

El linfoma linfocítico/leucemia linfática crónica con diferenciación plasmocelular puede presentarse con componente monoclonal en suero pero no presenta mutaciones de MYD88.

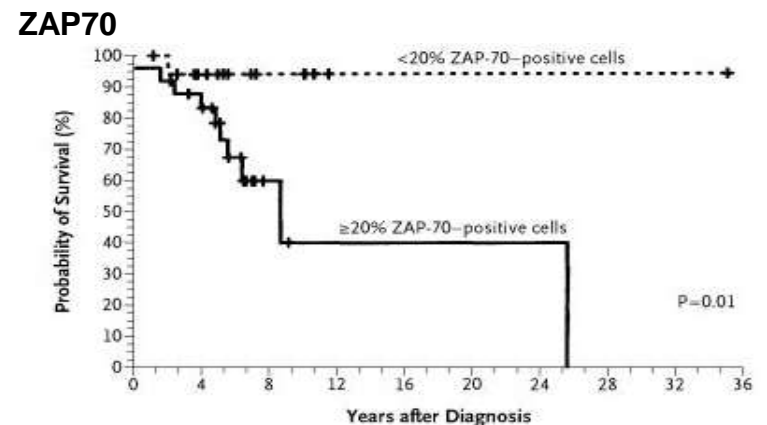
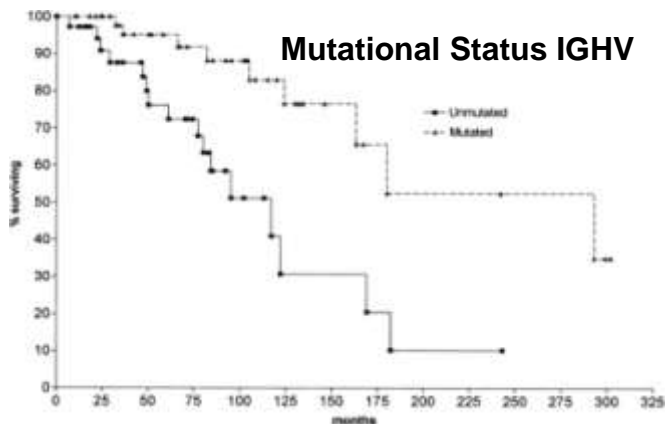
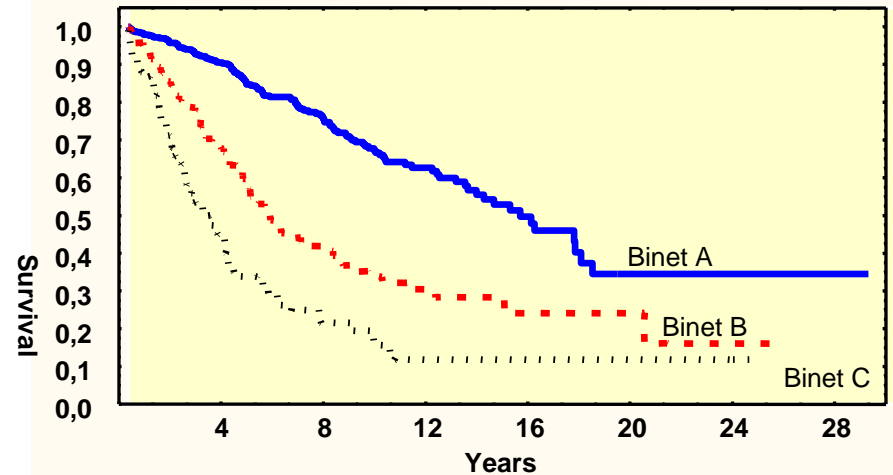
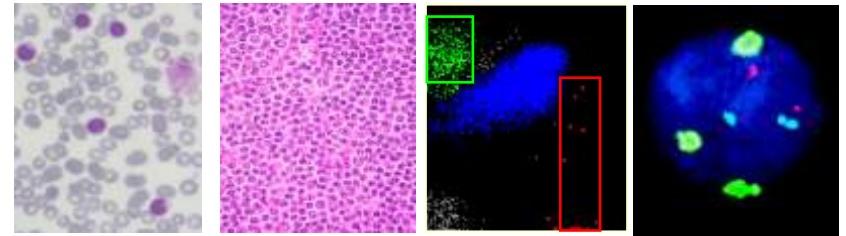
Blanca Gonzalez-Farre, D.Martinez, LC Magnano, J. Rovira, C.Sole, A. Lopez-Guillermo, L.Colomo, E.Giné, E.Campo, A. Martinez

