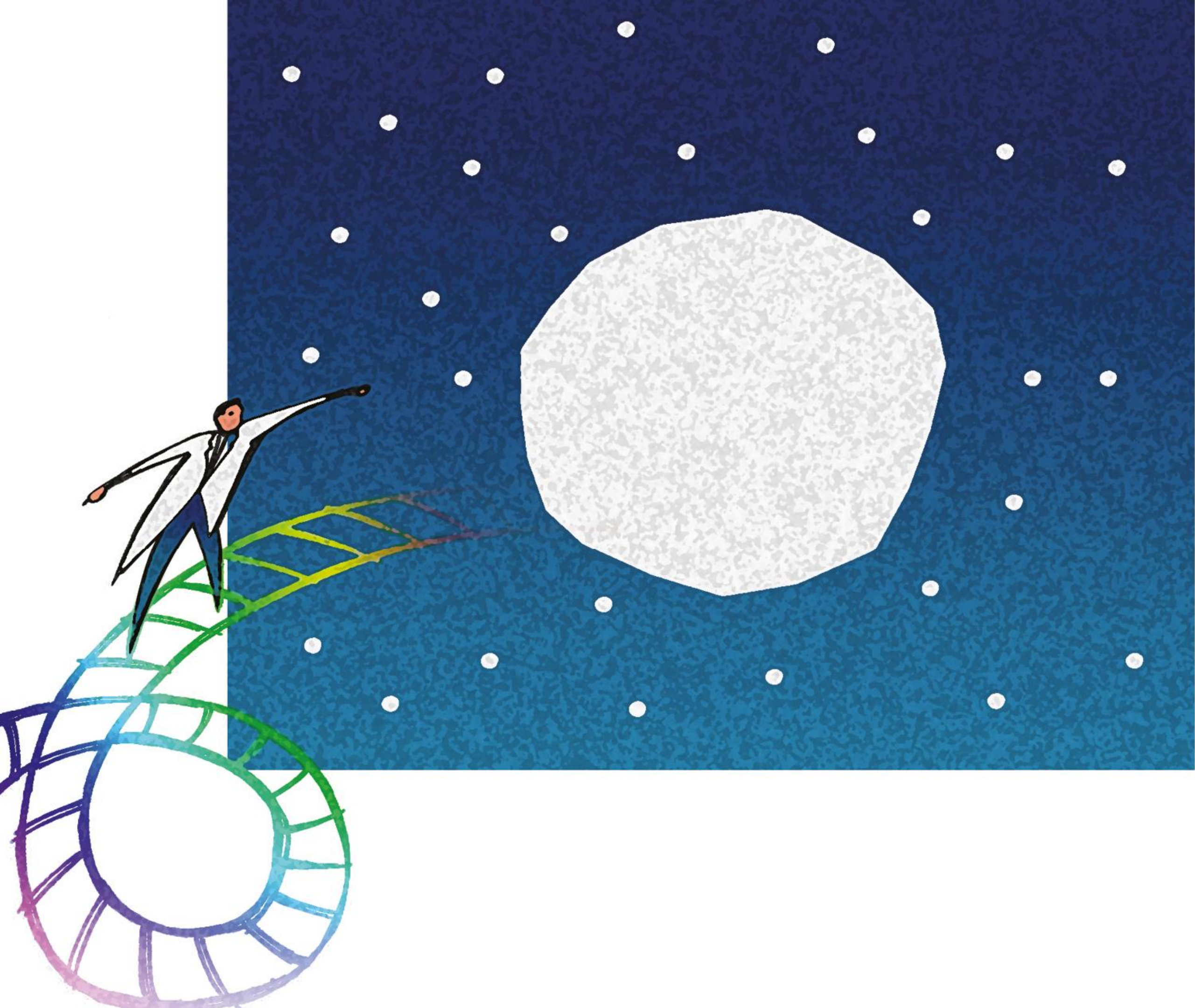




The young side of **LYMPHOMA**

gli under 40 a confronto

Reggio Emilia, Hotel Mercure Astoria
2-3 ottobre 2026

LINFOMI B CON DIFFERENZIAZIONE PLASMOCITICA

Dott. Umberto Mortara



Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

Una differenziazione, non un'entità

SEMPRE

**Linfoma
linfoplasmocitico**

FREQUENTE

**Linfoma della
zona marginale**
NMZL, MALT, SMZL

OCCASIONALE

**Leucemia
Linfatica Cronica,
Linfoma
follicolare**

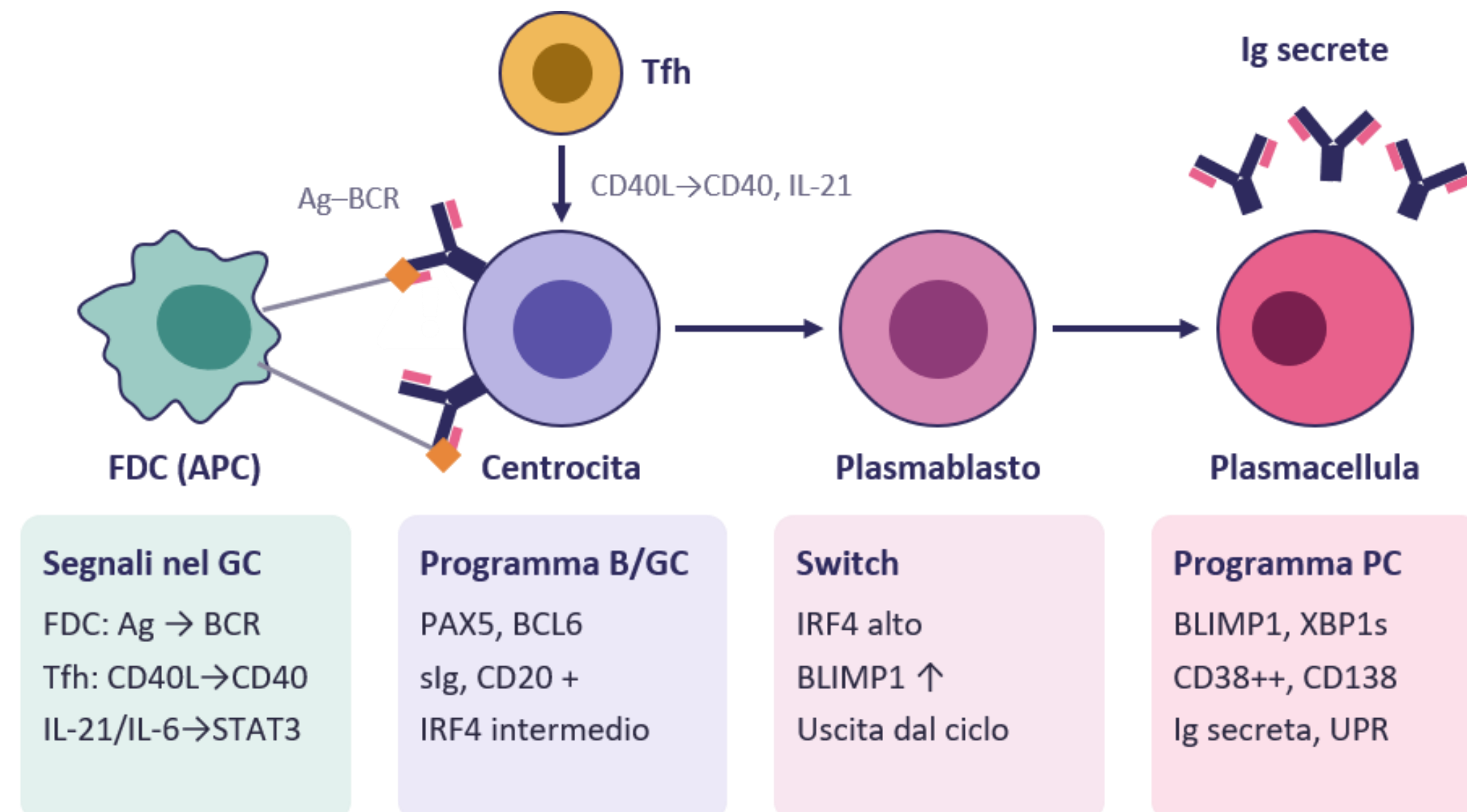
RARA

**Linfoma
Mantellare**
(SOX11 negativo)



La quantità della componente secretoria è variabile

Può essere minima: evidenziabile solo con metodiche di immunoistochimica o prevalere sulla componente linfoide scarsa o assente → **DD con neoplasia plasmacellulare**



Linfoma linfoplasmocitico

Istologia



Piccoli linfociti B, linfociti plasmocitoidi e plasmacellule in midollo osseo, linfonodi o milza

