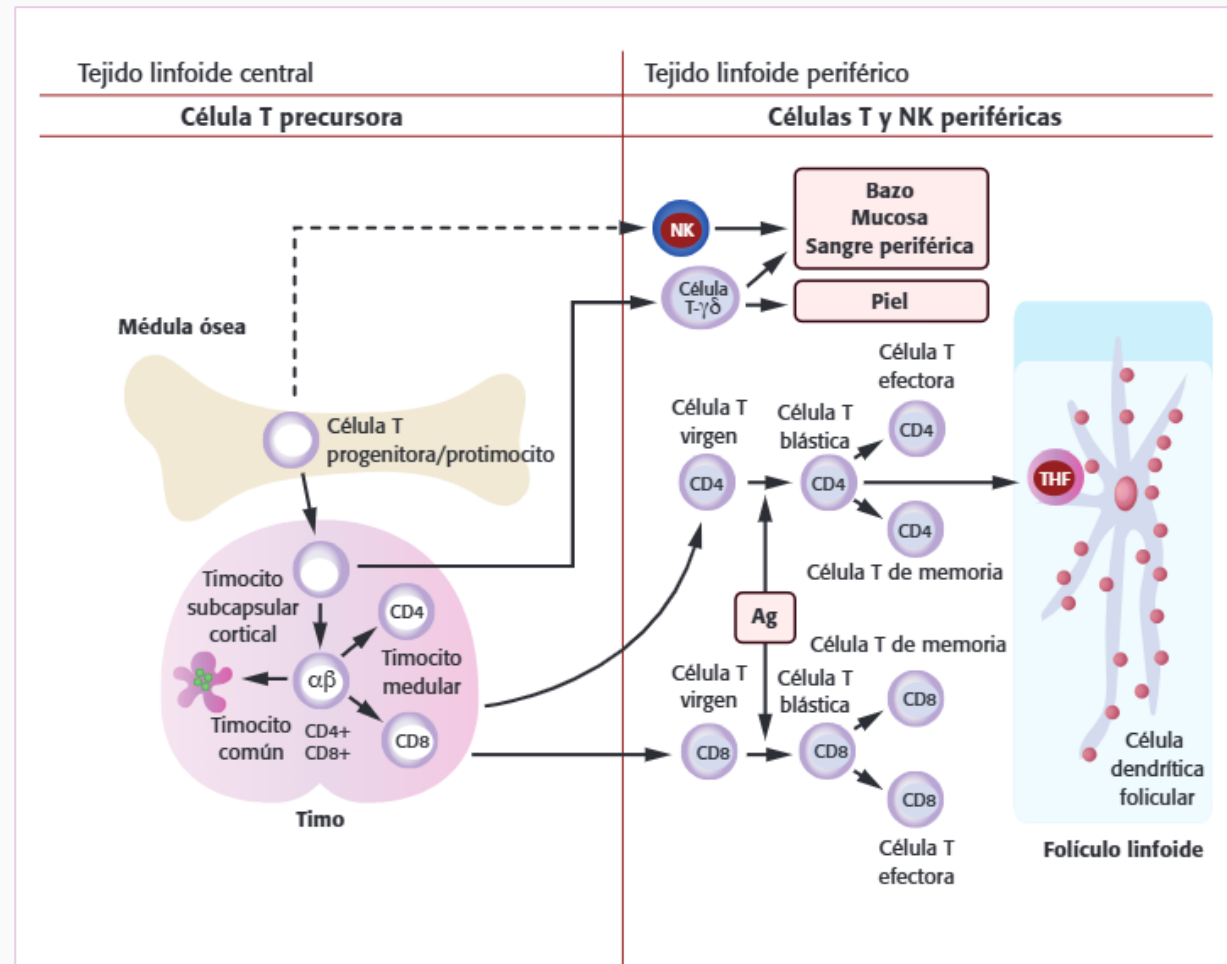
Las células NK no tienen un complejo receptor de células T completo; las células NK activadas expresan las cadenas CD3 en el citoplasma pero no en la superficie.

Cada célula T sobrelleva un rearreglo genético único.

Las poblaciones maduras pasan a la sangre periférica y luego a la zona paracortical de los ganglios periféricos. Si encuentran un Ag específico, proliferan y se diferencian.