Hospital Clínic, Barcelona, Spain

mbgonzal@clinic.ub.es

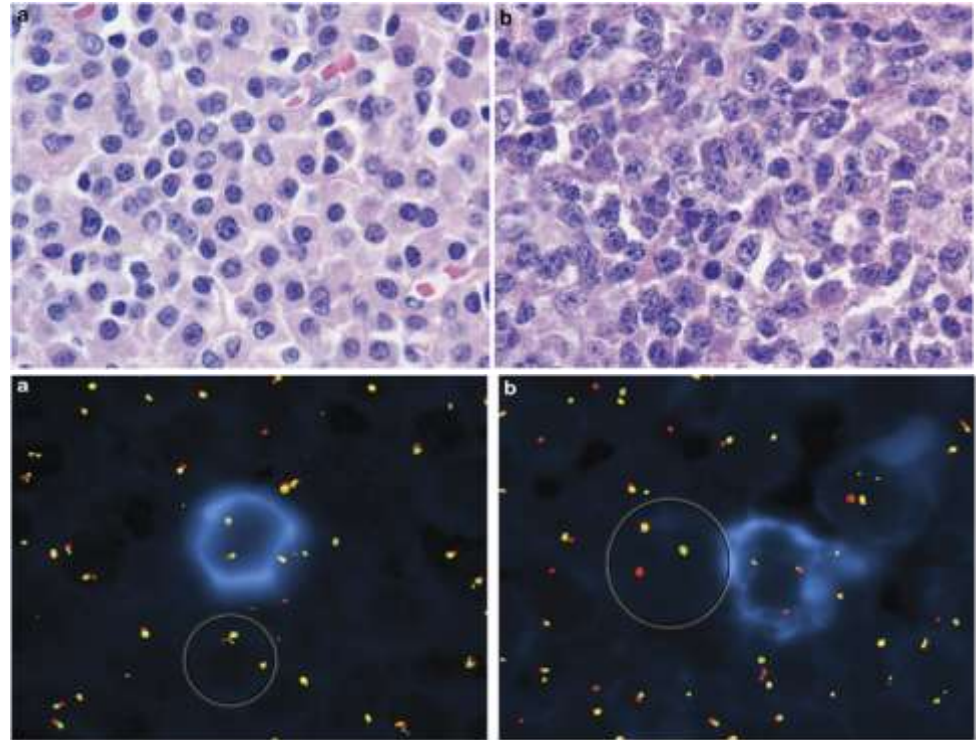
Leucemia linfática crónica

- Leucemia más frecuente en nuestro medio (5-7 casos /100,000/año)
- Sangre periférica: Linfocitos B pequeños de aspecto maduro
- Tejidos: CP (prolinfocitos y parainmunoblastos)
- Evolución clínica heterogénea
- Dependiendo del estado mutacional de las Ig se distinguen dos tipos moleculares



Diferenciación plasmocelular en LNH de bajo grado

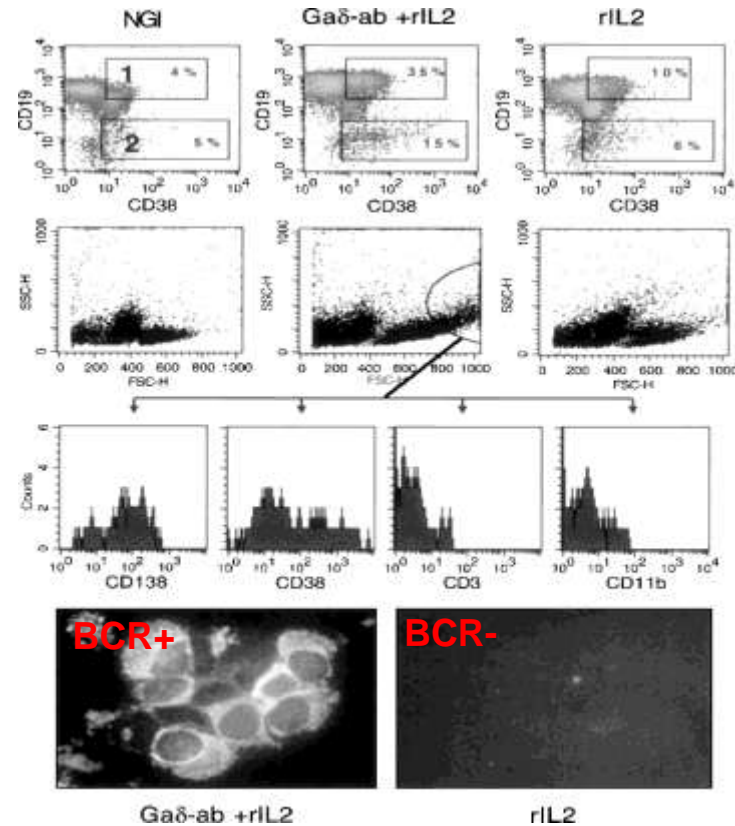
- La diferenciación plasmocelular es el segundo tipo de diferenciación más frecuente en LNH-B de bajo grado (después de la diferenciación monocitoide)
- Presente en todos LLP, muchos LZM, pero también en LLC¹, LF² y LCM³.
- Asociación con presencia de paraproteína o enfermedad avanzada⁵⁻⁶
- Diana terapéutica?⁴



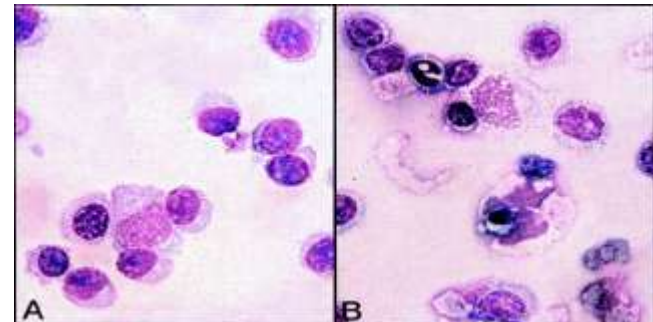
1. **Evans et al** *Leuk Lymphoma*. 2000,39:625-32.
2. **Gradowski et al**, *Modern Pathology* 2010, 23, 71–79
3. **Young et al**, *Am J Surg Pathol*. 2006 Aug;30(8):954-61
4. **Perez-Galan et al**, *Blood* 2011;117(2):542-552
5. **Ruiz et al**, *AJSP* 2007,31(5):792-802
6. **Doung Van Huyen et al**, *AJSP* 2000, 24(12),1581-92

