

Linfoma a células del manto y leucemia linfática crónica. Plumas del mismo pájaro o pájaros con distintas plumas.

Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia, "Feathers of a bird or birds of different feathers"

Bezares RF

Jefe Hematología Hospital General de Agudos Dr Teodoro Alvarez. CABA

raybezares@gmail.com

Fecha de recepción: 24/11/2016
Fecha de aprobación: 5/12/2016



COMENTARIO
EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 3: 304 - 306
Septiembre - Diciembre 2016

Palabras clave: LCM,
LLC,
IGVH.

Keywords: MCL,
CLL,
IGVH

Durante muchos años el diagnóstico diferencial de linfoma de células del manto (LCM) y leucemia linfocítica crónica (LLC) presentó dificultades, sobre todo en los casos con manifestación en sangre periférica. El hallazgo de la t(11;14)(q13;q32) en LCM junto a la diferente expresión de marcadores inmunofenotípicos contribuyó a la identificación de cada una de estas patologías.

En la actualidad se conocen las distintas etapas del proceso de maduración de las células B normales en los órganos linfoides primarios. Este proceso comprende el reordenamiento de los genes V, D y J de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH) y su unión a la cadena liviana (IGL), originando

el receptor de células B (BCR), involucrado en el reconocimiento antigénico. Luego de este paso, la célula B puede sufrir el proceso de hipermutación somática (HMS) dentro del centro germinal de los folículos linfoides, mecanismo que contribuye a la variabilidad de los BCRs.

El análisis de los BCRs en LLC y LCM ofrece valiosa información sobre la ontogenia y evolución de ambas entidades. En particular la presencia de HMS en el gen *IGH* contribuye al reconocimiento y afinidad del BCR por el antígeno. Por su parte, restricciones en el repertorio de BCRs y la presencia de receptores estereotipados con secuencias altamente

homólogas en la región HCDR3 (*heavy-chain complementary determining region 3*) de la cadena pesada, evidencian que un grupo reducido de antígenos estarían implicados en el desarrollo de las patologías mencionadas.

El estado mutacional de *IGHV* (*immunoglobulin heavy chain variable region*) es considerado uno de los principales factores pronóstico de la LLC. La presencia de mutaciones en esta región permite dividir a esta enfermedad en dos grupos de pacientes acorde al nivel de homología con la línea germinal: mutado (M) (<98%), asociado a buena evolución clínica, y no mutado (NM) ($\geq 98\%$) relacionado a pronóstico adverso. No obstante, diferentes estudios han mostrado heterogeneidad dentro de ambos grupos así como asociación entre determinados rearrreglos génicos y el curso de la enfermedad. El ejemplo más relevante lo constituye el uso del gen *IGHV3-21*, considerado una entidad de pronóstico adverso adicional, independiente del estado mutacional.

En cuanto al LCM puede adoptar dos patrones histológicos, uno nodular distribuido alrededor de centros germinales parcial o totalmente atróficos, denominado clásico, y otro difuso. El primero suele presentar una citología de aspecto maduro mientras el segundo está constituido frecuentemente por células de mayor tamaño con nucléolo prominente denominadas blastoides. Asimismo, ambos patrones difieren en su pronóstico y en el compromiso de la médula ósea y la sangre periférica. La variante clásica, cuando afecta principalmente la médula ósea y tiene expresión periférica con escaso compromiso nodal, puede tener una evolución indolente y puede confundirse con una LLC (Ondrejka y col⁽¹⁾).

Ji y col⁽²⁾ correlacionaron el estado mutacional de *IGHV* en pacientes orientales con LCM con el pronóstico, encontrando que 40% de sus casos correspondían al estado M y que los genes *VH3-21* y *VH4-34* eran los más utilizados, predominando *VH3-21* en los M y *VH4-34* en los NM. Los autores no hallaron correlación entre el estado mutacional y la supervivencia, aunque hay que destacar que el límite de corte utilizado para diferenciar estado M y NM fue de 2%, de uso discutido en LCM.

Por su parte Orchard y col⁽³⁾ analizaron la evolución de 80 pacientes que presentaban linfocitos circulantes con la t(11;14). A través del estudio de la histología, la morfología linfocitaria, la inmuno-histoquímica y el análisis del estado mutacional de *IGHV*,

subdividieron este grupo en los que mostraban compromiso ganglionar (G) (43/80) y los que no presentaban (NG) (37/80). Clasificaron como NM al 90% de los G y al 44% de los NG. Mientras el 95% de los (G) requirió tratamiento inmediato, solamente la mitad de los NG debieron recibirlo. La mediana de supervivencia global fue de 30 meses para los G y 79 meses para los NG.

En LCM el compromiso del BCR y la interacción con antígenos específicos es menos conocido que en LLC. Fischtner y col⁽⁴⁾, con el objeto de entender esta interacción, estudiaron 24 pacientes y secuenciaron las regiones variables de las cadenas IGH e IGL de sus BCRs, encontrando que el 75% de los rearrreglos pertenecían a las variantes *IGHV3* e *IGHV4-34*. La carga mutacional de los BCRs resultó muy baja: 25% eran completamente NM, 67% eran mínimamente mutados y sólo 8% de estos pacientes mostraron desviaciones de la línea germinal superior al 3%. Analizando los BCRs pertenecientes a la familia VH3, todas las muestras de LCM NM presentaron el motivo de unión a un superantígeno: la proteína A del *Staphylococcus aureus*, sugiriendo que el BCR podría activarse por un mecanismo independiente de CDR (*complementarity determining region*). Si se considera que más del 20 % de la población se encuentra colonizada en forma persistente por *S. aureus*, la presencia del microorganismo podría desencadenar la proliferación del linfocito B, que luego adquiriría alteraciones genéticas tales como la t(11;14).

El trabajo presentado en este número por Stanganelli y col⁽⁵⁾ resulta de particular interés, ya que analizaron la diversidad de genes involucrados, la carga mutacional y la presencia de receptores estereotipados en 174 pacientes con LLC de Argentina y los compararon con 31 casos de LCM provenientes de Brasil. Estos autores encontraron mayor diversidad de genes *IGHV* en los pacientes con LLC, siendo los más frecuentes *IGHV1-69*, *IGHV3-23*, *IGHV4-34*, *IGHV3-21* e *IGHV3-48* (34,1% del total), mientras que en LCM se halló un repertorio reducido de genes que incluyó *IGHV3-21*, *IGHV4-34*, *IGHV3-23* e *IGHV4-39* (66,7% del total). En LLC el 14,2% de los rearrreglos fueron estereotipados, mientras que en LCM solamente el 3,2% cumplieron con esta condición. Estos datos y los previamente reportados en la literatura respaldan la presencia de estímulos antigénicos en el desarrollo y la patogénesis de am-

bas entidades, aunque con características particulares en cada una de ellas.

A pesar de la menor cantidad de casos de LCM evaluada, es importante hacer notar que no existen series numerosas en esta patología en la literatura, sobre todo información relacionada con América Latina.

Como ávidos observadores ornitológicos, estos investigadores contribuyen en forma elegante a tratar de discernir los interrogantes entre estas dos patologías y sus posibles etiologías.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

- 1) Ondrejka SL, Lai R, Smith SD, Hsi ED. Indolent mantle cell leukemia: clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica*. 2011;96(8):1121-1127.
- 2) Ji H, Tang Y, Jiang W et al. Correlation of immunoglobulin variable heavy chain gene mutation status with prognosis in patients with mantle cell lymphoma. *Chin J Pathol*. 2015;44,2:90-94.
- 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;101:4975-81.
- 4) Fichtner M, Spies E, Seismann H et al. Complementarity determining region-independent recognition of a superantigen by B-cell antigen receptors of mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2016;101:e379. Letter.
- 5) Stanganelli C, Dos Santos P, Panero J y col. Análisis del estatus mutacional y rearreglos del gen *IGHV* en pacientes con leucemia linfocítica crónica y linfoma de células del manto. *Hematología*. 2016;20(3): 274-283.