

Paciente con Linfoma Linfoplasmocítico con características de Mieloma Múltiple

Lymphoplasmocytic Lymphoma with a presentation like Multiple Myeloma

Castañeda A, Jauregui MF, Murua A, López A, Ruiz C, Scoles G.

UA Por Mas Salud Dr. Cesar Milstein

ajca1509@gmail.com

Fecha de recepción: 01/11/2014
Fecha de aprobación: 15/11/2014



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA Volumen 18 n° 3: 282-286
Septiembre-Diciembre 2014

Resumen

Se describe el caso clínico de un paciente de sexo masculino, de 72 años de edad con diagnóstico inicial de mieloma múltiple IgG kappa con leucocitosis e inversión de fórmula leucocitaria (FL). El frotis de sangre periférica mostro durante la evolución presencia de linfoplasmocitos en forma persistente. Su inmunofenotipo permitió definir la presencia de linfocitos B clonales en sangre periférica. Se muestran imágenes del extendido de sangre periférica y hallazgos patológicos en médula ósea. Se discuten los diagnósticos diferenciales de linfoma linfoplasmocítico (LLP) y gammopatías monoclonales no IgM.

Palabras clave: Linfoma Linfoplasmocítico,
Mieloma Múltiple,
Linfocitosis,
Banda Monoclonal

Abstract

A 72 year-old-man with an initial diagnosis of multiple myeloma IgG kappa with leukocytosis and leukocyte inversion formula, which showed blood smear presence of lymphoplasmacytic cells. The analysis by flow cytometric of peripheral blood exposed clonal B lymphocytes. Images of blood smear and pathological findings in bone marrow are shown. The differential diagnoses of lymphoplasmacytic lymphoma and non-IgM monoclonal gammopathy are discussed

Keywords: Lymphoplasmocytic Lymphoma,
Multiple Myeloma,
Lymphocytes,
monoclonal gammopathy.

Introducción

Las discrasias de células plasmáticas incluyen un amplio espectro de patologías caracterizadas por la presencia de células plasmáticas clonales con producción de gamaglobulina monoclonal. Habitualmente el Mieloma Múltiple no presenta expresión morfológica periférica, si bien se ha reportado utilizando la técnica de inmunofenotipificación por citometría de flujo un pequeño porcentaje de plasmocitos circulantes en individuos sanos y hasta un 75% en pacientes con mieloma múltiple al diagnóstico⁽¹⁾. La presencia de más del 20% de estas células plasmáticas clonales en sangre periférica sería compatible con leucemia de células plasmáticas primaria o secundaria. Ambas de mal pronóstico.

La morfología linfoplasmocítica en mieloma múltiple se describe en casos con la translocación (11;14) o la detección del producto del gen de fusión IGH/CCND1⁽²⁾.

El linfoma linfoplasmocítico es una neoplasia compuesta por linfocitos B pequeños, linfoplasmocitos y células plasmáticas que infiltran médula ósea, y algunas veces ganglios linfáticos y bazo, es un diagnóstico de exclusión que se realiza al descartar otro tipo de neoplasia de células B.⁽³⁾

Caso Clínico

Paciente masculino de 72 años de edad derivado al servicio de Hematología en noviembre de 2009 por anemia. Sin antecedentes patológicos, asintomático y sin datos positivos al examen físico. Presentaba un laboratorio : Hto: 31% hb 10.3gr/dl (VCM 89 fl, HCM 29pg), Leucocitos: 17.3 103/μL, fórmula leucocitaria(FL): Neu:15% Linf:81% Mon 4%, Plaquetas: 157 103/μL , VSG :115, Proteinograma electroforético (PEF): Proteínas Totales: 6.71g/dl, ALB:2.85, α1 :0.07, α2 :0.56, β globulinas: 0.43, γ globulinas: 5.46 , con presencia de banda monoclonal (BM) en la zona γ rápida, caracterizada en la inmunofijación sérica(Ifis) como IgG kappa , β2 Microglobulina: 3.32 mg/l, función renal normal. Se completó estudios con: dosaje de inmunoglobulinas (Ig) Ig A: 40 mg/dl, Ig G 5810 mg/dl, IgM 119 mg/dl, osteograma corporal total sin evidencia de lesiones líticas, serologías virales negativas para: hepatitis B y C, HIV, CMV, Epstein Barr, Chagas y toxoplasmosis. Se realizó punción aspiración de médula ósea (PAMO). Los resultados iniciales mostraron: 1) medulograma con infiltración de células