Diferenciación plasmocelular en LLC/LL

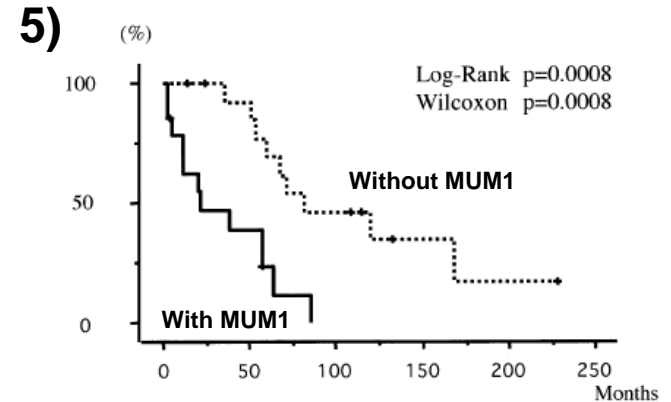
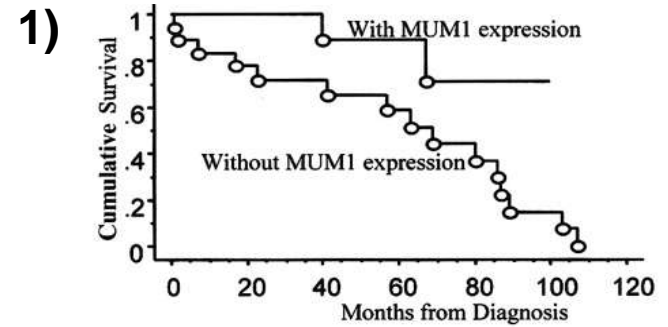
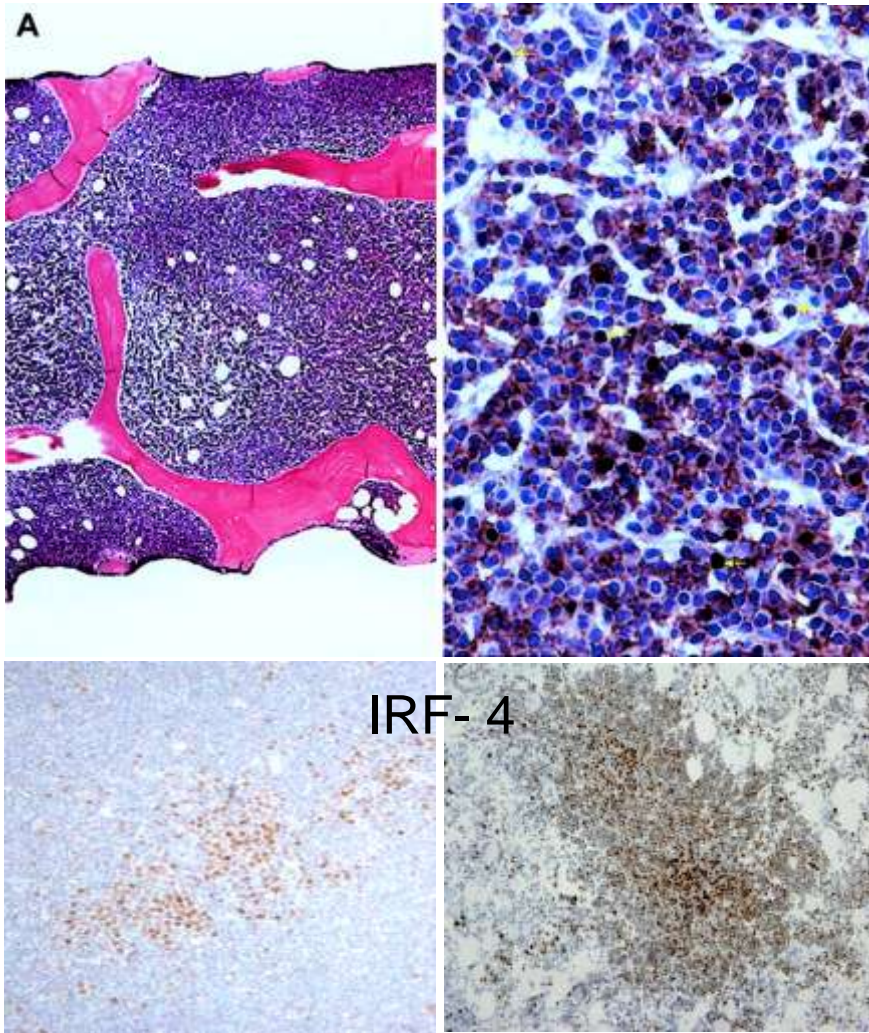
- La señalización de la Ig está conservada en las células B de pacientes con LLC
- Las células de la LLC se han usado como modelo *in vitro* de diferenciación plasmocelular



1. Steinberg *et al* *Scand J Immunol.* 1987 Jun;25(6):599-611
2. Tötterman *et al* *Leukemia.* 1987 Sep;1(9):667-72
3. Murphy *et al* *FEBS Lett.* 1990 Jul 16;267(2):242-4
4. Zupo *et al* *Blood.* 2000 Feb 15;95(4):1199-206