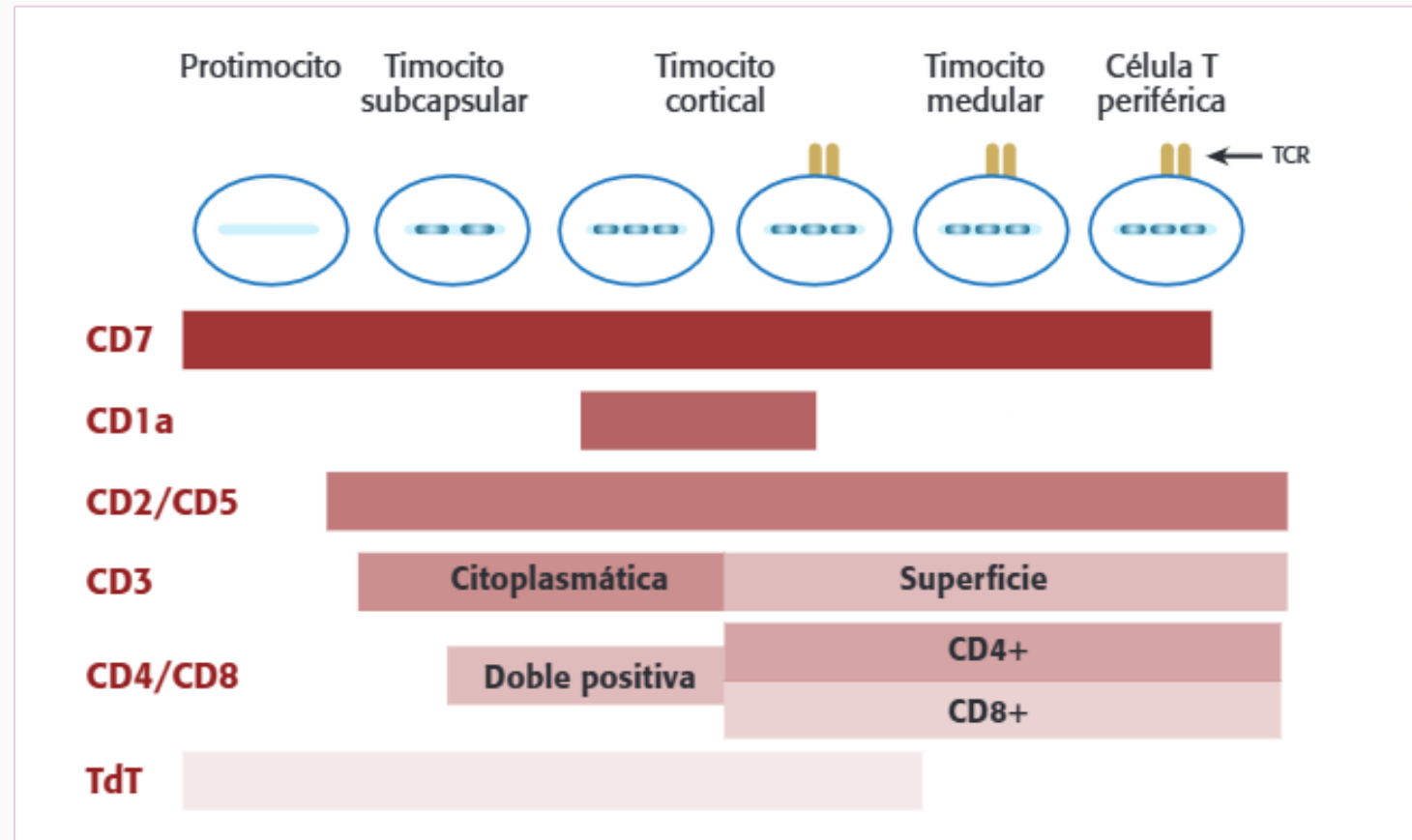
ONTOGENIA T

ETAPA Ag
INDEPENDIENTE



ETAPA Ag
DEPENDIENTE

ONTOGENIA T



NEOPLASIAS LINFOIDES CON EXPRESIÓN HEMOPERIFÉRICA

- Leucemias propiamente dichas: LLC, LP, TC, LLGG
- Leucemización secundaria a partir de un órgano linfoide secundario: linfomas, etc
- Intermedios: leucemia/linfoma T del adulto

NEOPLASIAS LINFOIDES CON EXPRESIÓN HEMOPERIFÉRICA

Son un grupo heterogéneo de patologías clonales que se producen a partir de mutaciones somáticas en un progenitor linfoide.

Las neoplasias linfoides pueden originarse en médula ósea y es lo que denominamos **leucemias linfáticas**, pero si se originan en algún otro órgano linfoide se denomina **linfoma**.

Según la localización del origen de la neoplasia puede ser **nodal** si es en ganglio, o **extranodal** si es en otro sitio que no sea ganglio (piel, timo, intestino, etc).

Según el tipo de célula afectada puede ser de origen B (80-85 %), T o NK

NEOPLASIAS LINFOIDES CON EXPRESIÓN HEMOPERIFÉRICA

DIAGNÓSTICO:

- Existencia de una proliferación clonal de linfocitos maduros en sangre periférica.
- El diagnóstico se basa en las características morfológicas, histológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y la biología molecular.
- Morfología: ganglio, sangre periférica y médula ósea.

NEOPLASIAS LINFOIDES CON EXPRESIÓN HEMOPERIFÉRICA

DIAGNÓSTICO:

- Inmunofenotipo: sobreexpresión de algún marcador, marcadores que usualmente están presentes en una pequeña población normal, marcadores específicos..

CD5, CD10, CD23 útiles para el dx diferencial

- Genética Molecular y citogenética: Southern Blot, PCR para detectar rearrreglos de las inmunoglobulinas, FISH. Citogenética: detección de translocaciones cromosómicas.

NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULA B MADURA

- ✓ LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: LLC
- ✓ LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA?
- ✓ LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOASAS O TRICOLEUCEMIA
- ✓ LINFOMA DEL MANTO
- ✓ LINFOMA FOLICULAR
- ✓ LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA
- ✓ LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES
- ✓ LINFOMA DE BURKITT

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

- Es una neoplasia compuesta por linfocitos B (LB) clonales CD5+ CD23+
- Pequeños, redondos, ligeramente irregulares en SP, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos.
- Afecta principalmente a personas mayores de 55 años de edad, incrementándose hacia la séptima década de vida.
- Un 70% de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

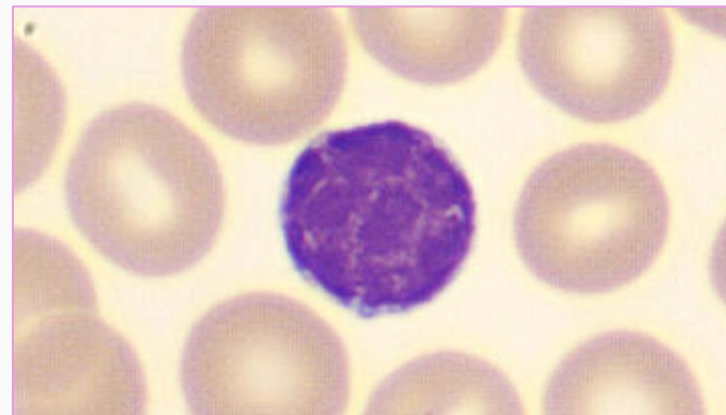
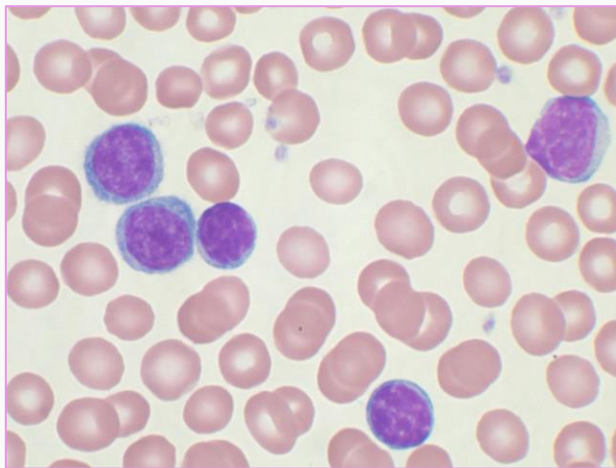
Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen:

- linfadenopatías pequeñas y simétricas (50-90% de los casos) cervicales, supraclaviculares y/o axilares.
- esplenomegalia, moderada, no dolorosa (25-54% de los casos).
- hepatomegalia, moderada, no dolorosa (10-20% de los casos).
- inmunodeficiencia adquirida: hipogammaglobulinemia.
- predisposición a infecciones repetidas, como neumonía, herpes simple labial y herpes zóster.
- astenia y fatiga.
- fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas B).
- citopenias y otras manifestaciones autoinmunes.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

DIAGNÓSTICO:

- linfocitosis absoluta $>5 \times 10^9$ LB clonales/l (5000/ μ l) en sangre periférica (SP).
- morfología: en frotis de SP se observan células morfológicamente similares a los linfocitos maduros, de tamaño pequeño, núcleo con cromatina condensada como en “damero” y citoplasma escaso, ligeramente basófilo y sin gránulos.



LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

DIAGNÓSTICO:

- citometría de flujo: permite confirmar el diagnóstico por la detección de LB clonales con un fenotipo característico aunque relativamente heterogéneo.