plasmáticas del 30%, 2) Citogenético: cariotipo 46XY, 3) inmunofenotipificación por citometría de flujo de sangre periférica (CMF) con una población correspondiente al 60% : CD13 -/+v, CD 11b -/+v ,CD19++,CD20+,CD 56 - CD23+, FMC7+, CD45+ ,CD27+,CD79b+,CD10-, CD5- ,CD 43-, CD25+,CD11c-/+v,CD22+d, CD 38 -/+ (40%) , restricción en la expresión Ig S ,cadena liviana K +d vinculables con linfocitos B clonales. 4) Biopsia de Médula Ósea: “infiltración medular del 25% de la celularidad por elementos plasmocíticos maduros; involucrados en la celularidad se encuentran elementos linfoides maduros”.

Se interpretó el caso como Mieloma Múltiple IgGκ, Estadio II A, IPI II.

Realizó tratamiento de marzo a junio de 2010 con melfalán / prednisona (3 ciclos) obteniendo remisión parcial (IgG 2700 mg/dl). Intra-tratamiento se observó ascenso de IgG a 4563 mg/dl continuándose tratamiento con ciclofosfamida, talidomida, prednisona. Completo 2 ciclos de octubre-noviembre 2010 y posteriormente paciente no acudió a los controles por: 1) intercurrir con fisura anal que fue tratado quirúrgicamente en otro centro con buena evolución.

Volvió a la consulta en enero de 2012 con un laboratorio que informo: Hto: 29% hb 9.2gr/dl (VCM 90 fl, HCM 30p.g.), leucocitos: 11.2 103/μL, (FL): Neu: 48% Linf:46% Mon 4%,Eo 2%, Plaquetas: 152 103/μL, PEF con banda monoclonal e IgG 4714 mg/dl. Inicio tratamiento con Ciclofosfamida, Bortezomib, Dexametasona (CyBORD) cumpliendo 5 ciclos desde junio de 2012 a marzo de 2013.

Al finalizar el 4to ciclo de CyBORD en enero de 2013 presentaba: Hto: 30% hb 9.6gr/dl (VCM 83 fl, HCM 29p.g.), leucocitos: 7500/mm³, (FL): Neu:42% Linf:32% ,linfoplasmocitos 17%, prolinfocitos 4% monocitos 5% , plaquetas: 150 103/μL, PEF con banda monoclonal , IgG 3995 mg/dl. Se realiza nueva punción de médula ósea para histopatología, medulograma, citogenético e inmunofenotipificación en sangre periférica y médula ósea, los resultados mostraron:1) medulograma con infiltración de células plasmáticas del 67% y aislados linfoplasmocitos 2) CTM de médula ósea: Linfocitos B con fenotipo aberrante (35.6% de la celularidad), que expresan :CD19+ CD20+ CD5 neg CD79b + homog CD24+ FMC7 neg y Plasmocitos (8.79%), el 100% expresa un fenotipo patológico con CD45

neg, CD138+, CD38+, CD117neg, CD56+, CD20neg, CD19neg, kappa cit +, Subpoblación kappa: 99.0% CD19+, CD20+, CD5 neg, CD79b+homog, CD24+, FMC7 neg. 3) CTM sangre periférica: Población linfoide total: 65.0%, Linfocitos T: 2.0% Linfocitos B: 59.0% formas maduras. Subpoblación kappa: 99.0% y Plasmocitos: 0.07%, ambas poblaciones con fenotipo similar al de medula ósea 4) IFI s: IgG κ, 5) IFI u: IgG k, 6) Anatomía Patológica de MO: Celularidad del 60%, infiltración por células plasmáticas del 20%, que expresan CD20+ y cadena liviana κ. Diagnóstico: Infiltración medular por celularidad plasmática vinculable a Mieloma, 8) Citogenético: sin desarrollo de metafases. 7) Osteograma: sin lesiones líticas.

El paciente evoluciona con anemia sintomática con requerimiento transfusional e hipercalcemia que requirió internación; dolor óseo a nivel lumbar por lo que se realizó RNM sin lesiones patológicas. TAC con contraste que informo adenopatía cervical derecha, cuya biopsia (08-2013) fue informada con hallazgos histológicos vinculables a hiperplasia linfoide reactiva.