Diferenciación plasmocelular en LLC/LL

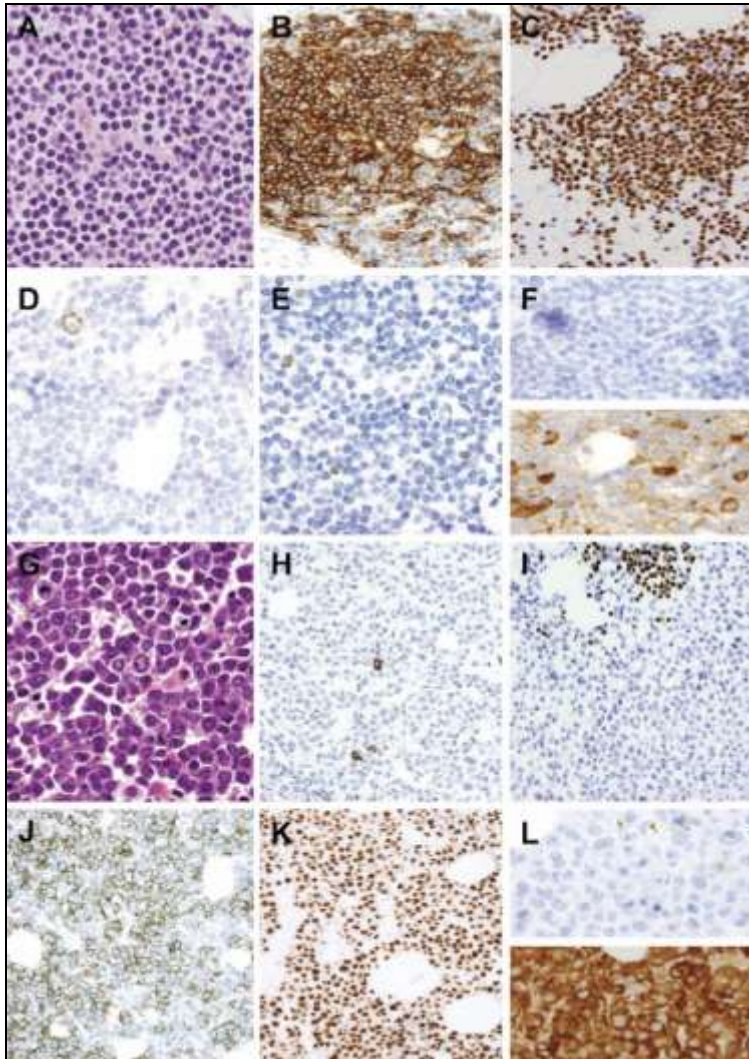


1. **Chang et al** *Blood* 2002, 100: 4671-4675
2. **Soma et al** *Hum Pathol* 2006;37(2):152-9
3. **Martinez et al** *Am J Surg Pathol* 2008 32(8):1190-200.
4. **Craig et al** *Leuk Lymphoma* 2008,49:273-80
5. **Ito et al** *Jpn J Cancer Res.* 2002 93(6):685-94.

“Transformación” plasmablástica

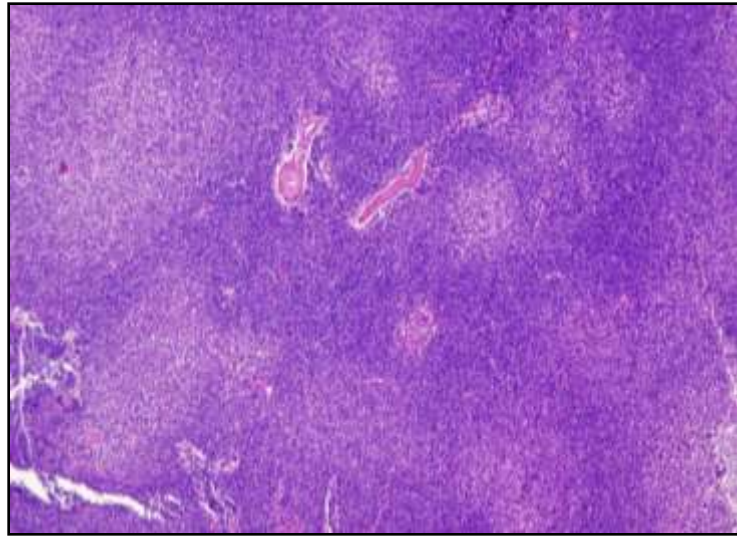
Plasmablastic Transformation of Low-grade B-cell Lymphomas Report on 6 Cases

Daniel Martinez, MD,* Alexandra Valera, BSc,* Nhora Silva Perez, MD,†
Luz Fernanda Sua Villegas, MD,† Blanca Gonzalez-Farre, MD,* Carla Sole, BSc,*
Eva Gine, MD, PhD,* Armando Lopez-Guillermo, MD, PhD,* Gaël Roue, PhD,*
Salome Martinez, MD,‡ Francesc Sant, MD,§ Krzysztof Warzocha, MD,|| Tadeusz Robak, MD,¶
Magdalena Czader, MD,# Neus Villamor, MD, PhD,* Lluis Colomo, MD, PhD,*
Elias Campo, MD, PhD,* and Antonio Martinez, MD, PhD*