La LLC típica expresa de forma constante CD19+ CD5+ CD23+ y CD200+/++ junto a la expresión débil de CD20 y de cadena liviana de superficie kappa o lambda (criterio mínimo). También se caracteriza por la expresión débil de CD22, CD79b, CD43, CD81 e IgM/IgD de superficie (respecto a los LB maduros de SP).

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Marcadores inmunofenotípicos mínimos y recomendados para el diagnóstico de LLC

Marcadores mínimos requeridos para diagnóstico de LLC	CD19*, CD5*, CD23, CD20*, kappa, lambda, CD200
Marcadores adicionales recomendados	CD79b*, CD81*, CD22*, CD38, CD10, CD43
Otros marcadores útiles en el diagnóstico diferencial	CD11c, CD103, CD305 (LAIR), IgM, IgD

* Marcadores esenciales para el monitoreo de enfermedad mínima residual (EMR) según protocolo del European Research Initiative on CLL. Rawstron A. Leukemia. 2016.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

DIAGNÓSTICO:

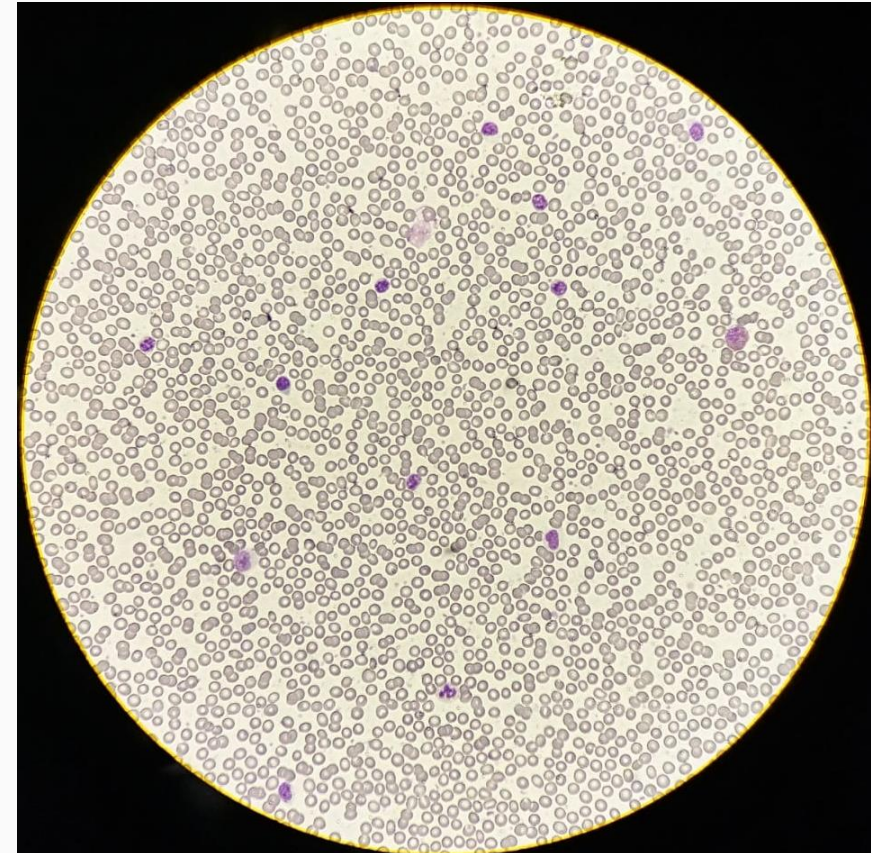
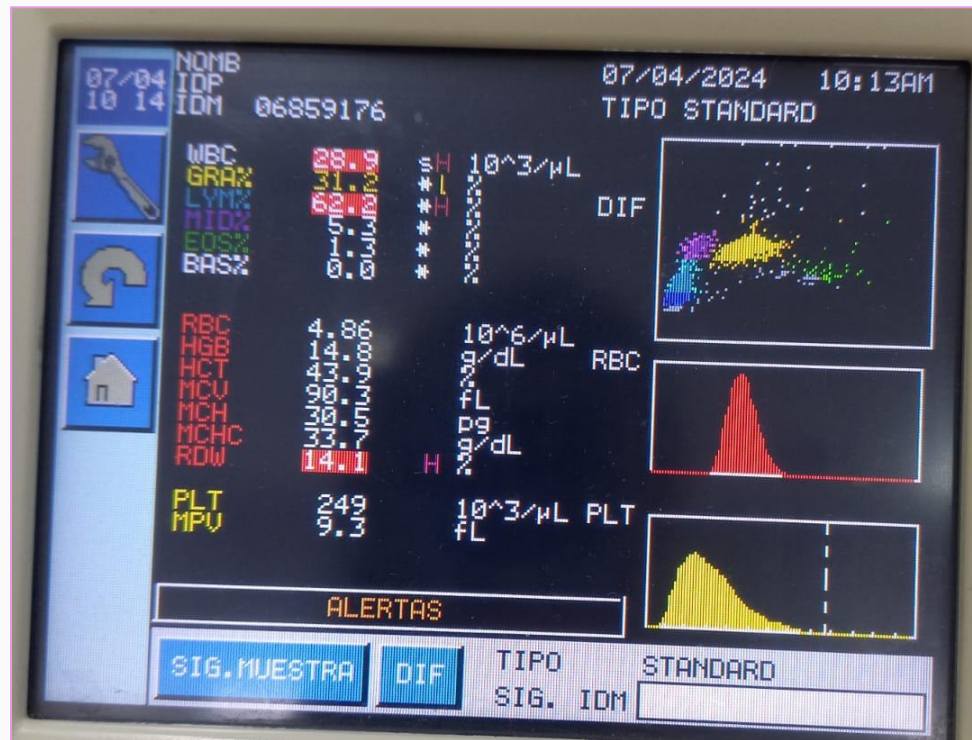
Estudios complementarios

Se recomienda:

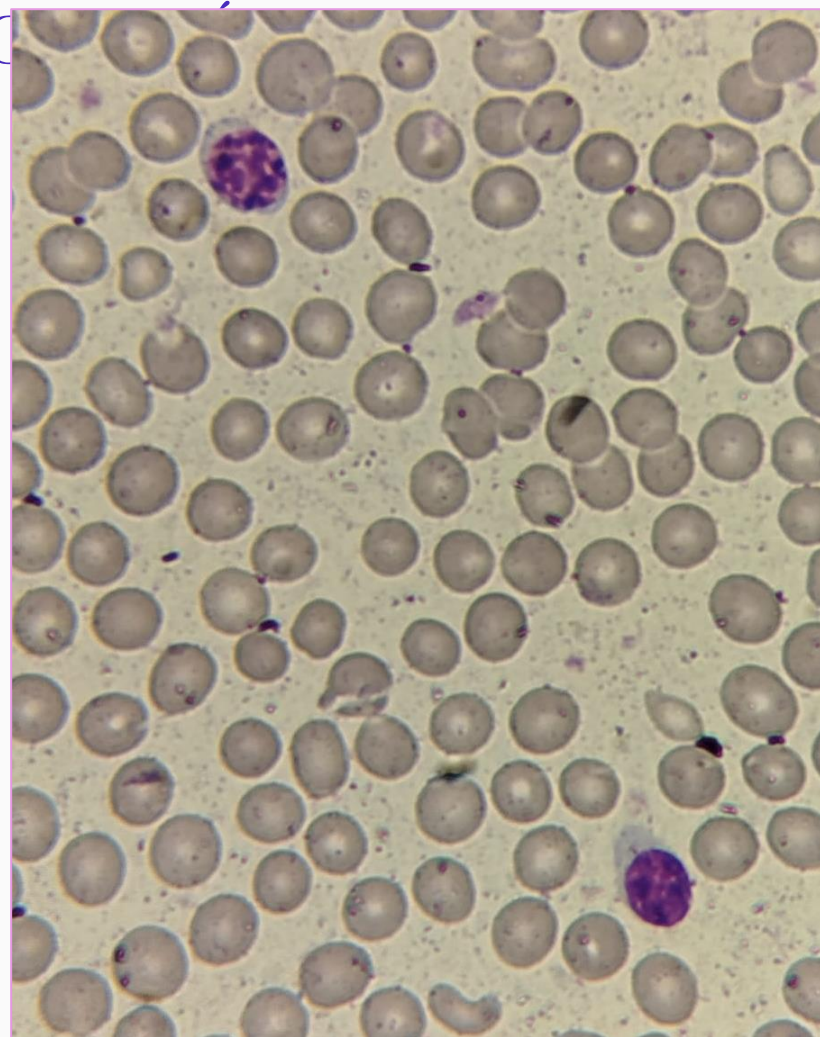
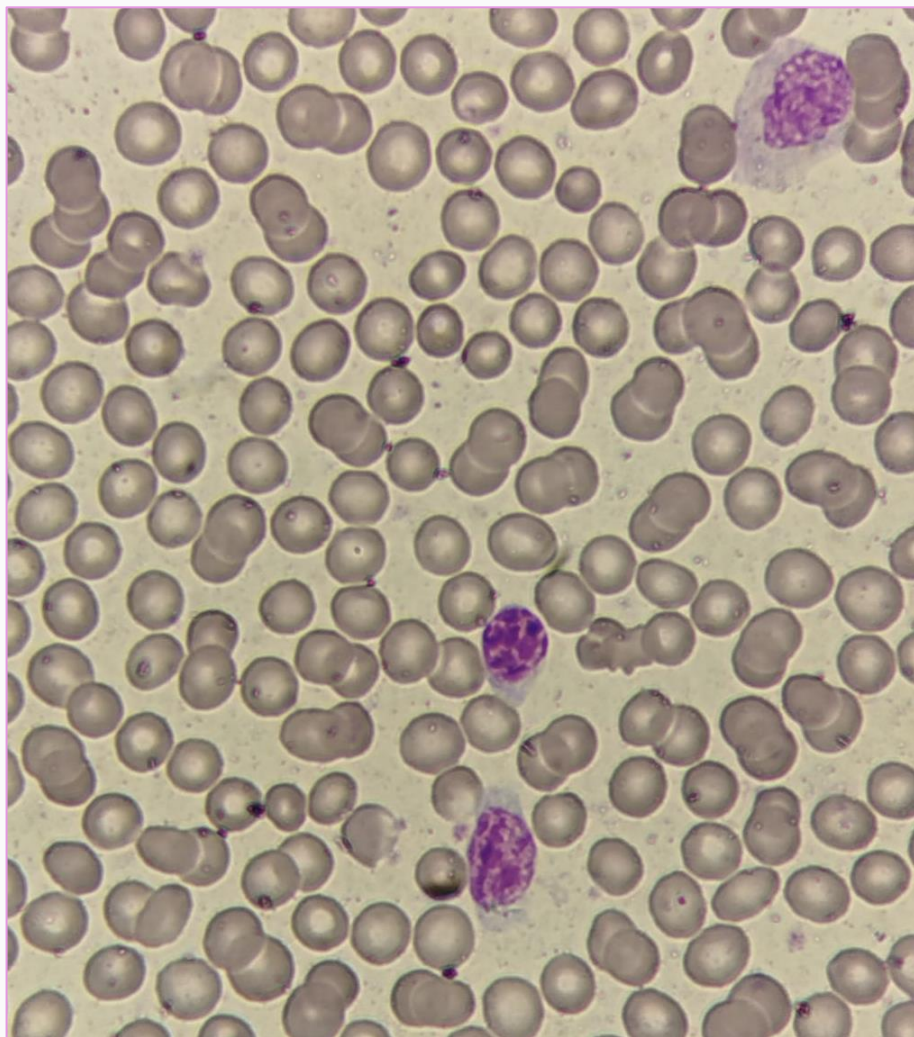
- $\beta 2$ microglobulina, LDH, Coombs directa, proteinograma electroforético con cuantificación de inmunoglobulinas y crioglobulinas.
- Serología HIV, hepatitis B, C. CMV: en casos de riesgo epidemiológico y al momento del tratamiento.
- Considerar embarazo y fertilidad.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Paciente masculino de 55 años



INFÁTIO



LINFOCITOSIS MONOCLONAL DE CÉLULAS B

Se denomina así a la presencia de una expansión clonal de LB $<5000/\mu\text{l}$ con morfología y fenotipo característicos de LLC, que puede ser detectada en SP de individuos sanos o asintomáticos y que no se acompaña de adenopatías, organomegalias, citopenia, ni otros síntomas relacionados con la enfermedad.

Se recomienda estratificar a los pacientes de acuerdo al número de LB clonales (mayor y menor de 500 por μl). Los pacientes con recuentos $>500/\mu\text{l}$ deben tener un seguimiento semejante al estadio RAI 0 de portadores de LLC.

Se estima que aproximadamente 1-2% al año pueden progresar a LLC.

Los pacientes con linfocitosis de causa desconocida que no hayan sido estudiados inicialmente por citometría, se controlarán mensualmente por 3-6 meses y, de persistir o incrementar, se recomienda proceder con el estudio.

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA

Neoplasia leucémica B compuesta por “prolinfocitos” que en realidad son linfocitos B maduros activados, típicamente con la participación de la SP, MO y el bazo.