Se reinterpreto el diagnóstico como LLP e inició tratamiento con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona (R-CHOP) en septiembre de 2013. En febrero de 2014 lleva realizados 4 ciclos de R-CHOP con normalización de fórmula leucocitaria y persistencia de banda monoclonal en el PEF con IgG 4563mg/dl y anemia con requerimiento transfusional; siendo evaluado nuevo cambio de tratamiento.

Discusión

Este caso clínico se interpretó inicialmente como mieloma múltiple ante la presencia del componente monoclonal IgG >3000 mg/dl, plasmocitosis clonal en medula ósea > a 10%, anemia e hipercalcemia.

En el mieloma múltiple no es común la expresión periférica; en nuestro caso no es compatible morfológica ni clínicamente con un cuadro de leucemia de células plasmáticas primaria o secundaria. La presencia de linfoplasmocitos se describe en el MM con la amplificación del gen de fusión IGH/CCND1 producto de la translocación (11; 14) la cual no se detectó en el estudio citogenético realizados al paciente, si bien no se realizó FISH para detección de esta translocación, técnica que posee mayor sensibilidad. Para algunos autores esta translocación con-

fiere mal pronóstico, todo lo contrario ocurre con nuestro paciente quien tiene 5 años de evolución.

La OMS en 2008 define al LLP como una neoplasia de linfocitos B compuesta por la coexistencia de poblaciones clonales de linfocitos B pequeños, linfoplasmocitos y células plasmáticas. Frecuentemente se asocia a componente monoclonal IgM (Macroglobulinemia de Waldenstrom) y menos del 5% de los LLP presentan banda monoclonal IgG.⁽⁴⁾

En nuestro caso la presencia de linfoplasmocitos en sangre periférica, acompañado de la detección de dos poblaciones clonales de linfocitos B y plasmocitos en sangre periférica y medula ósea con igual cadena liviana de inmunoglobulina y el componente monoclonal permiten orientar al diagnóstico de LLP con BM IgG.

La hipercalcemia característica del Mieloma Múltiple puede presentarse en distintos síndromes linfoproliferativos, aún en ausencia de lesiones óseas líticas, postulándose que es mediada en estos casos por la producción de sustancias como Paratohormona similar o interleukinas^(5,6).

El componente plasmocítico en el LLP, a diferencia del Mieloma múltiple suele mostrar en el inmunofenotipo CD19+, característica no observada en nuestro paciente. Esta particularidad se ha encontrado en dos casos de LLP asociado a BM IgG.

Otra posibilidad es la coexistencia de dos neoplasias, tal como se ha demostrado en revisiones de series de casos donde se ha concluido la presencia de neoplasia de células plasmáticas asociado a linfomas B de bajo grado/LLC o linfocitosis reactiva⁽⁷⁾. Nos replanteamos nueva línea de tratamiento que incluya inhibidores de proteasomas e inmunoterapia.