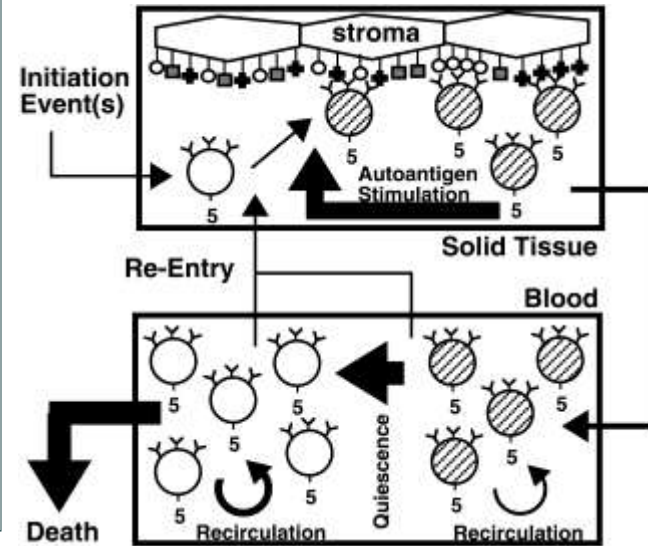
	#1 CLL		#2 CLL		#3 CLL		#4 FL		#5 FL		#6 FL	
	CLL	PBL-T	CLL	PBL-T	CLL	PBL-T	FL	PBL-T	FL	PBL-T	FL	PBL-T
CD20	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
CD79a	+	-	+	Weak	+	+	+	-/+	+	+	+	+
CD138	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+
CD56	-	+	-	-	-	+	-	-	ND	ND	-	-
Blimp1	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+
XBP-1s	-	+	-	+	-	+	Weak	+	-	+	-	+
IRF4	-	+	-	+	+/-	+	-	+	-	+	-	+
IRF8	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
PAX5	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
CD10	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-
BCL6	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-
BCL2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EBV	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
HHV8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ZAP70	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Light chain	λ	λ	λ	λ	κ	λ	λ	λ	λ	λ	λ	λ

Centros de proliferación en LLC

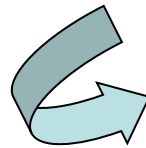


Centros de proliferación aportan:

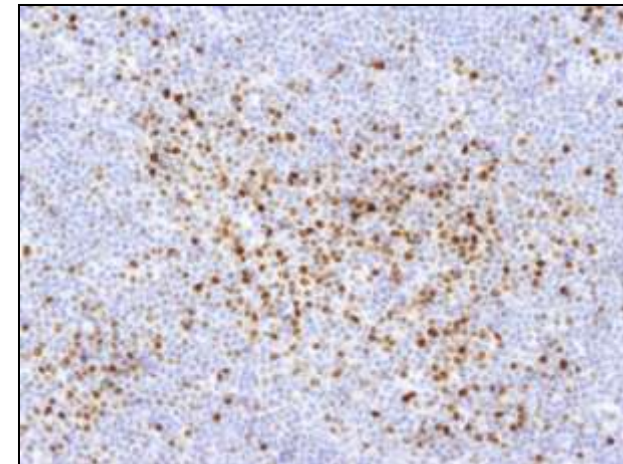
- Señales anti apoptóticas
- Estímulos de proliferación
- Señales de diferenciación



- Estimulación de autoantígenos
- Activación AID
- Microambiente CG-like??



Diferenciación plasmocelular??



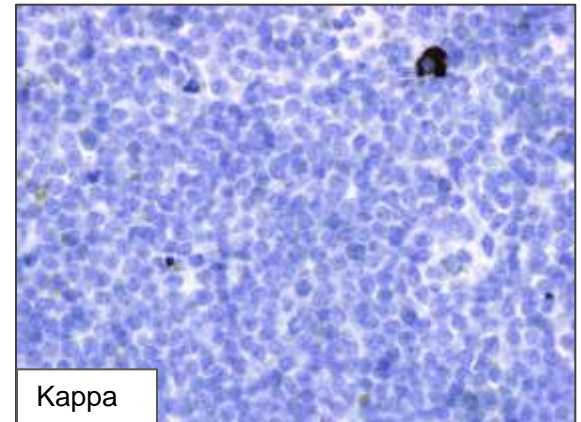
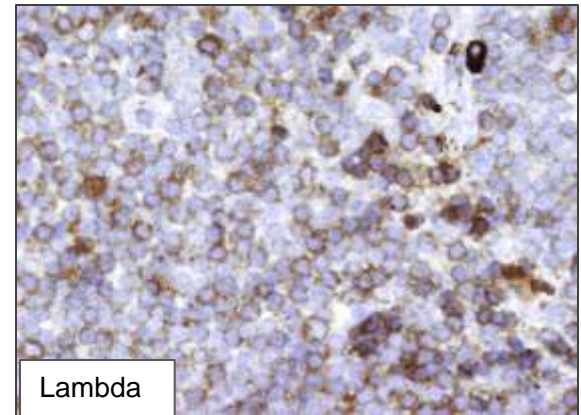
1. *Chu et al. Blood 2008*
2. *Thorsten Zenz et al. Nat Rev 2010*
3. *Herreros et al, Leukemia 2010*

Objetivos

- Evaluar el papel de la diferenciación plasmocelular en biopsias de pacientes con LLC/LL
- Analizar el impacto de los centros de proliferación en la diferenciación plasmocelular