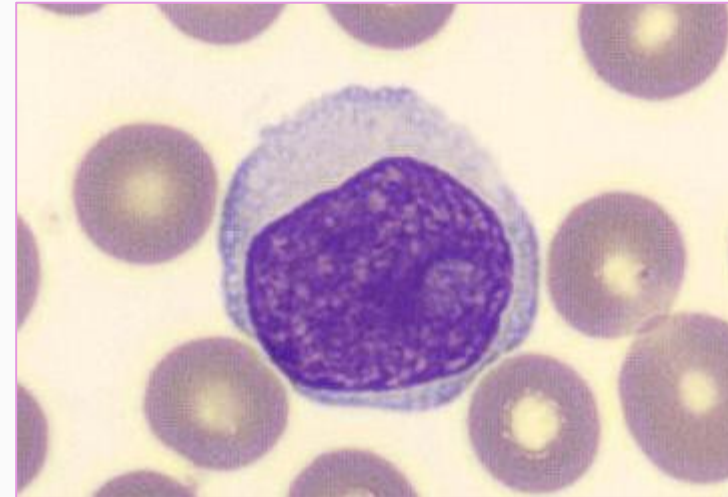
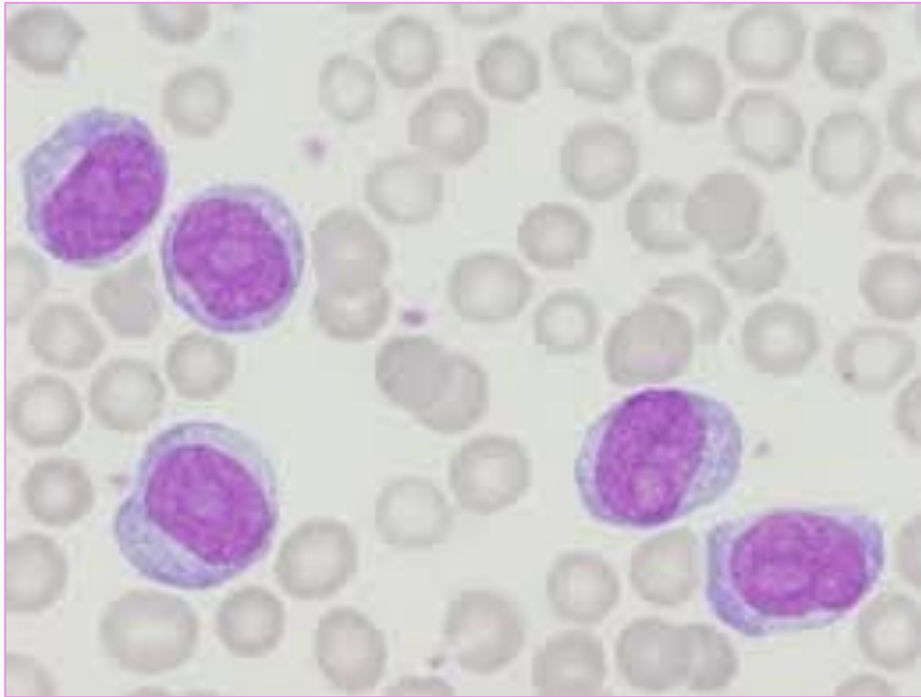
Por definición, estos prolinfocitos comprenden más de 55% de las células en la sangre y la médula ósea.

Constituyen menos del 1% de las leucemias linfoides. Afecta a individuos mayores, con una edad media de presentación de entre 65 y 70 años.

Los hombres y las mujeres parecen estar igualmente afectados. La mayoría de los pacientes tienen origen europeo (caucásico).

La clasificación de la WHO del 2022 ya no reconoce a esta entidad y junto con la tricoleucemia variante la clasifica en una nueva categoría llamada linfoma esplénico de células B con nucléolos prominentes.

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA



LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA

Es frecuente la hiperleucocitosis ($> 100.000/\mu\text{l}$) y esplenomegalia masiva.

Anemia y trombocitopenia están presentes en aproximadamente el 65 y el 35 por ciento, respectivamente.

Los síntomas sistémicos B son comunes.

La linfadenopatía periférica es infrecuente.

Una proporción pequeña de los pacientes tienen una fase asintomática indolente con enfermedad progresiva franca en meses o años

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA

Las células expresan diversos antígenos pan B con fuerte intensidad (CD20, CD22, CD24, CD79b, y FMC7), y la inmunoglobulina de superficie (IgM o IgM/IgD) se detecta a niveles mucho más altos que en la LLC.

La mayoría de los casos son CD23- y CD5-, aunque hasta un 30% puede ser CD5 +

En la LLC la presencia de prolinfocitos se observa en un número variable, pero menor al 55%, de los linfocitos circulantes y muestran un inmunofenotipo consistente con LLC, como por ejemplo CD5 y CD23.

Se la considera de mal pronóstico.

LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSA

Es una neoplasia linfóide infrecuente caracterizada por una acumulación de linfocitos B anormales.

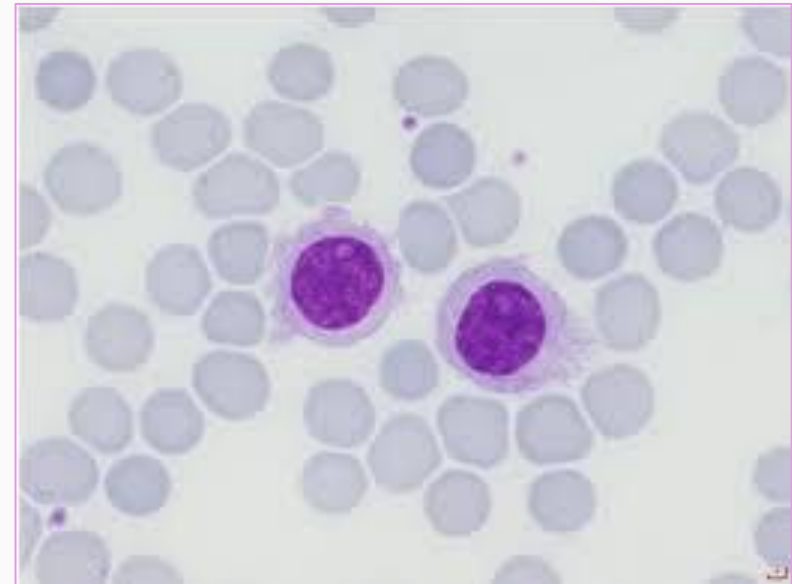
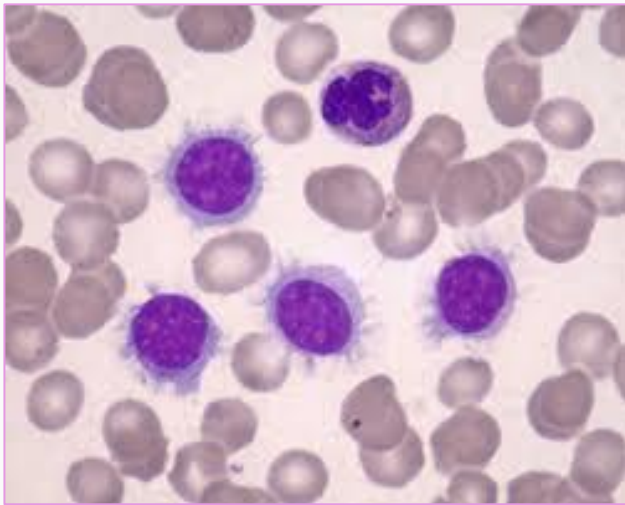
Su nombre común fue acuñado en 1966 y deriva de la apariencia microscópica “peluda” de las células B malignas. Constituye aproximadamente el 2% de todas las leucemias del adulto (linfoides).