Fenotipo

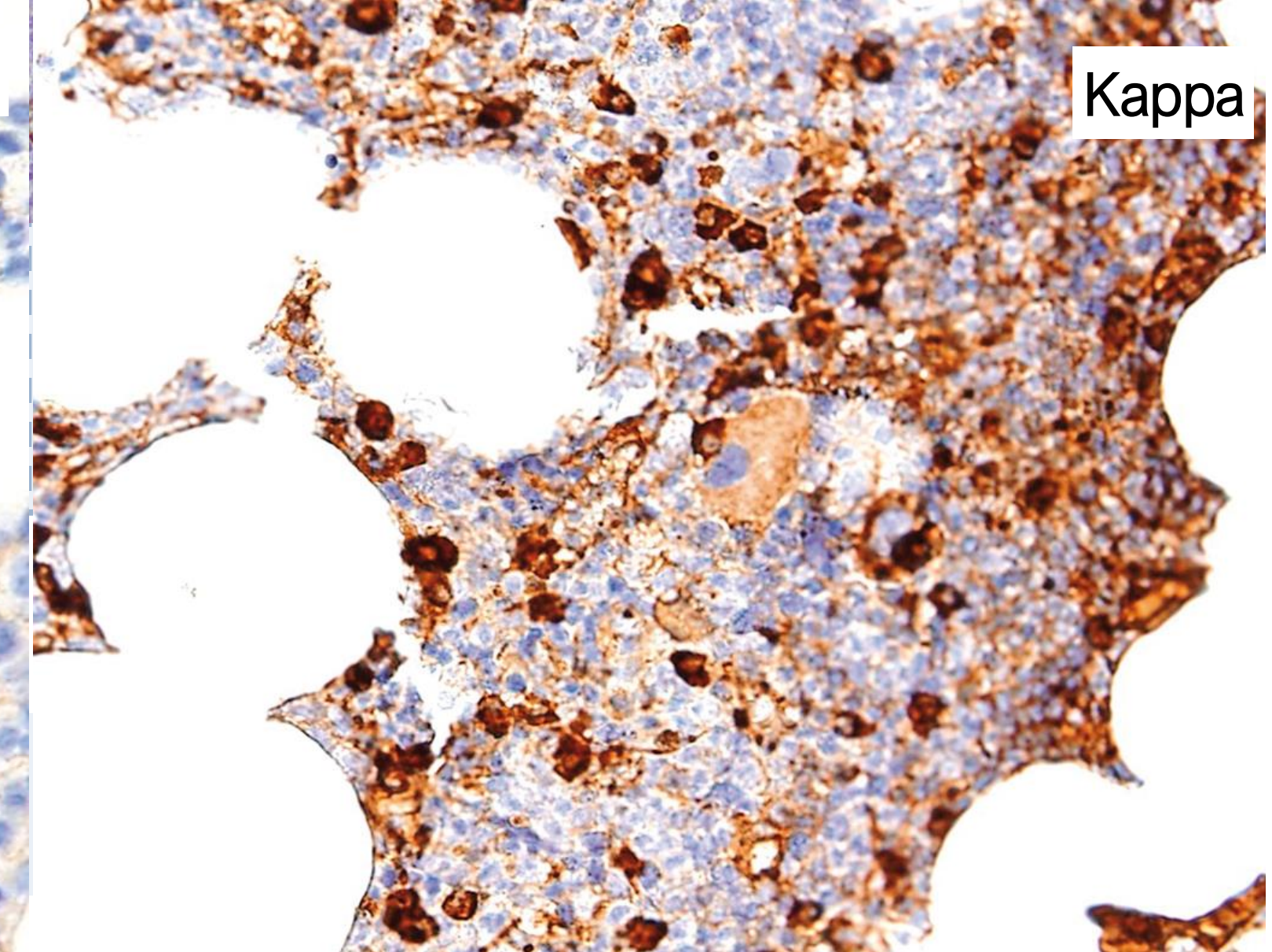
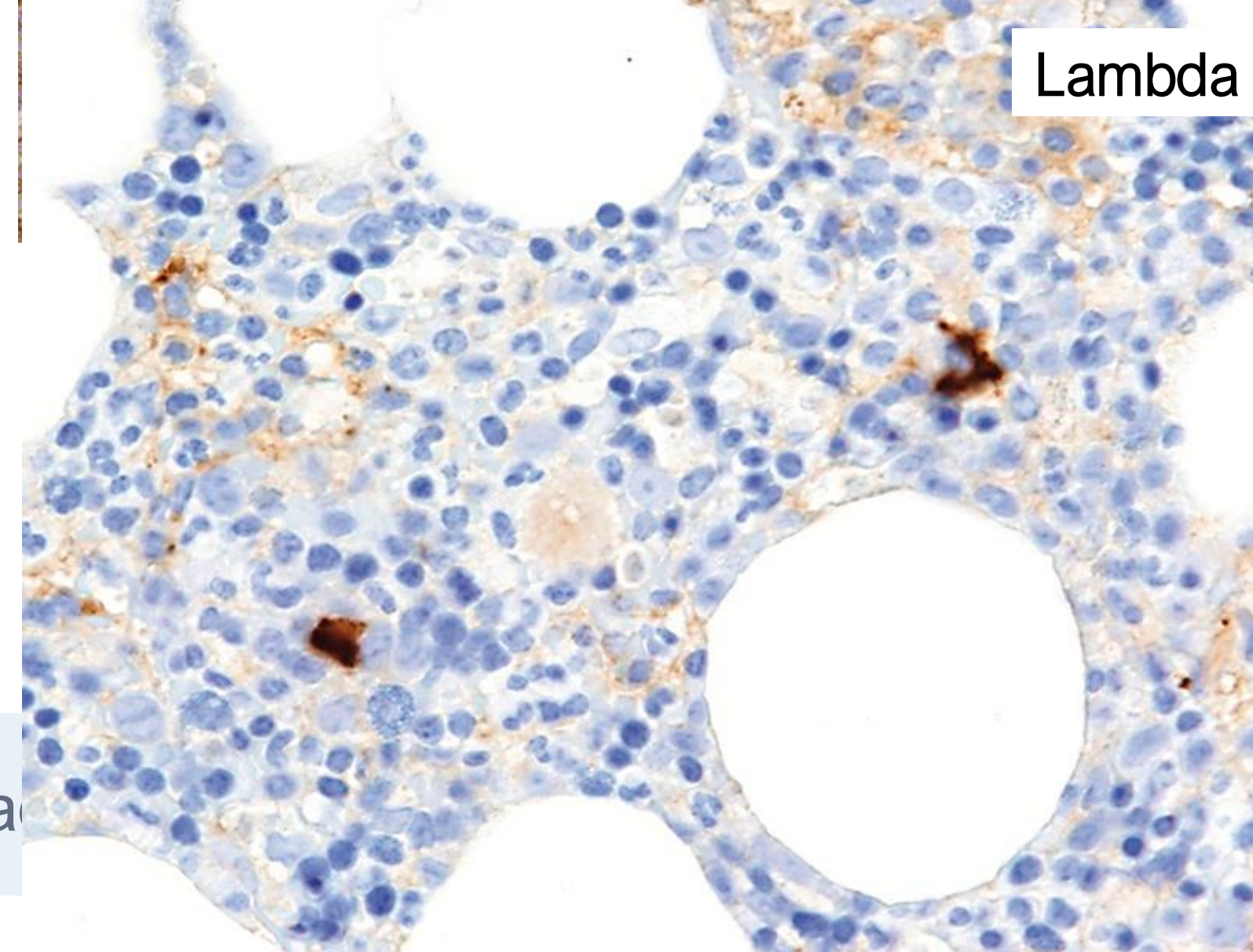
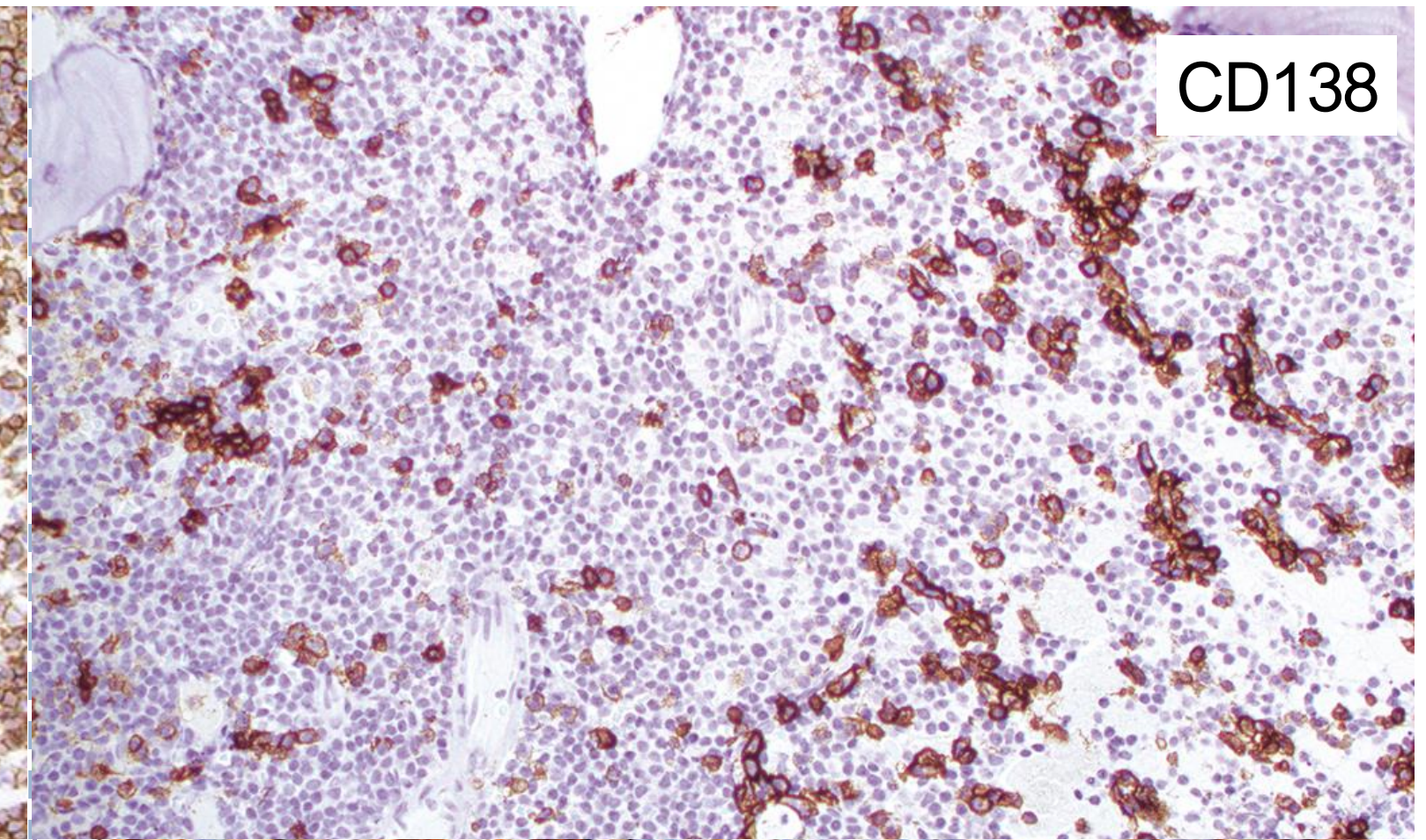
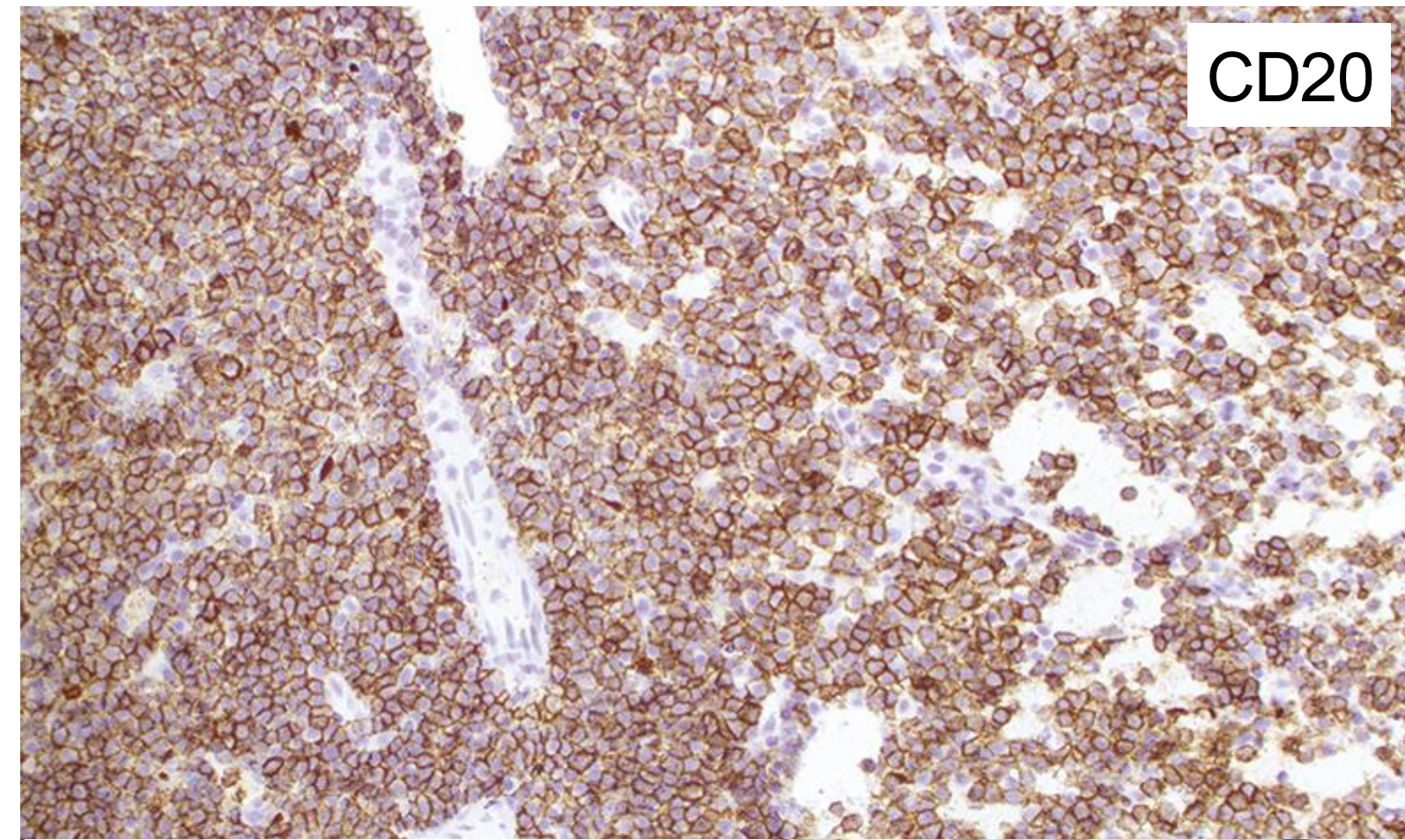
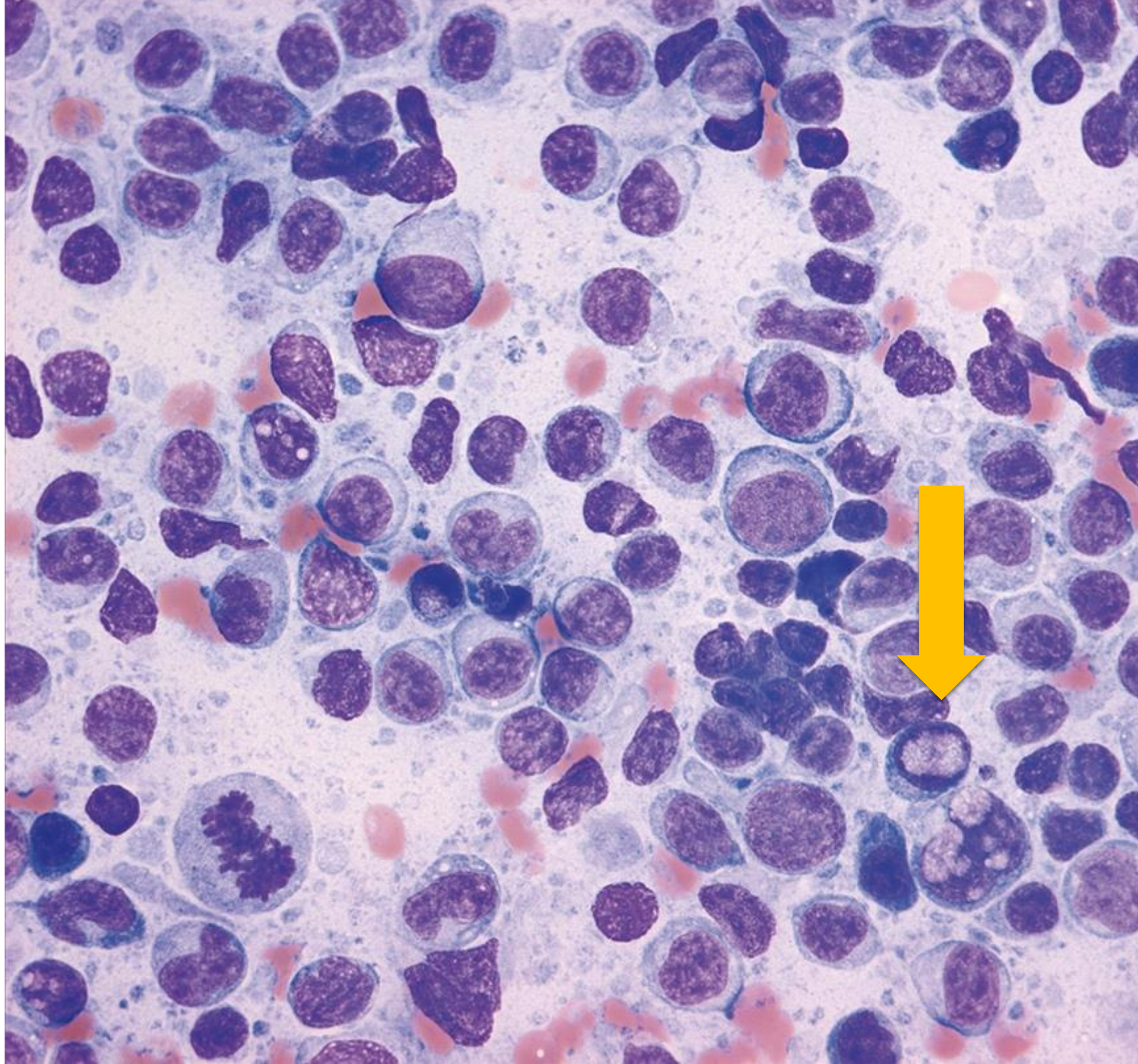
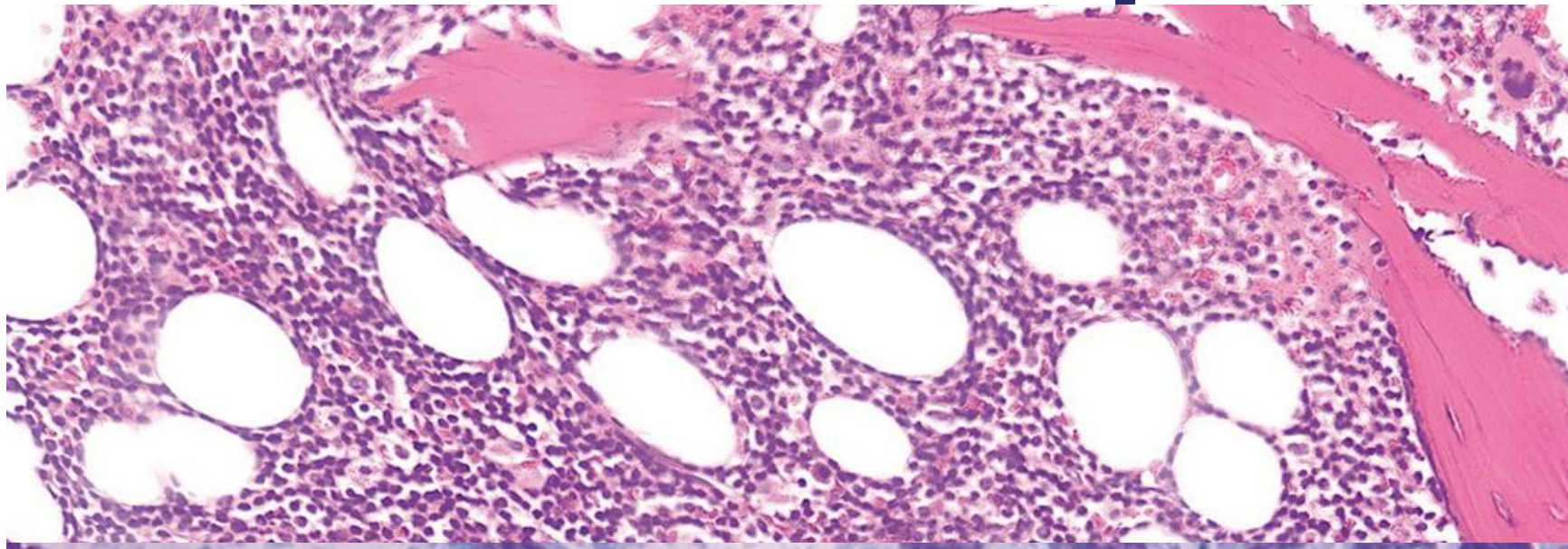
- CD20+ CD19+ CD79a+
- CD10 – (raramente +), CD5-, CD23-
- Restrizione clonale dimostrabile con IHC o citoflussimetria
- Plasmacellule: CD45+, CD19+, (più frequentemente PAX5+ e MUM1–)



Biologia molecolare

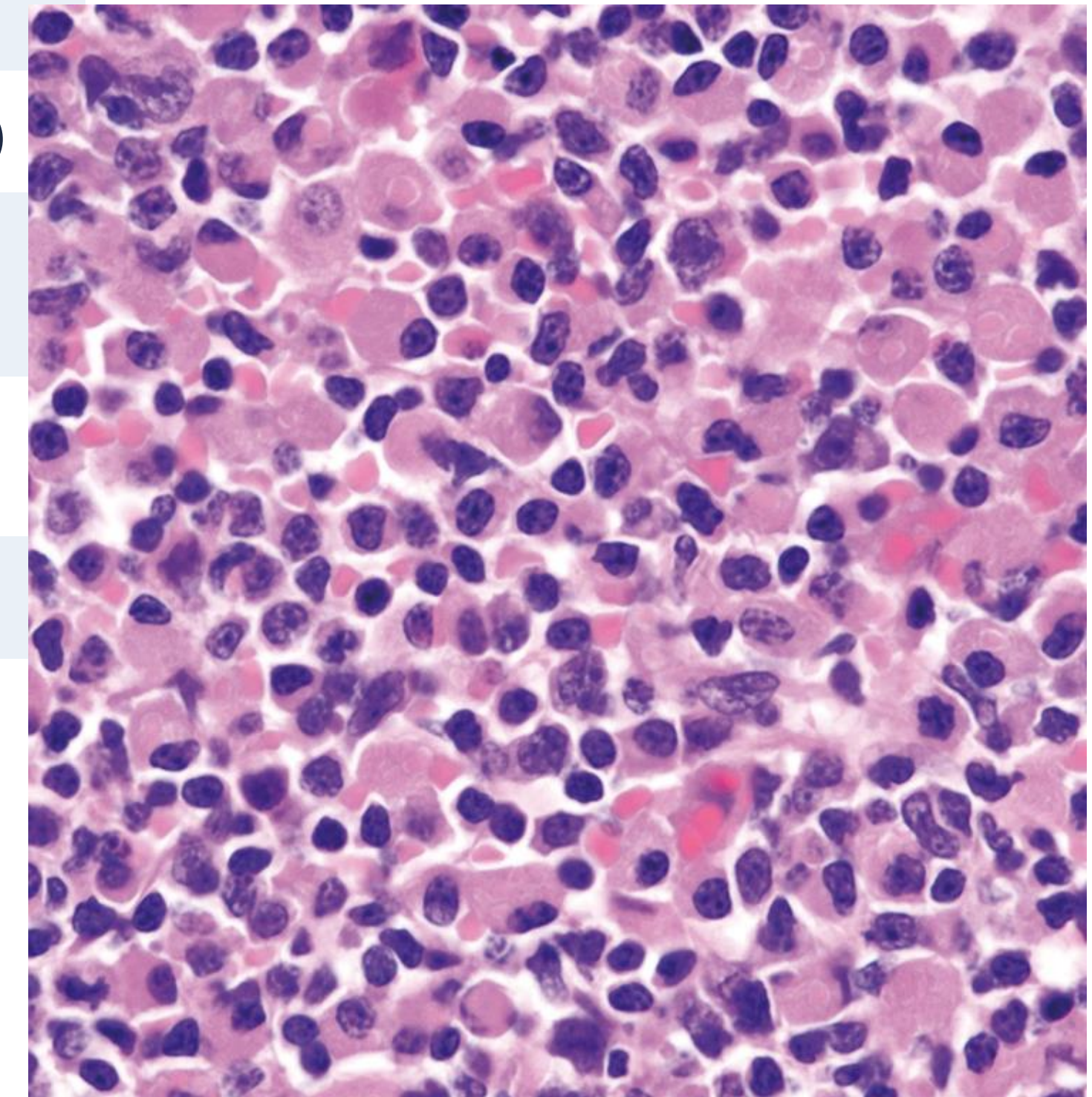
- **MYD88 L265P** riportato nel 93-97% dei LPL/WM
- CXCR4 è mutato nel 30-40% dei casi, quasi sempre insieme a MYD88
- Del(6q) nel 40% dei casi

Linfoma linfoplasmocitico



Mieloma o linfoma B? Indizi discriminanti

	Mieloma / PCN	Linfoma B con diff. plasmocitica
Clinica	Lesioni litiche, ipercalcemia, danno d'organo	Linfoadenopatia, splenomegalia, sedi extranodali
Paraproteina	IgM in <1% delle PCN	IgM in LPL/WM (~90% degli LPL)
Componente B	Assente (Attenzione ai prelievi post anti-CD20)	Linfociti, linfociti plasmocitoidi clonali; mastociti, emosiderina
Plasmacellule CD19 / CD45	Negative	Positive
CD56	Spesso positivo	Negativo
MYD88 L265P	Tipicamente assente	~90% di LPL/WM



Nessun marcatore singolo è patognomonico: citofluorimetria (CD19/CD45/CD56), clinica e genetica vanno lette insieme.

Linfomi della zona marginale

NMZL

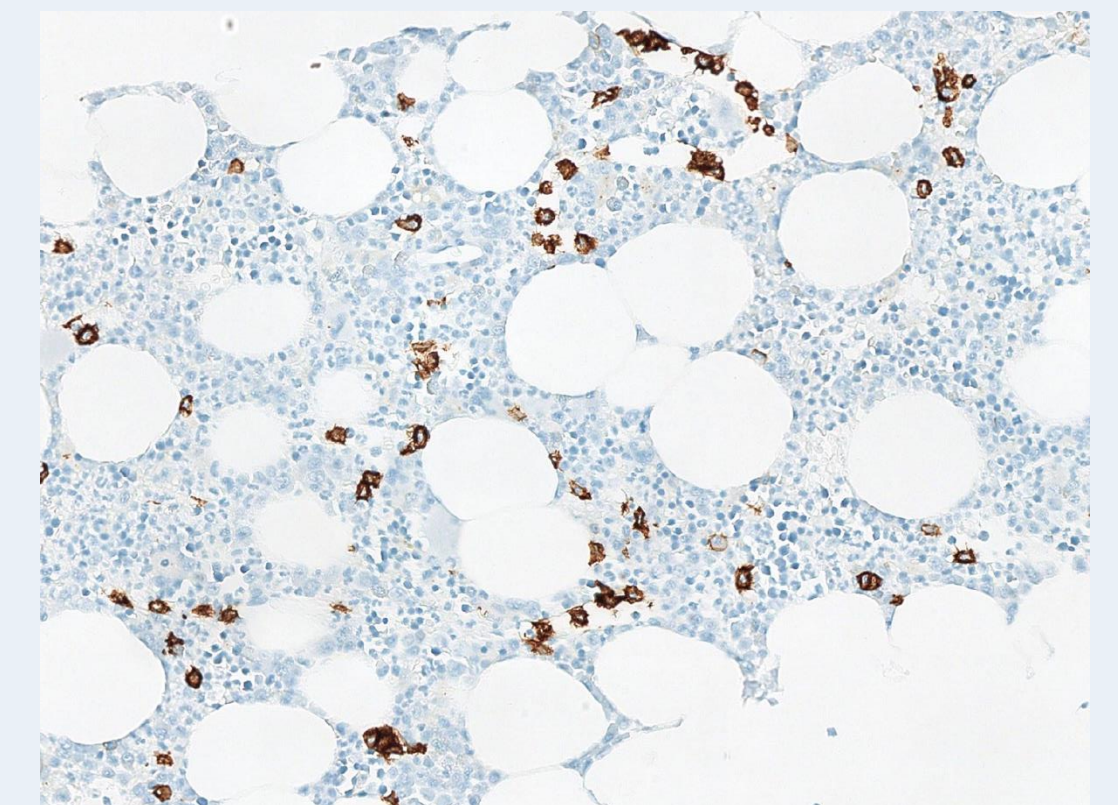
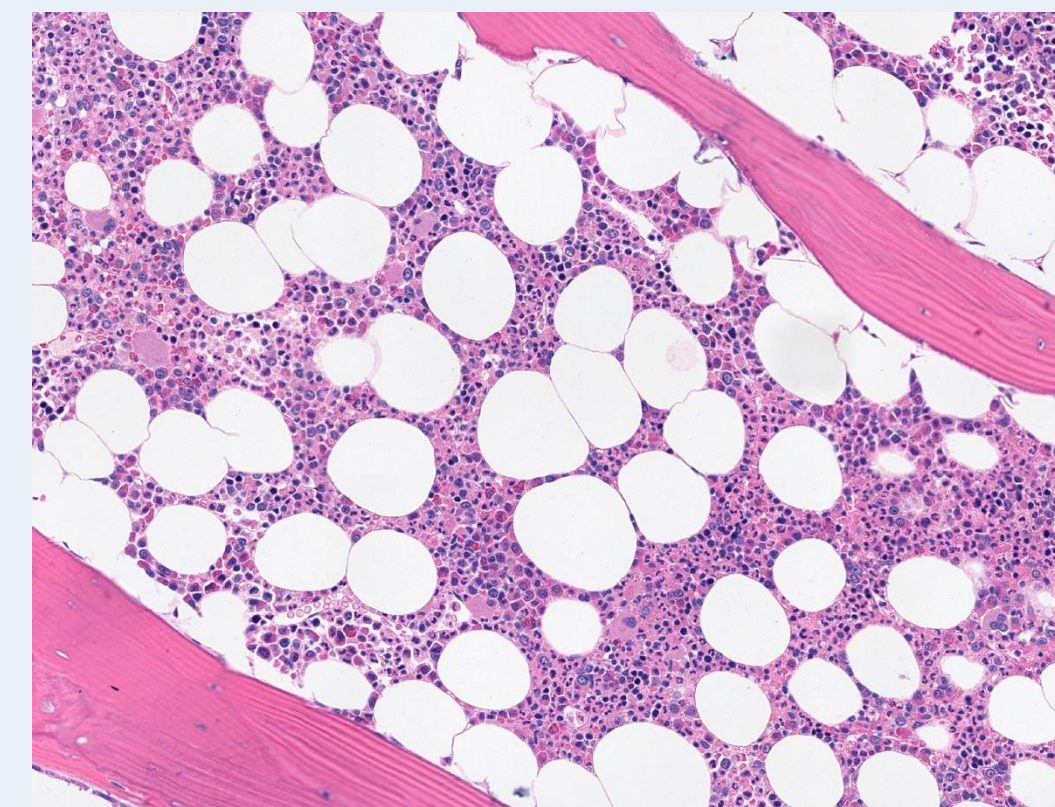
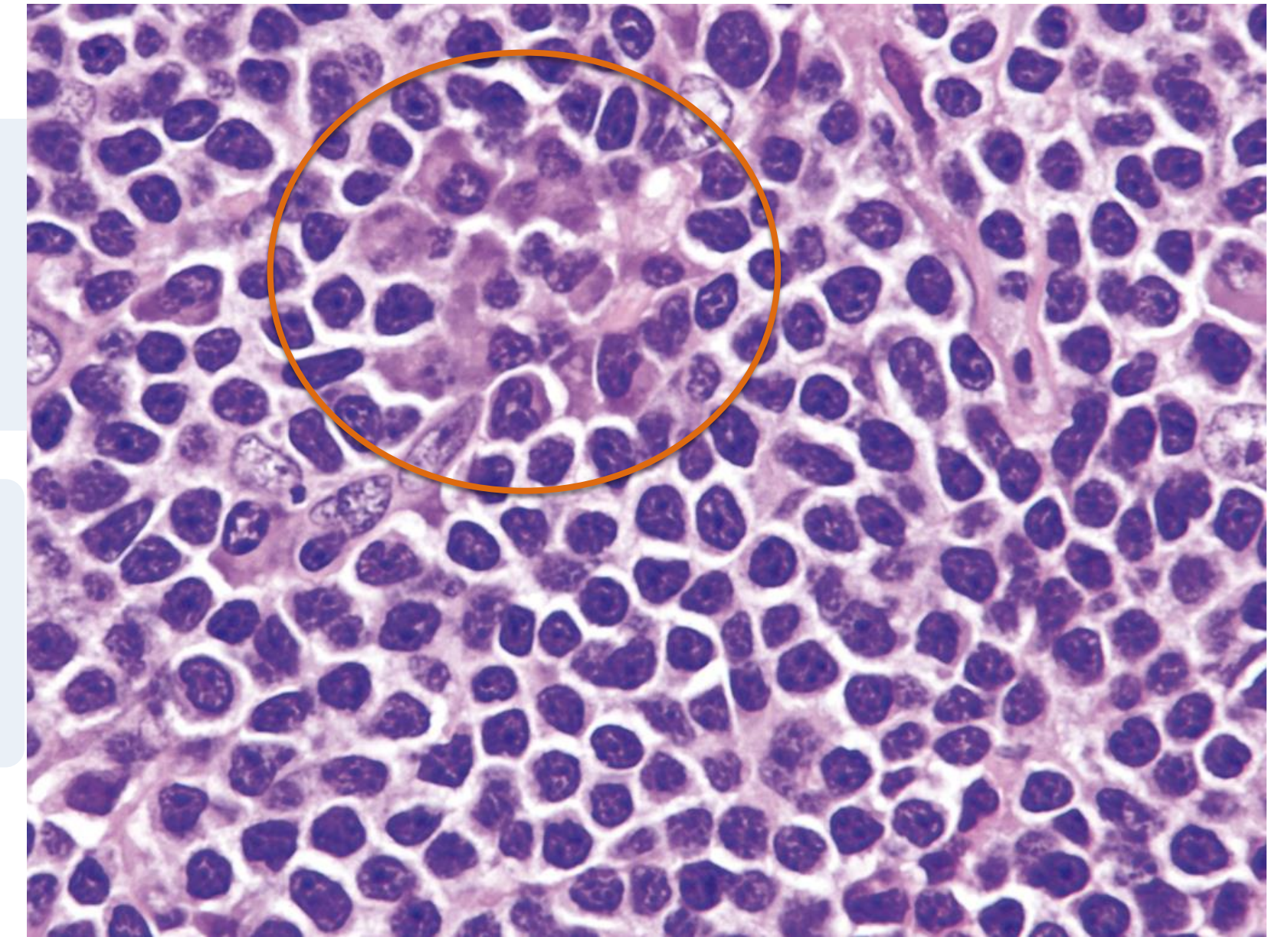
- **Primitivo linfonodale** senza coinvolgimento di milza e sedi extranodali
- Raramente può presentare mutazioni di MYD88, ma mutazioni a carico di p.L265P meno comuni nel NMZL

MALT

- Tipico delle **sedi extranodali**
- CD43+ in ~50%; riarrangiamenti MALT1, BIRC3, BCL10, FOXP1
- Associazioni con H. pylori e Sjögren

SMZL

- Localizzazione midollare e splenica: aggregati nodulari e **cellule intrasinusoidali**
- Diff. plasmocitica in 20–70%; IgM ~15%;
- **MYD88 mutato fino a ~15%**



CLL/SLL con differenziazione plasmocitica



Cosa si vede

- Differenziazione plasmocitica frequentemente descritta → Cellule plasmacitoidi CD138- con stessa catena del clone B
- Raramente presenti plasmacellule mature



Come riconoscerla

- Morfologia: prolinfociti, paraimmunoblasti
- LEF1+: molto sensibile e specifico tra gli SBL; CD5/CD23 non escludono LPL
- **MYD88 wild-type**: DD con LPL
- Nessuna aberrazione plasmacellulare (espressione di CD56/Ciclina D1/CD117)

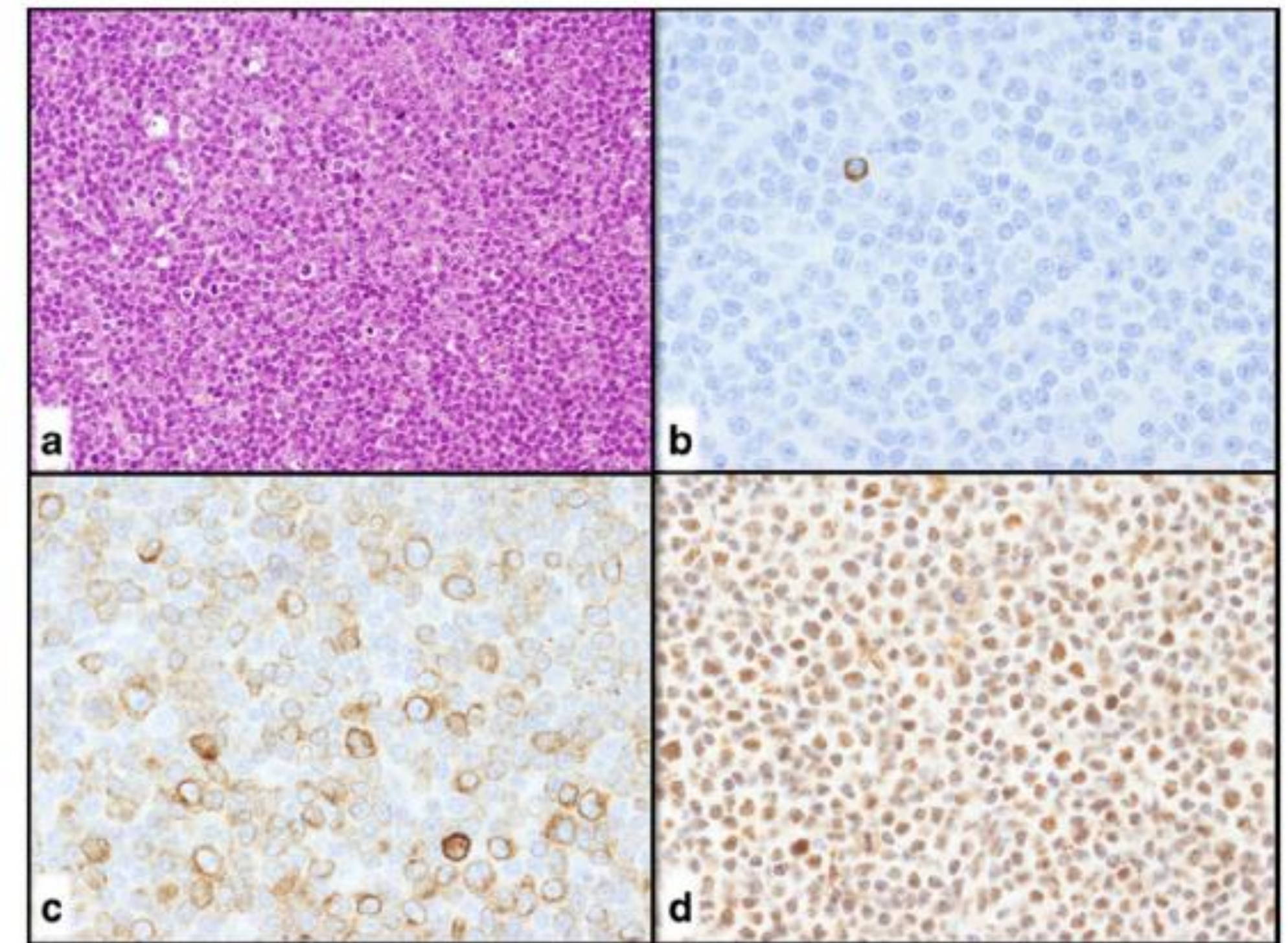


Fig. 5. Accelerated CLL with plasmacytic differentiation. **a** Note the prominent proliferation center. Immunohistochemical stains demonstrated **b** minimal staining for kappa but **c** numerous cells with cytoplasmic lambda staining and **d** extensive positivity for BLIMP1 (case 89, courtesy of D. Martinez et al.)

Swerdlow SH et al. Virchows Arch 2016;468:259–275

FL con differenziazione plasmocitica: due sottotipi

Interfollicolare: FL classico

- BCL2-R sempre presente
- CD10+, BCL2+, BCL6+
- Plasmacellule mature, IgG/IgD
- Profilo mutazionale da FL: KMT2D 70%, CREBBP 40%, EZH2 30%

Intrafollicolare: overlap con MZL

- 45% senza BCL2-R né BCL6-R
- CD10– nel 55%, ma BCL6+, LMO2+, MEF2B+
- 80% plasmacellule/linfociti plasmocitoidi IgM+
- Mutazioni non distinguibili da NMZL (nessun CREBBP); trisomie del cromosoma 18 e del 3

ARTICLE



Histopathologic, immunophenotypic, and mutational landscape of follicular lymphomas with plasmacytic differentiation

Sarah E. Gibson ^{1,2,3}✉, Yen-Chun Liu ^{2,3,4}, Svetlana A. Yatsenko ^{2,3}, Nicholas J. Barasch ^{3,5} and Steven H. Swerdlow ^{2,3}

Modern Pathology (2022) 35:60–68; <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00938-z>

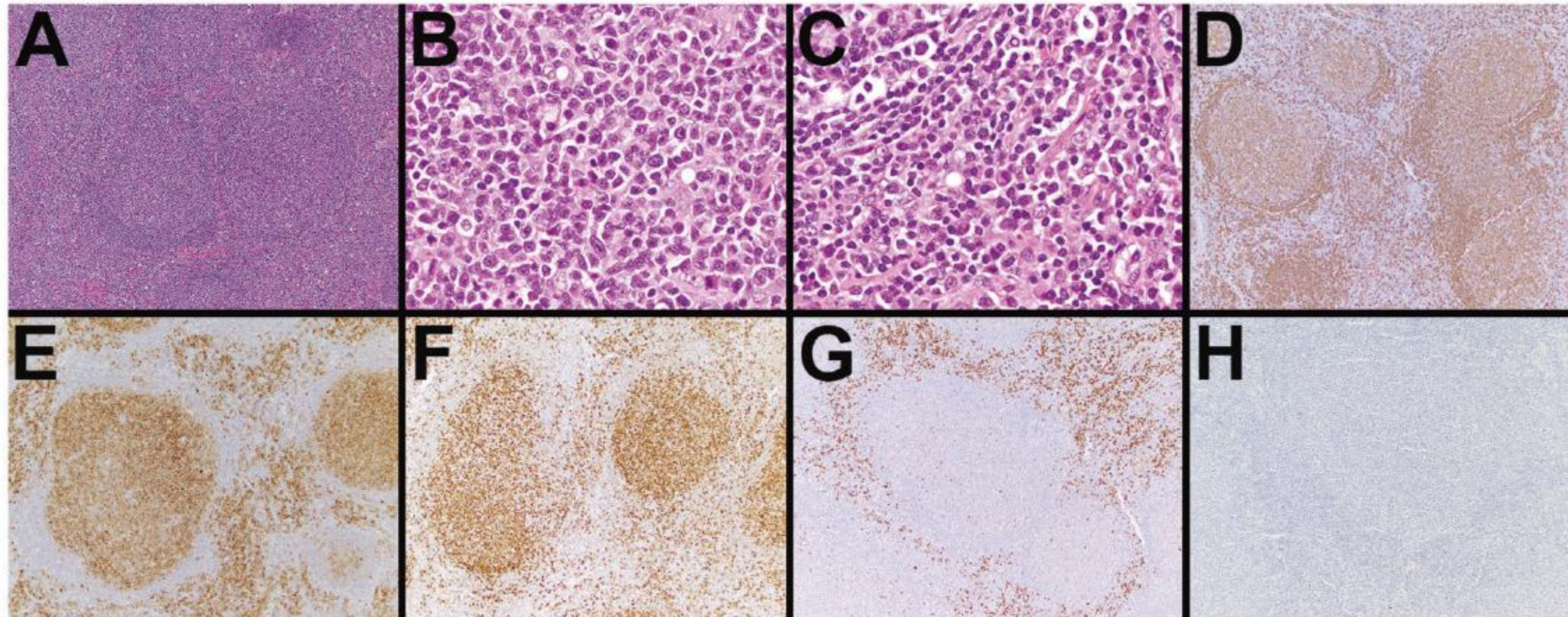


Fig. 2 Follicular lymphoma with interfollicular plasmacytic differentiation (Case 18). The neoplastic follicles (**A**) contain mostly centrocytes and occasional plasma cells (**B**), while the interfollicular areas contain many plasma cells (**C**). The neoplastic B cells co-express CD20 (**D**), CD10 (**E**), and BCL2 (**F**). The kappa monotypic plasma cells are predominantly interfollicular (**G**), while a lambda stain shows only rare positive plasma cells (**H**). (**A–C**, H&E, and **D–H**, immunohistochemical stain with hematoxylin counterstain; **A**, $\times 100$; **B**, $\times 500$; **C**, $\times 1000$; **D–H**, $\times 100$).

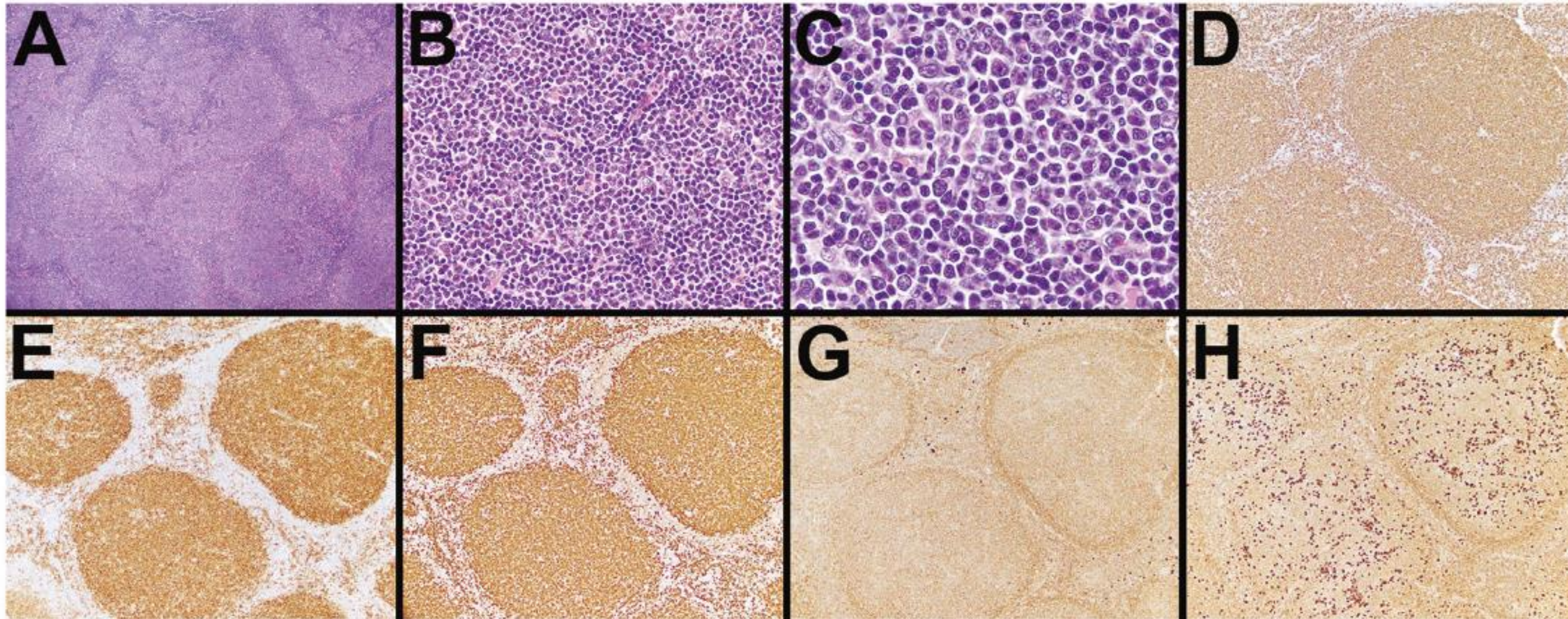


Fig. 1 Follicular lymphoma with intrafollicular plasmacytic differentiation (Case 2). The neoplastic follicles (**A**) contain mostly small lymphoid cells with more rounded nuclear contours, plasmacytoid cells, and rare Dutcher bodies (**B–C**). The neoplastic B cells co-express CD20 (**D**), CD10 (**E**), and BCL2 (**F**). The intrafollicular monotypic plasmacytoid cells are kappa negative (**G**) and lambda positive (**H**), with a few interfollicular polytypic plasma cells and what appear to be polytypic mantle zones. (**A–C**, H&E, and **D–H**, immunohistochemical stain with hematoxylin counterstain; **A**, $\times 40$; **B**, $\times 500$; **C**, $\times 1000$; **D–H**, $\times 100$).

MCL con differenziazione plasmocitica

- Morfologia e fenotipo del MCL classico, **SOX11**-
- Plasmacellule clonalmente correlate (CCND1+)
- MYD88 wild-type
- Decorso spesso indolente

MODERN PATHOLOGY (2015) 28, 1435–1447

© 2015 USCAP, Inc. All rights reserved 0893-3952/15 \$32.00

mpg

1435

Plasma cell and terminal B-cell differentiation in mantle cell lymphoma mainly occur in the SOX11-negative subtype

Inmaculada Ribera-Cortada^{1,2}, Daniel Martinez¹, Virginia Amador³, Cristina Royo³, Alba Navarro³, Silvia Beà³, Eva Gine^{3,4}, Laurence de Leval⁵, Sergio Serrano⁶, Andrew Wotherspoon⁷, Dolors Colomer^{1,3}, Antonio Martinez^{1,3} and Elías Campo^{1,3}

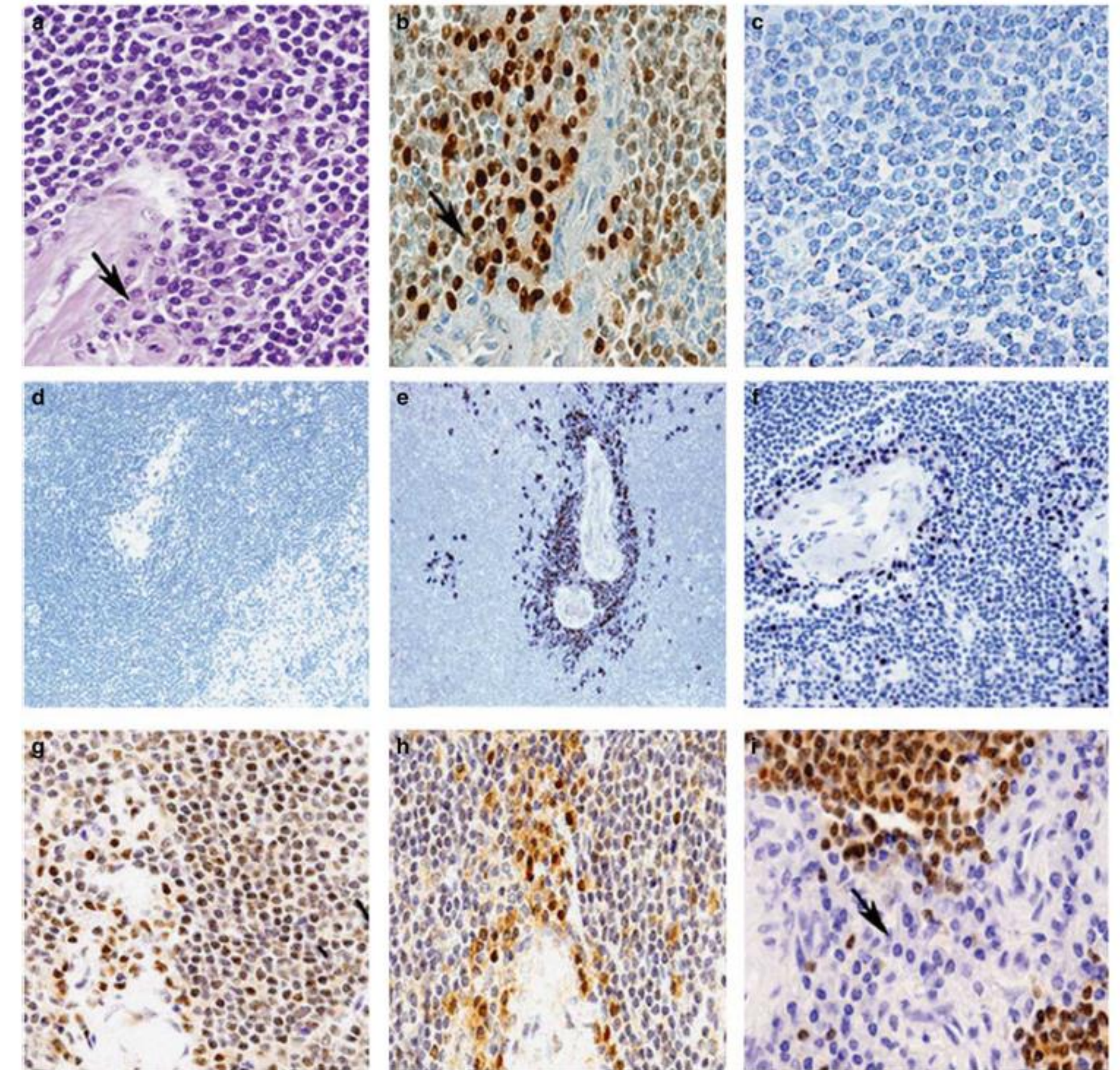
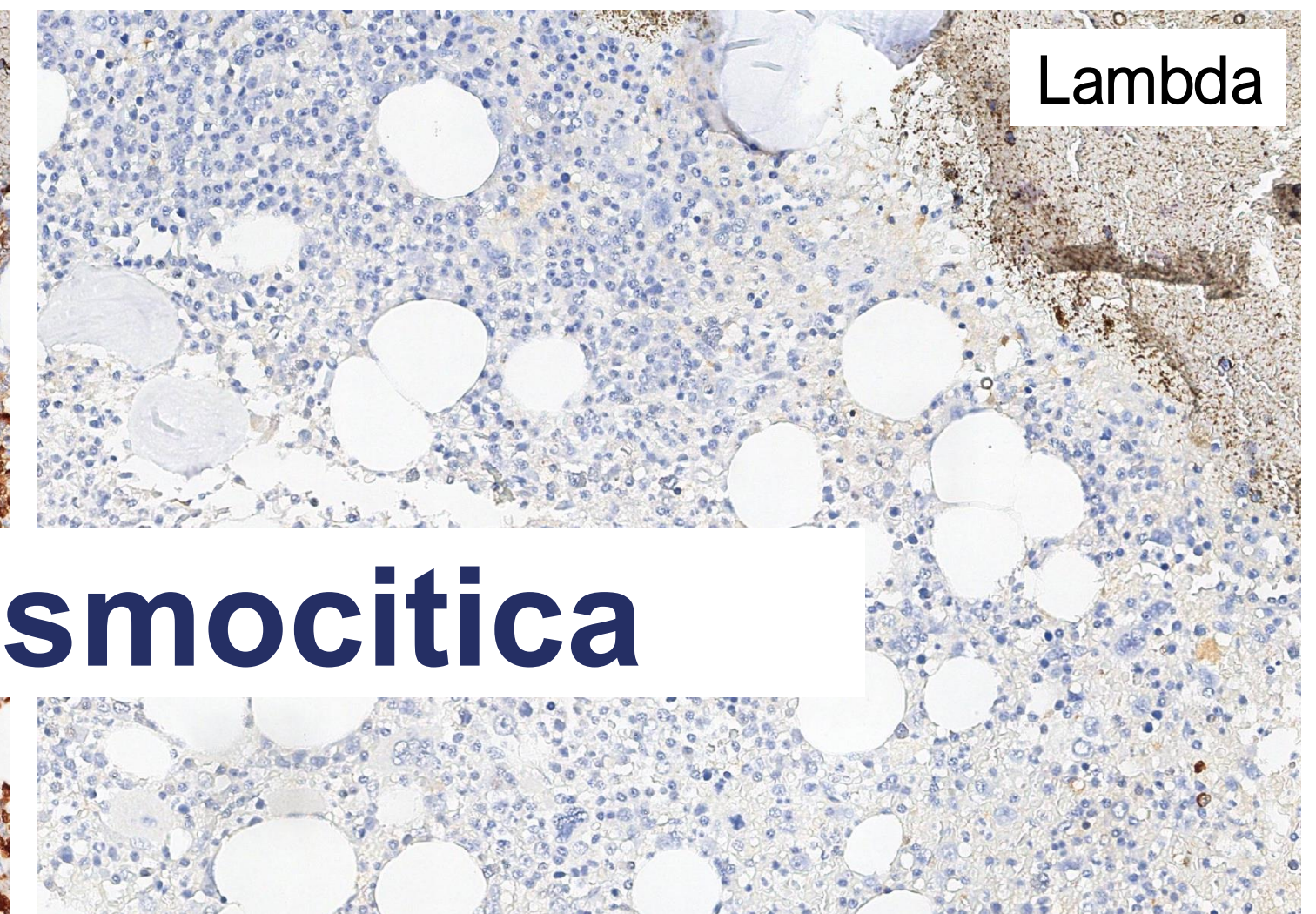
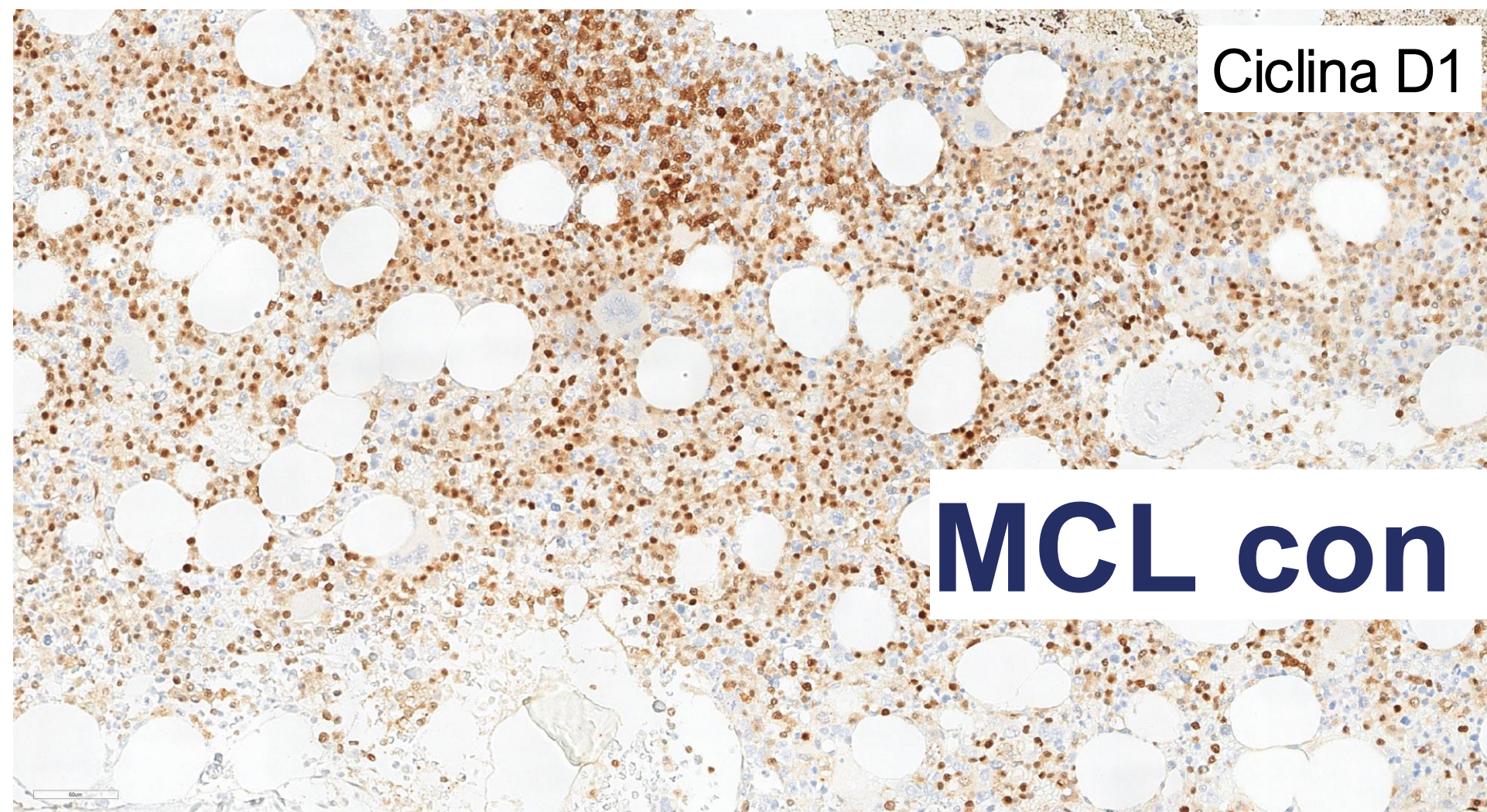
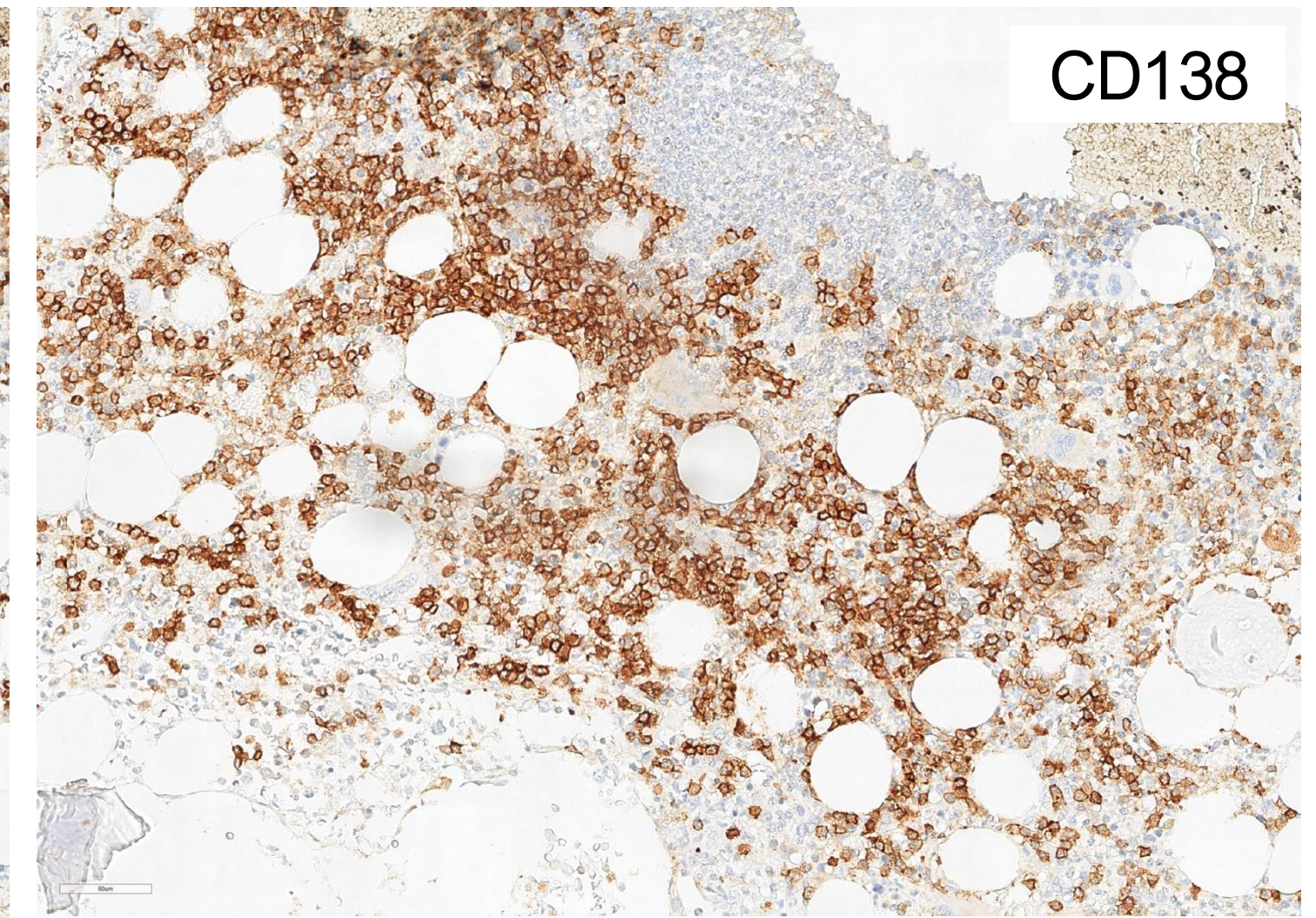
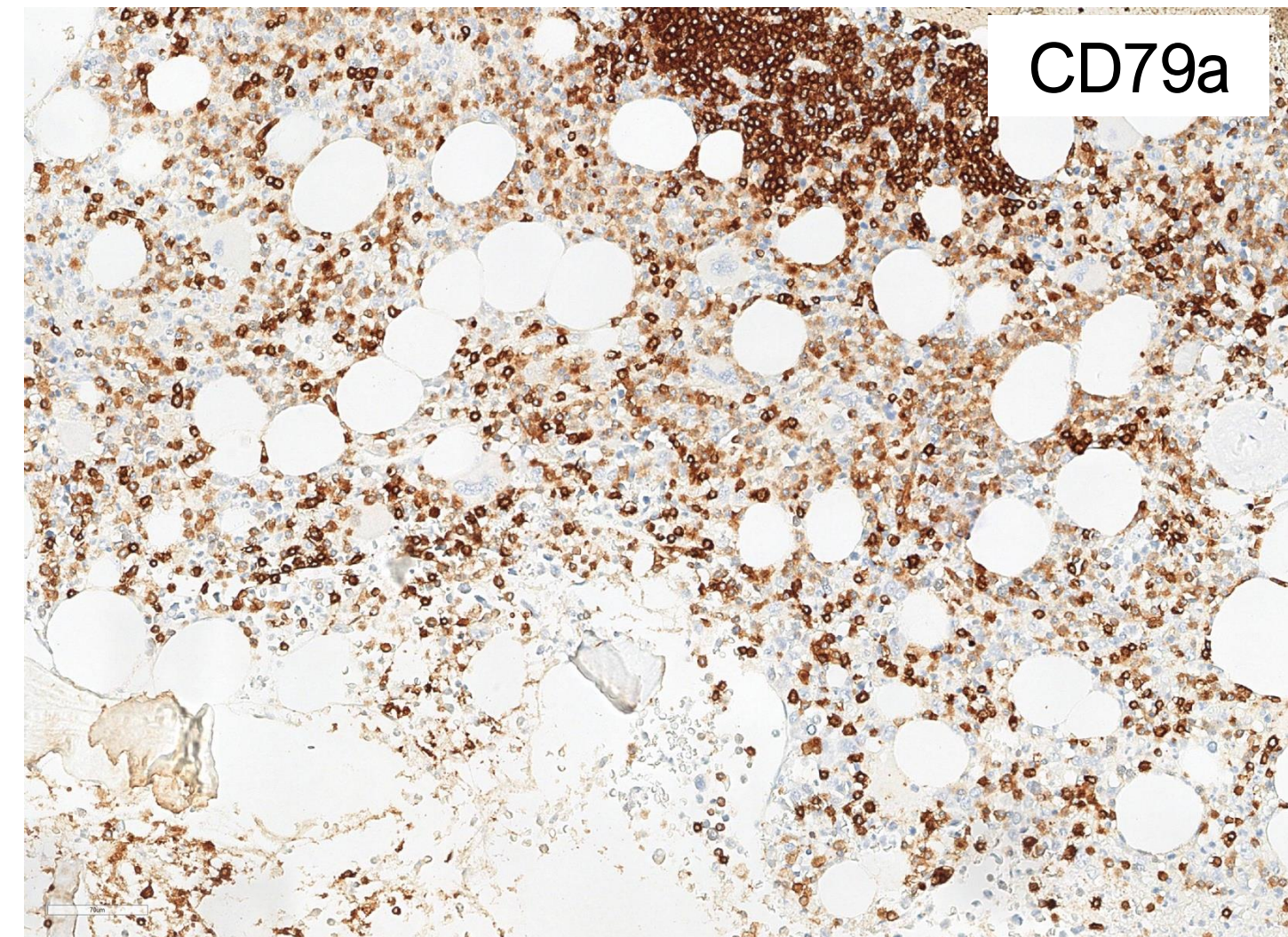
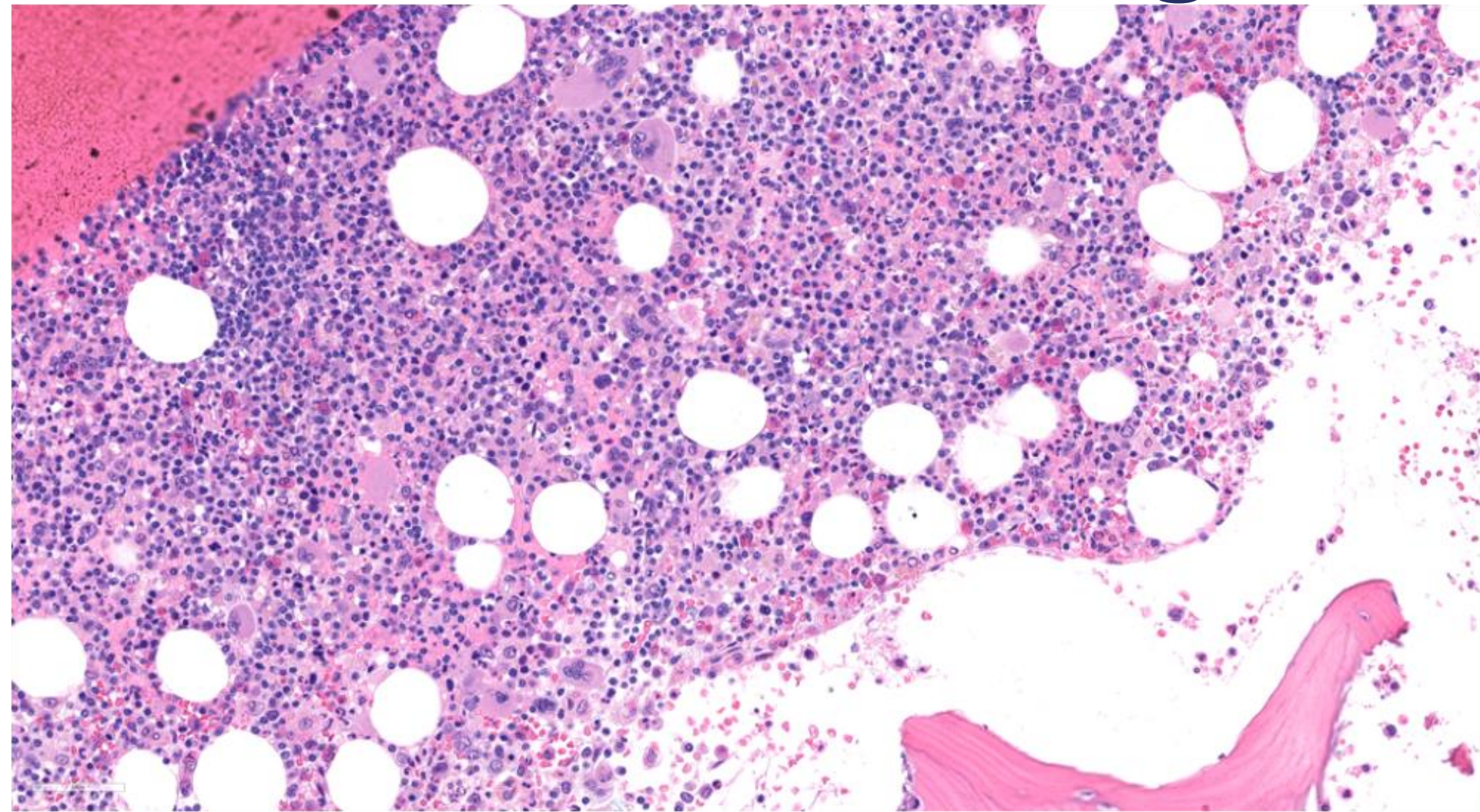


Figure 3 Plasma cell differentiation in mantle cell lymphoma: splenic SOX11-negative mantle cell lymphoma with a Lambda monotypic plasma cell population. (a) H&E with black arrow indicating a periarteriolar plasma cell distribution, (b) cyclin D1 with black arrow indicating cyclin D1-positive plasma cells with periarteriolar distribution, (c) SOX11, (d) kappa, (e) lambda with a distinctive monotypic peritubercular plasma cell distribution, (f) IRF4/MUM1, (g) BLIMP1, (h) XBP1, (i) PAX5 with black arrow indicating PAX5-negative periarteriolar plasma cell distribution. H&E, hematoxylin and eosin.

Caso clinico

- M, 43 aa
- Storia di gammopatia monoclonale IgM/k
- Esegue biopsia osteomidollare → diagnosi di LPL mai trattato
- 3 aa dopo biopsia di linfadenopatia → MCL trattato con 3 cicli di R-Hyper CVAD con remissione completa
- 10 aa dopo progressione della linfocitosi e splenomegalia → esegue BOM presso nostro centro

Caso clinico: istologia



MCL con differenziazione plasmocitica

Domanda 1

? Quale di queste affermazioni è vera riguardo la mutazione MYD88 L265P

- A E' patognomonica del linfoma follicolare secretorio
- B E' presente in più del 90% dei LPL e più raramente in altri linfomi B secretori ✓**
- C La sua presenza esclude alterazioni di TP53
- D Si associa nel 50% dei casi alla traslocazione di CCND1 (t(11;14))

Domanda 2

? Quale profilo molecolare suggerisce si tratti di un LF secretorio di tipo interfollicolare?

- A** Assenza di riarrangiamento di BCL2
- B** **Mutazioni di KMT2D e CREBBP**
- C** Riarrangiamenti del gene MALT1
- D** Presenza di traslocazione 11:14 (CCND1)

Take-home messages



La differenziazione plasmocitica è una caratteristica trasversale di più entità.



Importanza del MYD88 L265P nella definizione dei SBL con differenziazione secretoria



Alcuni casi restano difficilmente classificabili: integrare sempre morfologia, fenotipo, clinica e biologia molecolare.