Material y métodos

- 616 pacientes con LLC del HCP (Enero 1989 - Diciembre 2011)
- 181 biopsias de 154 pacientes
 - 121 biopsias (ganglios linfáticos y tejidos extranodales)
 - 18 muestras de biopsias consecutivas
 - 42 muestras excluidas
 - Material inadecuado
 - Hallazgo incidental en tumores sólidos
 - Linfomas compuestos
 - Transformación a otros tipos de linfomas
- Estado mutacional de las inmunoglobulinas
- Alteraciones citogenéticas clásicas
 - del 11q (ATM)
 - trisomía 12
 - del 13q
 - del 17p (TP53)



Material y métodos

Nuevas mutaciones somáticas recurrentes en LLC WGS

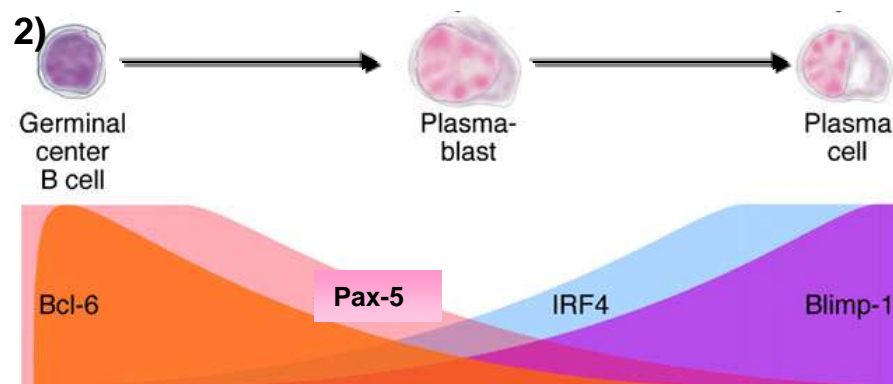
Gen	Frecuencia	Subgrupo	Impacto	Otros
NOTCH 1	10-15%	IGHV-NM	Adverso	LDCGB Trisomia 12
SF3B1	10-15%	IGHV-NM	Adverso	Resistencia a Fludarabina
BIRC3	4%	IGHV-NM	Adverso	Resistencia a Fludarabina
MYD88	3%	IGHV-M	??	Jóvenes

Puente et al, Nature 2011, Fabbri et al, J Exp Med 2011, Quesada et al, Nature Genetics 2012, Wang et al N Eng J Med 2012, Rossi et al, Blood 2012, Rossi et al Blood 2012

Material y métodos

- Parámetros CP:

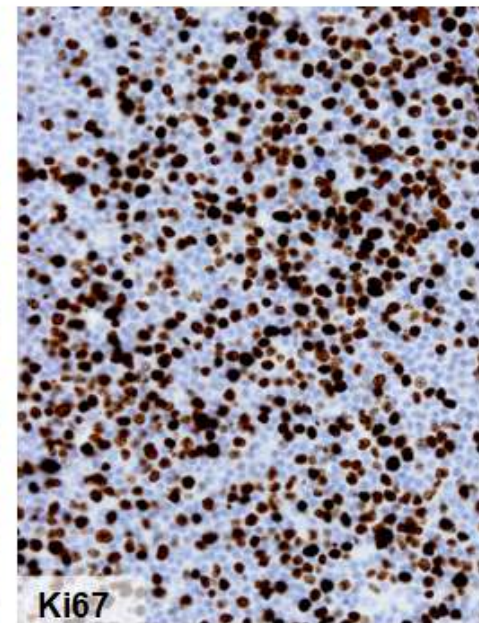
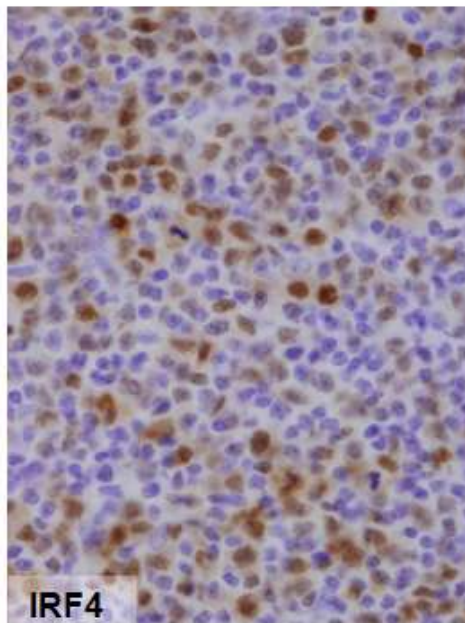
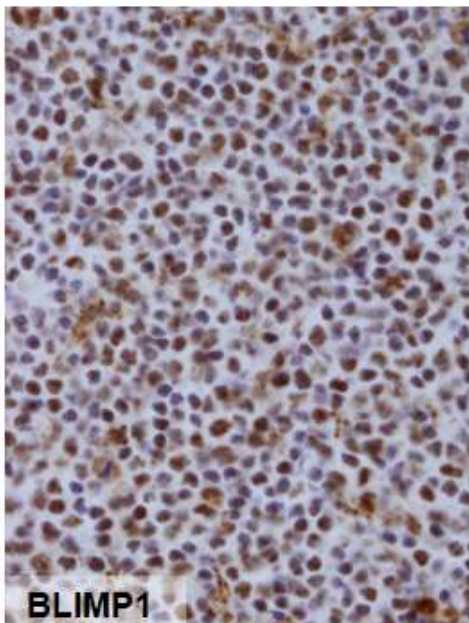
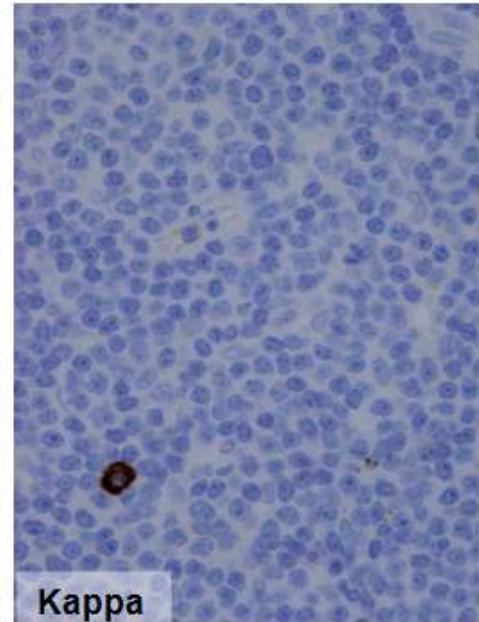
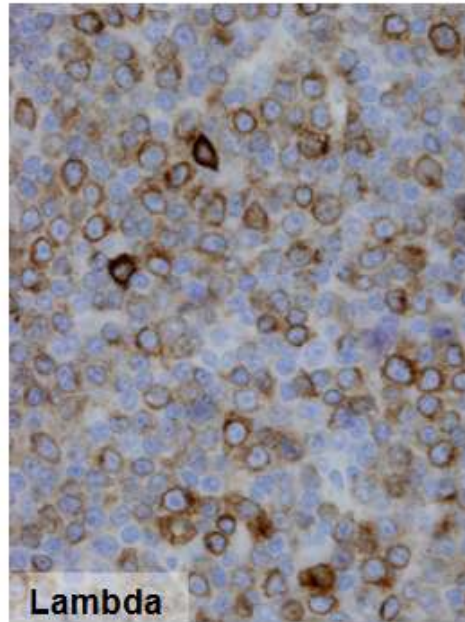
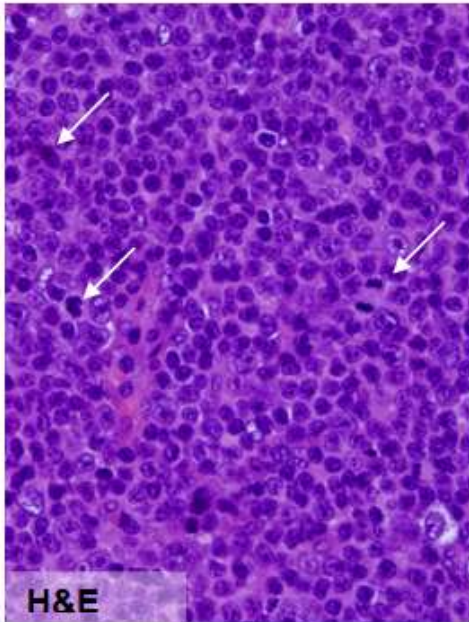
- Tamaño: $\leq 20xpf$ o $> 20xpf$ ¹
- Ki-67 y mitosis en los CP¹
- Antígenos de diferenciación plasmocelular y proliferación



Antigen	Clone	Source
IRF4	MUM1p	Dako
BLIMP1	Ros 195G/G5	CNIO
Kappa Light Chain	Policlonal	Dako
Lambda Light Chain	Policlonal	Dako
Ki67	MIB1	Dako
PAX5	24/Pax-5	BD Biosciences

1. Gine et al, Haematologica 2010
2. Rui et al, Nat Immunol 2011

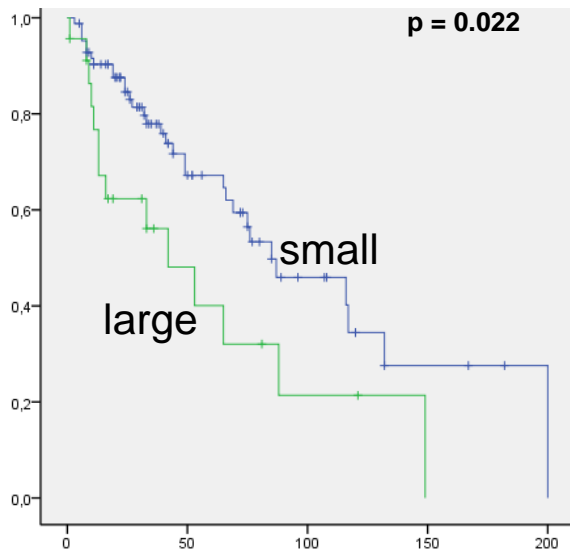
Resultados: Diferenciación plasmocelular en LLC