Es más frecuente en varones (ratio 4:1).

LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOVAS

En sangre o médula ósea se observan células linfoides grandes (duplica el tamaño de un linfocito de LLC) con citoplasma amplio y proyecciones similares a pelos aproximadamente en el 85% de los casos.

Como la aspiración de MO es efectiva sólo en el 10% (aspirado seco), la biopsia de MO resulta indispensable



LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOAS

Diagnósticos diferenciales. Comprende varios tipos de anemia, incluyendo mieloptosis y anemia aplásica, síndrome mielodisplásico hipoplásico, leucemia linfocítica crónica atípica, leucemia prolinfocítica B y mielofibrosis idiopática.

En la citometría de flujo se observa positividad para CD19, CD20 (intenso), CD22, **CD11c, CD25, CD103, CD123**, FMC7 y CD 200 (intenso); negatividad para CD5, CD23 y CD10, y fuerte expresión de las Smlg (κ o λ).

Especialmente la positividad de al menos tres de los cuatro destacados se considera de alto valor diagnóstico.

LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSA

A nivel molecular, la LCV clásica (LCVc) se encuentra altamente asociada a la mutación BRAF V600E, considerada un evento genético primario implicado en la patogénesis de la enfermedad, así como un muy buen marcador diagnóstico.

La mutación *BRAF* es responsable de las características biológicas de la LCV. La activación aberrante de la vía RAF-MERK-ERK por la mutación BRAF traduce señales que promueven la supervivencia celular y la proliferación e inhiben la apoptosis.

LINFOMA DEL MANTO

Neoplasia de células B maduras derivadas de la zona del manto folicular compuesta por células monomórficas de tamaño pequeño a mediano que expresan CD5, SOX11 y ciclina D1. Se asocia a reordenamientos de la familia de ciclinas (CCND).

Representa 6-9% de todos los LNH.

La edad media al diagnóstico es de 60-68 años con predominio masculino (2.5:1).

El 70% se presenta en estadíos IV con adenopatías generalizadas.

El compromiso extranodal es muy frecuente, siendo los sitios más involucrados: médula ósea, bazo, hígado, tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer.

El compromiso de sangre periférica es frecuente pudiendo ser detectado por citometría de flujo.

LINFOMA DEL MANTO

El pronóstico es variable, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales.

El linfoma del manto puede presentarse con un cuadro de evolución agresiva y sobrevida corta, así como de forma indolente y curso crónico (variante leucémica no nodal). Esta variante suele presentarse con esplenomegalia y compromiso de médula ósea con linfocitos clonales en sangre periférica.

No presentan mutación en el SOX11 y perfil mutado de IGVH.

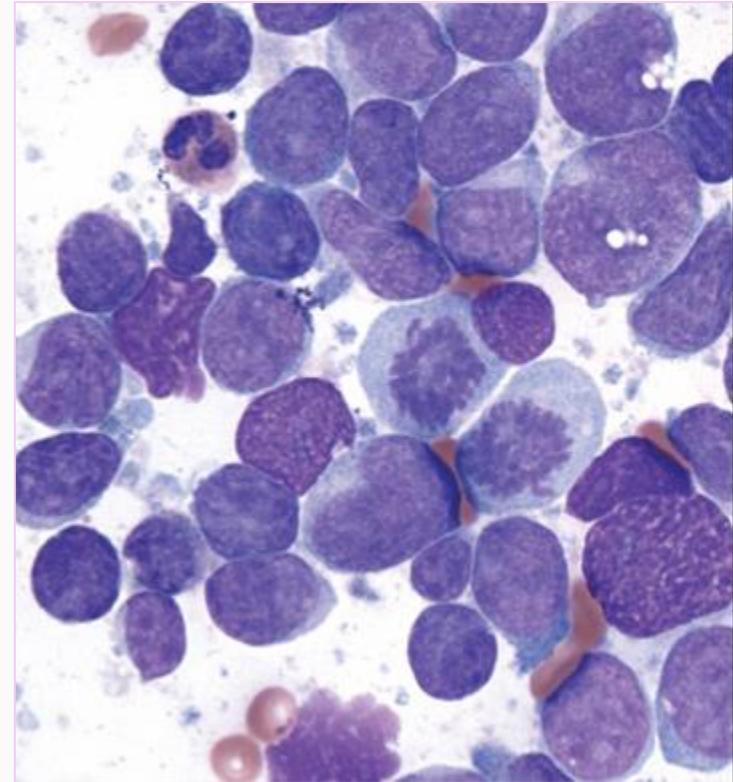
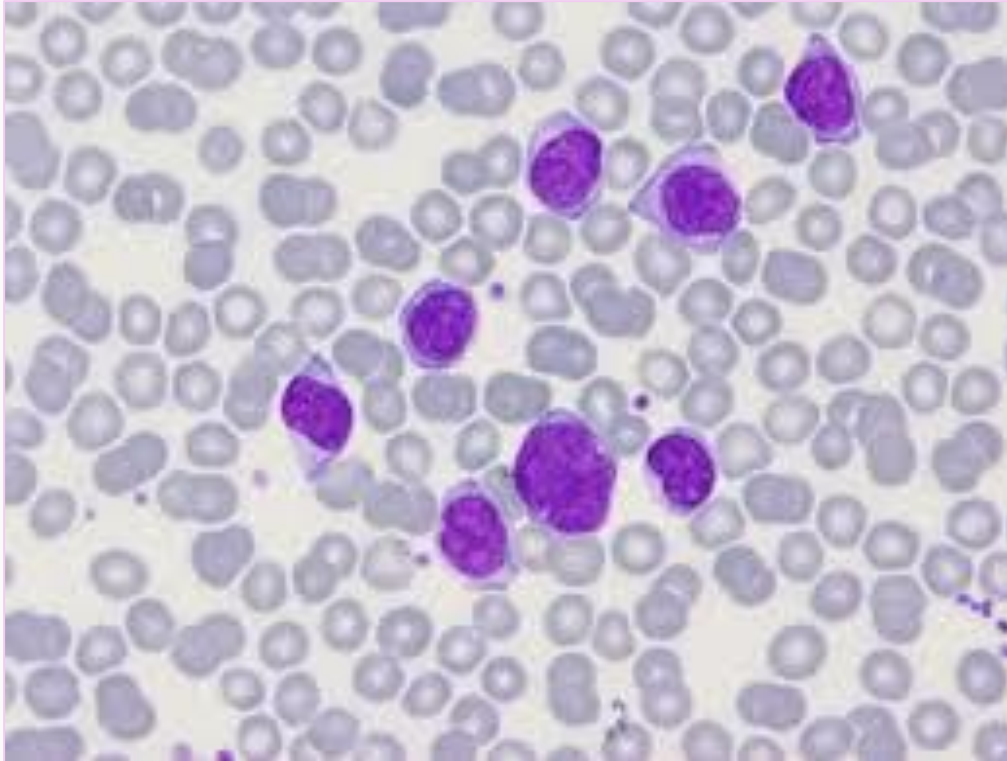
LINFOMA DEL MANTO