Anexo

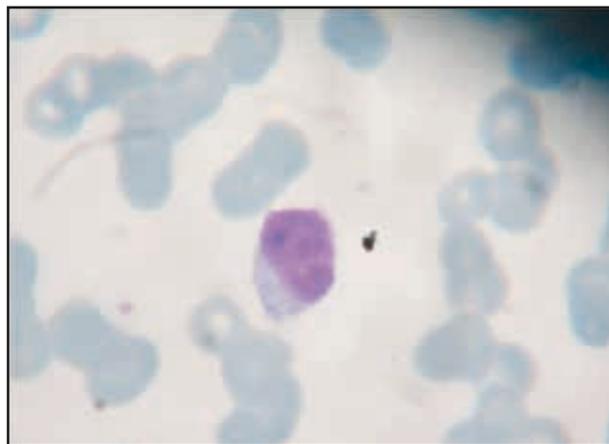
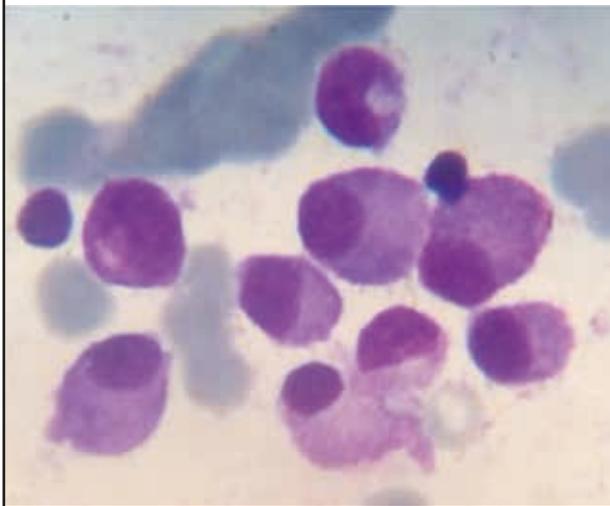
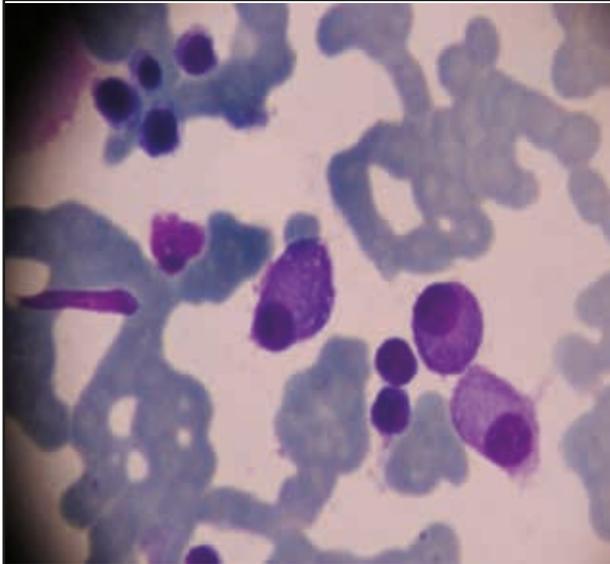
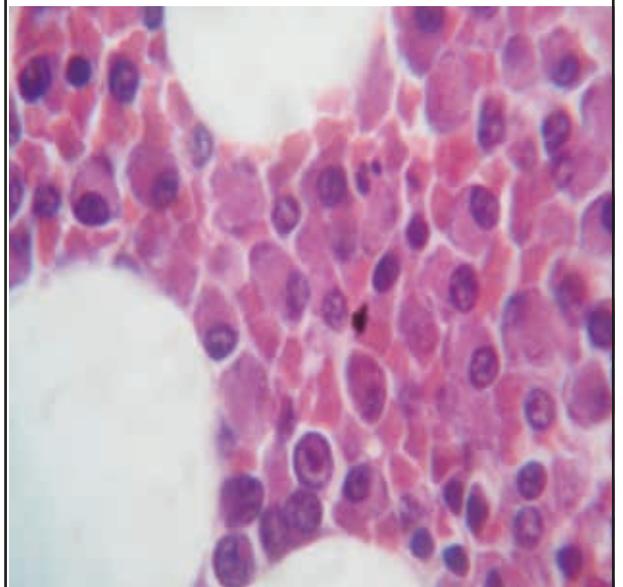
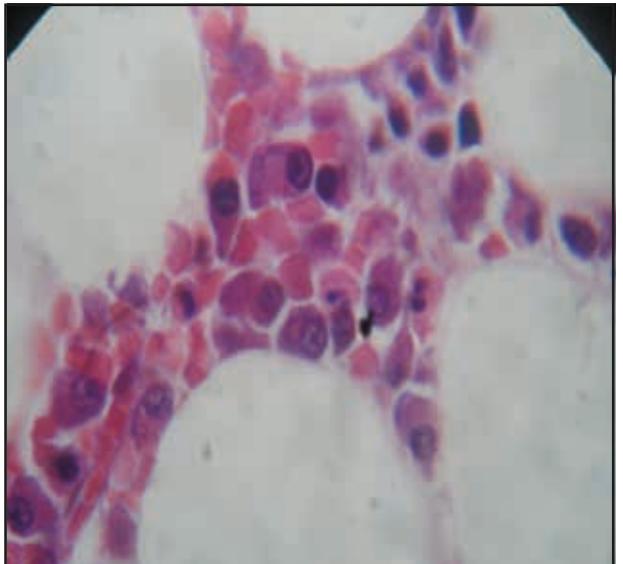


Imagen 1: Presencia de linfoplasmocito a 100X en FSP de enero 2013



Imágenes 2 y 3: Presencia de células plasmáticas y linfoplasmocitos en médula ósea a 100X