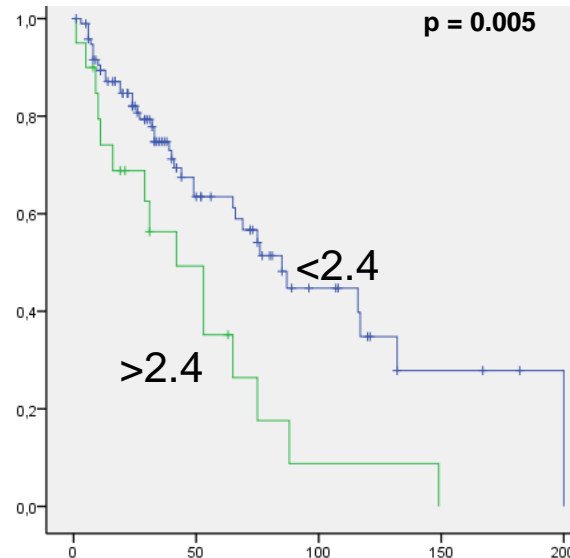
Resultados: Centros de proliferación

Pacientes (n=121)	LLC convencional (n=89)	LLC aceleradas (n=23)	DLBCL (Richter) (n=9)
CP pequeños	83/86 (96.5%)	2/23 (8.7%)	0/9 (0%)
CP grandes	2/86 (2.3%)	21/23 (91.3%)	0/9 (0%)
Patrón difuso	1/86 (1.2%)	0/23 (0%)	9/9 (100%)
Mitosis > 2.4	0/88 (0%)	14/23 (60.9%)	6/7 (85,7%)
Ki67 >40%	1/80 (1.3%)	13/21 (61.9%)	8/9 (88.9%)
P53	2/54 (3.7%)	4/14 (26.8%)	3/8 (37.5%)

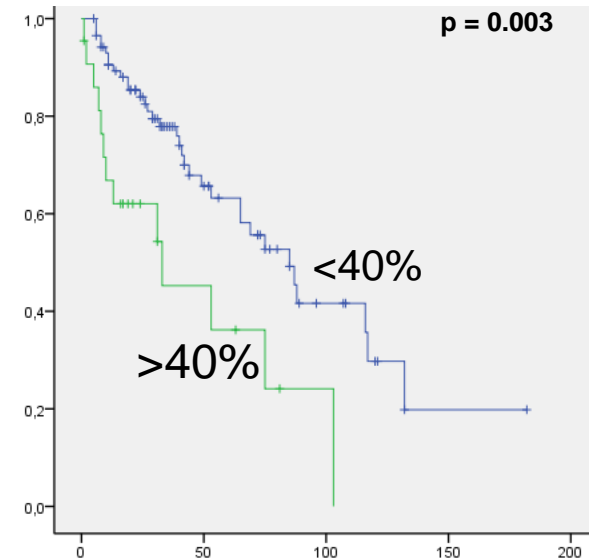
Size of PC



Mitosis



Ki67



Resultados: Diferenciación plasmocelular

Pacientes (n=112)	LLC estandar (n=77)(68,75%)	LLC dif plasm (n=35)(31,25%)	p
Blimp1	17/72 (24%)	24/35 (69%)	0,000
IRF4	32/75 (43%)	21/35 (60%)	0,09
Cadenas ligeras	0/77	18 kappa/17 lambda	
ZAP70 IHQ	32/54 (59%)	26/34 (77%)	0,09
LLC acelerada	11/77 (14%)	12/35 (34%)	0,015
Mut NOTCH1	8/42 (19%)	2/26 (8%)	n.s.
Mut MYD88	0/46	0/24	n.s.
Mut SF3B1	3/31 (10%)	3/20 (15%)	n.s.
del 11q (ATM)	11/43 (26%)	4/25 (16%)	n.s.
Trisomia 12	8/44 (18%)	7/26 (27%)	n.s.
del 13q	16/43 (37%)	9/26 (35%)	n.s.
del 17p (TP53)	5/44 (11%)	2/26 (8%)	n.s.

Resultados: Diferenciación plasmocelular

Pacientes (n=112)	LLC estandar (n=77)(68,75%)	LLC dif plasm (n=35)(31,25%)	p
Edad media	75	62	0,000
Sexo (M/H)	49/28	23/12	n.s.
Binet C	1/56	1/32	n.s.
RAI III-IV	3/56	3/32	n.s.
Doubling time <1 año	11/32	9/21	n.s.
Hemoglobina<110g/L	2/55	2/29	n.s.
Plaquetas<100x10 ⁹ /L	1/55	1/30	n.s.
LDH elevadas	10/52	6/28	n.s.
B2microglob elevada	12/50	6/27	n.s.
CD38	28/50	13/31	n.s.
ZAP70	22/44	19/30	n.s.
IGHV no mutada	19/43	7/28	n.s.
Paraproteina	7/77 (9%)	9/35 (26%)	0,02
S ₂ media (meses)	90	73	n.s.

Conclusiones

La diferenciación plasmocelular en LLC....

- ✓ Se asocia con expresión de factores de transcripción de diferenciación B-terminal (Blimp1 e IRF4)
- ✓ No se asocia con el estado mutacional de las inmunoglobulinas
- ✓ Puede simular un linfoma linfoplasmocitoide con componente monoclonal en suero aunque sin diferenciación morfológica completa a célula plasmática y sin mutaciones de MYD88
- ✓ Se asocia a la forma “acelerada” de LLC con CP expandidos y altamente proliferativos lo que sugiere un papel importante de los CP tanto en la diferenciación plasmocelular como en la proliferación tumoral

Una Patología para el siglo XXI

Patología molecular, imagen digital y gestión

Cádiz

22-24 mayo 2013

Hospital Clínic, Barcelona, Spain

mbgonzal@clinic.ub.es