Proliferación de células B maduras con patrón de crecimiento nodular, difuso o raramente de la zona del manto (asociado a mejor pronóstico). En la mayor parte de los casos las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo (variante clásica).

Otras variantes citológicas son: blastoide, pleomórfica (ambas variantes asociadas a mayor agresividad) y de células pequeñas (símil linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal).

La médula ósea muestra una infiltración que puede ser para o centrotrabecular, intersticial o difusa. El bazo puede estar infiltrado e inclusive ser el primer sitio de compromiso de la enfermedad.

LINFOMA DEL MANTO



LINFOMA DEL MANTO

INMUNOFENOTIPO

CD19, CD20, CD79a, CD5, CD43, FMC-7, BCL2+, positivos

BCL-6, CD23 y CD10 negativos.

IgM/IgD sup. intensa. Más frecuente lambda que kappa.

La marcación nuclear con CCD-1 (ciclina D1) es expresada en >95% de los casos, aun en los CD5 negativos.

LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular (LF) es el segundo LNH más frecuente en occidente, representando el 20-30% del total de los linfomas no Hodgkin.

La mayor frecuencia se observa en adultos en la sexta década de la vida, con una relación masculino/femenina de 1/1,7. Poco frecuente en menores de 20 años y en pacientes pediátricos hay predominio del sexo masculino.

La presentación habitual es en ganglios linfáticos, afectando también bazo, médula ósea, sangre y anillo de Waldeyer. Las localizaciones extraganglionares pueden ser piel, tracto gastrointestinal (en particular duodeno), anexos oculares, mama y testículos.

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presenta estadíos avanzados, sólo un 1/3 presenta estadíos I-II.

La infiltración de la médula ósea se encuentra en el 40-70% de los casos.

LINFOMA FOLICULAR

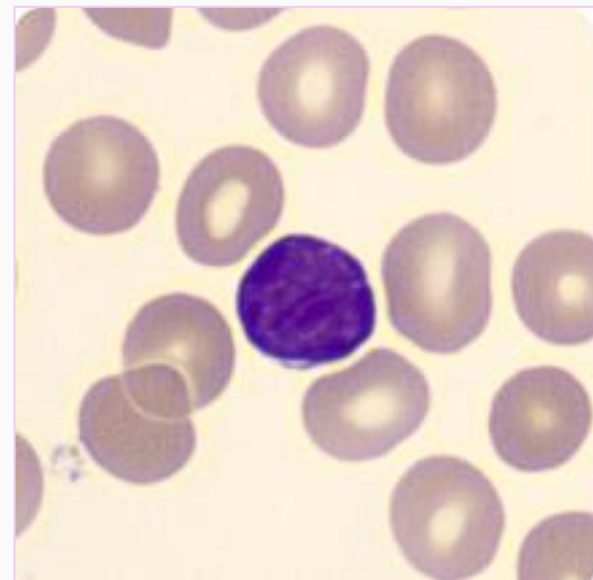
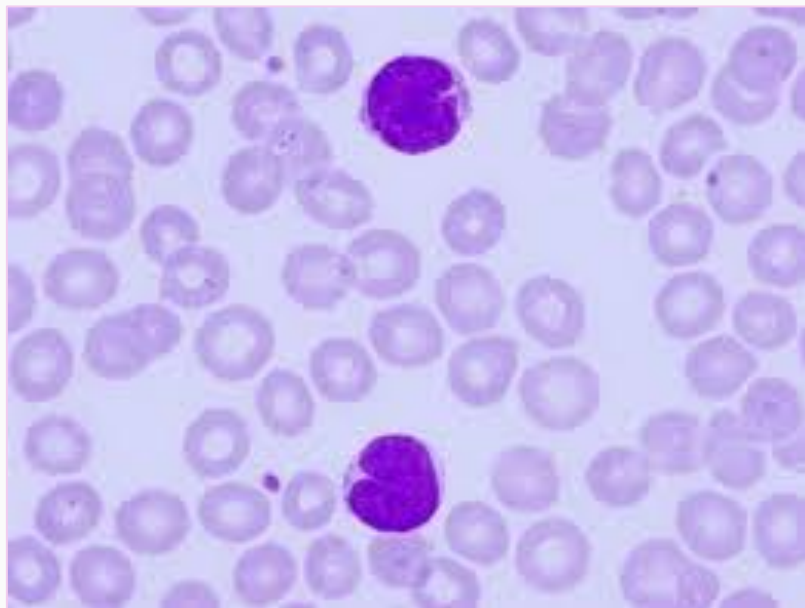
CITOMETRÍA DE FLUJO

	CD45	CD19	CD10	CD20	CD5	CD23	CD79b	CD200	CD43	CD38
LF	++	+	+	+++	-	-/+	++	-	-	+

Citogenética o FISH para investigación de t (14;18), rearreglo IGH-BCL2.

- En los casos de LF en transformación se recomienda la evaluación de rearreglos del gen *MYC* t (8;14) o variantes.
- En pacientes jóvenes con enfermedad agresiva, infiltración del anillo de Waldeyer, y en ausencia de rearreglos del BCL2 se sugiere la búsqueda de rearreglos de IRF4.

LINFOMA FOLICULAR



LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt (LB) es una neoplasia agresiva de células B maduras con fenotipo centrogerminal, alto índice de proliferación y translocaciones Ig-MYC. Estos re-arreglos involucran al proto-oncogén MYC en el brazo largo del q 8 (8q24) y algunos de los genes que codifican para las cadenas de inmunoglobulinas: IgH (cadena pesada) en aproximadamente el 80% de los casos con la t (8;14); Ig kappa en un 15% con la t (2;8) e Ig lambda el 5% restante con la t (8;22).

Las translocaciones del MYC pueden encontrarse también en otras neoplasias B como el LDCGB o asociado a re arreglos del *BCL2* y/o *BCL6* (**linfomas B de alto grado con re arreglos del *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6***).