Imágenes 5y6: Corte histológico a 100x donde se evidencia células plasmáticas

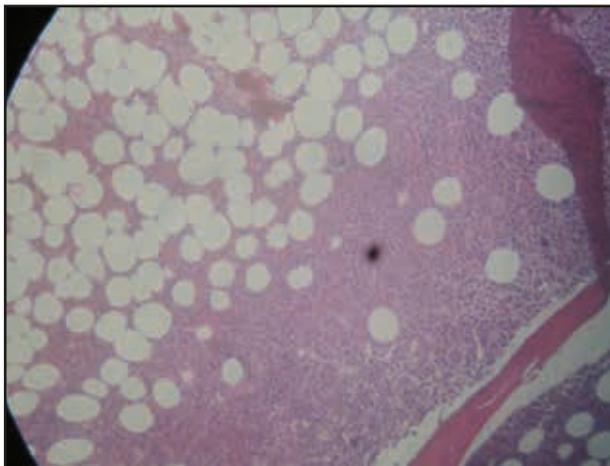


Imagen 4: corte histológico a 10X teñido con HE donde se puede observar celularidad monofoma

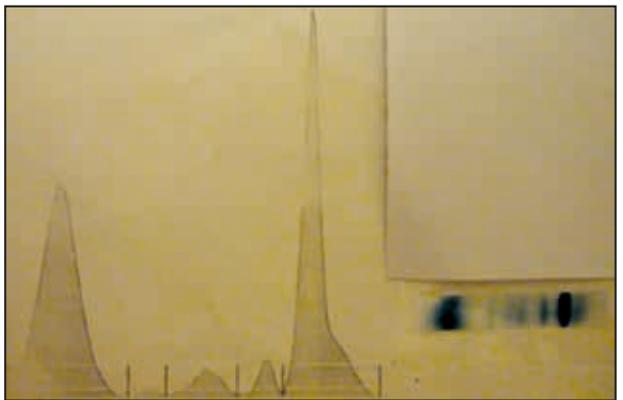


Imagen 7: PEF de noviembre de 2009 con presencia de banda monoclonal en zona de gammaglobulinas.

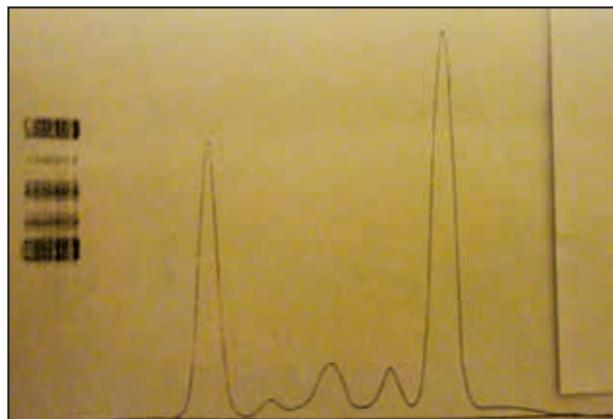


Imagen 8: PEF de noviembre de 2013 con presencia de banda monoclonal en zona de gammaglobulinas.

Bibliografía

1. Yuan CM, Stetler-Stevenson M. Role of flow cytometry of peripheral blood and bone marrow aspirates in early mieloma, *Semin Hematol.* 2011 Jan;48(1):32-8
2. Garand R, Avet-Loiseau H, Accard F, Moreau P, Harousseau JL, Bataille R. t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma. *Leukemia.* 2003 Oct;17(10):2032-5.
3. NCCN Guidelines version.2014, Waldemstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma.
4. Pei Lin, MD, Thierry J. Molina, MD, PhD, James R. Cook, MD, PhD, and Steven H. Swerdlow, MD. Lymphoplasmacytic lymphoma and other non-marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation. *Am J Clin Pathol.* 2011 Aug;136(2):195-210
5. Hypercalcaemia induced by tumour-derived parathyroid hormone-related protein and multiple cytokines in diffuse large B cell lymphoma, not otherwise specified. *Pathology.* 2011 Dec ;43(7):742-5.// Hewison M1, Kantorovich V, Liker HR, Van Herle AJ, Cohan P, Zehnder D, Adams JS.
6. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. *J Bone Miner Res.* 2003 Mar;18(3):579-82.//otra)
7. Hussein S, Gill K, Baer LN, Hoehn D, Mansukhani M, Jobanputra V, Bhagat G, Alobeid B. Practical diagnostic approaches to composite plasma cell neoplasm and low grade B-cell lymphoma/clonal infiltrates in the bone marrow. *Hematol Oncol.* 2014 Jan 3.