LINFOMA DE BURKITT

Suelen presentarse con masas voluminosas y alta carga de enfermedad debido al corto tiempo de duplicación tumoral. Por este motivo tienen alto riesgo de lisis tumoral espontánea.

El compromiso extranodal es frecuente, con algunas diferencias según la variante epidemiológica.

El 15 % de los pacientes presentan compromiso del sistema nervioso central.

En el caso del LB asociado a inmunodeficiencia, predomina la enfermedad nodal abdominal y compromiso de médula ósea; en los pacientes con infección por VIH la incidencia aumenta con CD4 mayores a 50/mm³ y el compromiso del sistema nervioso central llega hasta el 30%.

LINFOMA DE BURKITT

Se propone la distinción en dos subtipos: EBV positivos y EBV negativos para reflejar diferentes mecanismos de patogénesis (accionados por el virus o por mutaciones).

Morfológicamente muestran crecimiento difuso con típico patrón en “cielo estrellado”. La población celular es monomorfa de tamaño mediano con núcleos redondos, nucleolos oscuros múltiples y citoplasma basófilo, vacuolas lipídicas citoplasmáticas prominentes, con frecuentes figuras mitóticas

Las células tumorales expresan IgM de superficie y cadena liviana usualmente kappa. Presenta marcadores asociados a linfocitos B (CD19, CD20, CD22, CD79a), marcadores centrogerminales (CD10, BCL6), HLADR y CD43. Negativos para CD5, BCL2, Tdt y CD23.

LINFOMA DE BURKITT

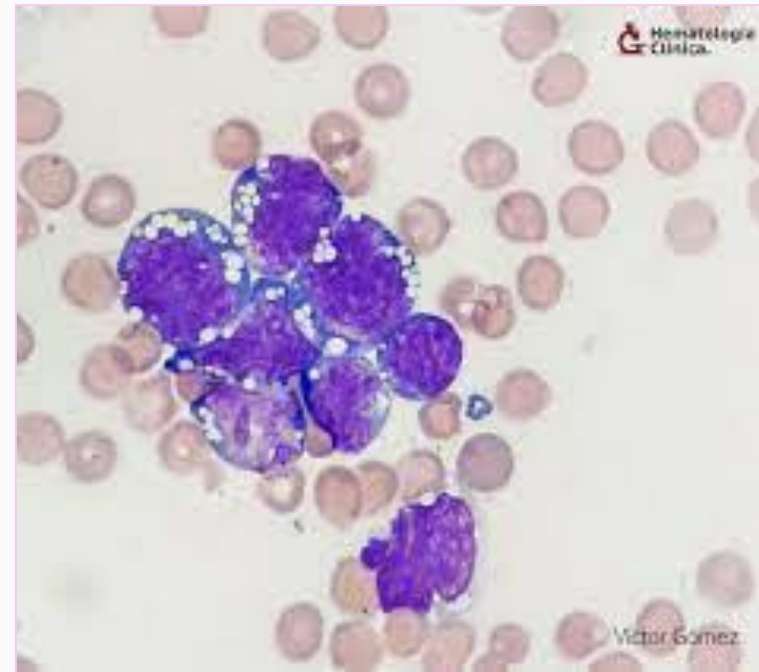
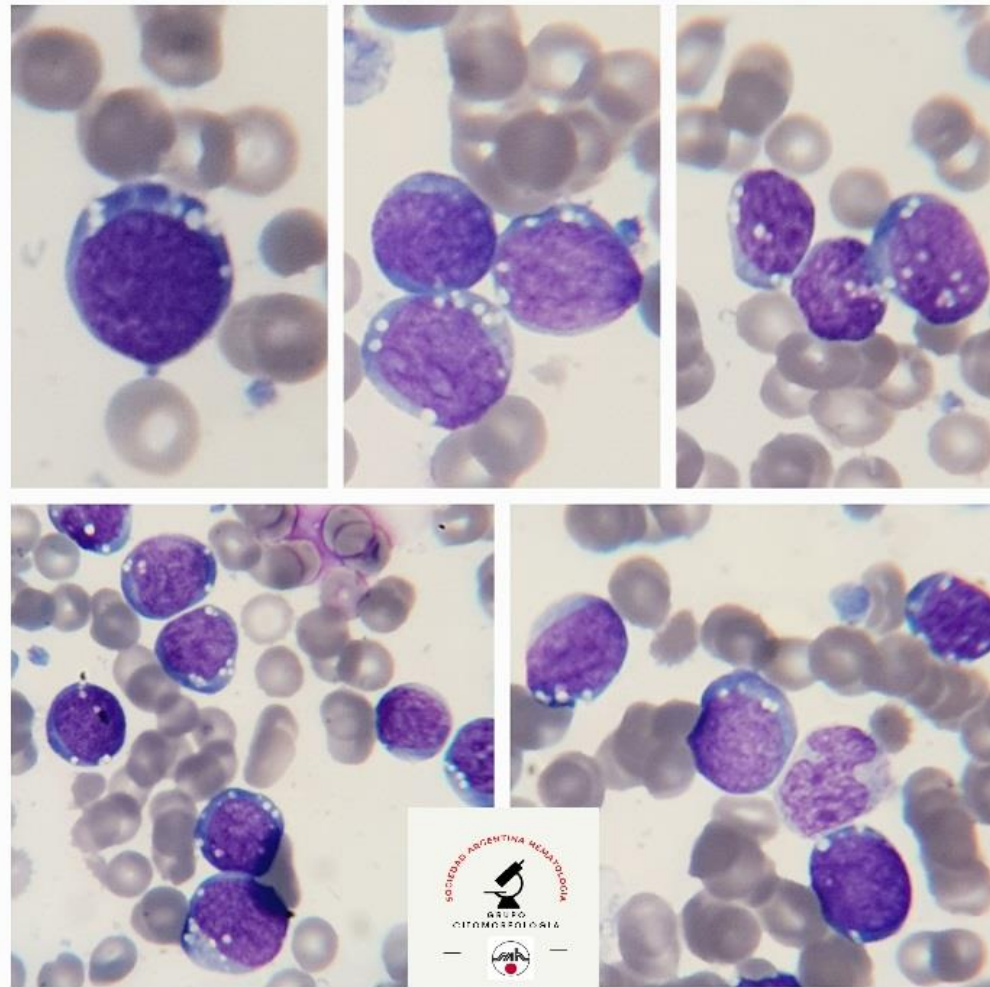
El laboratorio debe incluir:

LDH, panel metabólico con parámetros de lisis tumoral (función renal, ácido úrico, calcio, fósforo, ionograma).

Serología para VIH y para HBV (por riesgo de reactivación en pacientes que van a recibir inmunosupresión por quimioterapia + rituximab).

Se puede pedir estudio de LCR

LINFOMA DE BURKITT



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN