



Reporte de caso

Pequeña población de células B monoclonales en medula ósea como posible herramienta diagnóstica en el linfoma oculto primario de parótida

Small clonal B-cell population in the bone marrow as a possible tool in the diagnosis of occult primary parotid lymphoma

Martha Romero¹, Guido R González-Fontal², Mónica Duarte³, Carlos Saavedra¹, and Andrés F Henao-Martínez⁴

¹Department of Pathology. Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

²Division of Hemato-Oncology. Clínica Rey David, Cali, Colombia.

³Hematology. Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

⁴Division of Infectious Diseases, University of Colorado Denver, USA.

Romero M, González-Fontal GR, Duarte M, Saavedra C, and Henao-Martínez AF. Small clonal B-cell population in the bone marrow as a possible tool in the diagnosis of occult primary parotid lymphoma. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(1): 59-62.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

Historia:

Recibido: 18 diciembre 2014
Revisado: 17 noviembre 2015
Aceptado: 11 diciembre 2015

Palabras clave:

Linfocitos B, médula ósea, diagnóstico, linfoma, glándula parótida

Keywords:

B-lymphocytes, bone marrow, diagnosis, lymphoma, parotid gland

Resumen

Descripción de caso: Mujer hispana de 82 años con una historia médica significativa de tromboembolismo pulmonar en anticoagulación, artritis reumatoide e hipertensión, la cual desarrolló recientemente una trombocitopenia

Hallazgos clínicos: Una pequeña población de células B monoclonales también conocida como linfocitosis monoclonal de células B fue encontrado dentro del estudio de una trombocitopenia idiopática que conllevó al diagnóstico de un linfoma folicular primario de parótida coexistiendo con un tumor de Warthin y un papiloma oncocítico localizado en el seno maxilar.

Tratamiento y resultado: La paciente fue tratada con monoterapia de Rituximab con una mejoría en su conteo de plaquetas.

Relevancia clínica: Aunque el rol de las pequeñas poblaciones B monoclonales no está completamente dilucidado, podrían tener una aplicación como herramienta diagnóstica. Futuros estudios prospectivos son necesarios para confirmar esta posible asociación.

Abstract

Case Description: An 82-years old Hispanic woman with a past medical history significant for pulmonary thromboembolism on oral anticoagulation, rheumatoid arthritis, and hypertension developed a new onset thrombocytopenia.

Clinical Findings: Small clonal B-cells populations (SCBP) also known as monoclonal B-cell lymphocytosis was found as part of the workup for an idiopathic thrombocytopenia and lead ultimately to the diagnosis of parotid primary follicular lymphoma coexisting with Warthin tumor involving the bone marrow in a small extent and oncocytic papilloma located in the maxillary sinus.

Treatment and Outcome: Patient was treated with Rituximab monotherapy with improvement on her platelet count.

Clinical relevance: Although it is unclear the role of this clonal cells, they may work as a possible diagnostic tool for occult lymphomas. Further prospective studies are needed to confirm this possible association.

Autor de correspondencia:

Martha Romero. Fundación Santa Fe de Bogotá, Calle 119 No. 7-75, Bogotá, Colombia. Phone: +57-16030303, Fax: +57-16575714. E-mail: martha.romero@fsfb.org.co

Introducción

Una pequeña población de células B monoclonales (PCBM) ha sido estudiada ampliamente en sangre periférica. Estas células se han detectado con una frecuencia estimada entre el 3.5% y el 14.0% en sujetos sanos mayores de 40 años¹, también se han conocido como linfocitosis monoclonal de células B (LMCB)². Su hallazgo en sangre periférica es incidental, a veces su hallazgo está asociado a condiciones clínicas no específicas^{3,4} y en una minoría de los casos está asociado a un aumento del riesgo de desarrollar neoplasmas de células B^{5,6}. Sin embargo, el significado clínico de detectar PCBM en médula ósea como hallazgo primario es desconocido en estos momentos. Su evaluación en médula ósea ha sido usado principalmente para definir el estadio en casos de linfoma o para monitorizar la respuesta al tratamiento⁷. No obstante, su papel como herramienta diagnóstica útil en el manejo clínico de pacientes con sospecha de linfoma oculto no es conocido. Nosotros presentamos aquí un caso inusual de detección de PCBM del 1% en médula ósea usando citometría de flujo de alta sensibilidad durante la evaluación de una trombocitopenia idiopática que conllevó al diagnóstico de un linfoma folicular primario de parótida coexistiendo con un tumor de Warthin que no se pudiera haber encontrado de otra forma. El objetivo principal fue describir la posible asociación de PCBM con linfomas ocultos.

Descripción del caso

Mujer hispana de 82 años, con una historia médica de tromboembolismo pulmonar en anticoagulación oral, una artritis reumatoide en tratamiento con hidroxicloroquina e hipertensión, la cual desarrolló una trombocitopenia, de inicio reciente, con un conteo plaquetario de $52 \times 10^9/L$ durante una evaluación de rutina. La paciente no presentó ningún síntoma y su examen físico fue normal. El conteo sanguíneo completo de células mostró una hemoglobina de 14.6 g/dL; y un conteo de glóbulos blancos de $5.9 \times 10^9/L$ con 71% de neutrófilos segmentados, 17% linfocitos (conteo absoluto de linfocitos: $1.0 \times 10^9/L$), 11% monocitos, and 1% eosinófilos. Su INR (por sus siglas en inglés- *international normalized ratio*) se encontró en un rango terapéutico. La evaluación inicial de la trombocitopenia basada en las guías de manejo actuales⁸ no reveló la presencia de un diagnóstico alternativo. La evaluación de enfermedades infecciosas incluyendo virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) fue negativo. Por la edad de la paciente se realizó una biopsia de médula ósea.

Estudios inmunofenotípicos de células de médula ósea usando una citometría de flujo de 8 colores (FACSCanto II flow cytometer (BDB), y Infinicyt software program (Cytognos, V1.4)) detectó 1% de células B Lambda restringidas CD20⁺, CD10⁺, BCL2⁺⁺ (Fig. 1A-F), FMC7⁺, CD38^{dim}, CD200⁻ y CD5⁻ (Fig. 1F). La biopsia de médula ósea reveló un infiltrado del 1% de pequeños linfocitos, hendidos para-trabeculares. La tinción inmunohistoquímica demostró la expresión de CD20 (Fig. 1G-H), BCL2 y CD10 en células tumorales.

La evaluación, con una tomografía con emisión de positrones, reveló dos focos tumorales. Uno sobre la glándula parótida derecha (Fig. 2A-B) y otro en el seno maxilar izquierdo (Fig. 2C-D).

La citometría de flujo en la biopsia escisional de parótida reveló

un 42% de células B Lambda restringidas con una dispersión avanzada baja y SSC, CD20⁺, CD10⁺, BCL2⁺ (Fig. 2E), CD38⁺, CD19⁺, y CD45⁺; consistente con un diagnóstico de linfoma folicular. El examen de las secciones histológicas confirmó un linfoma folicular de bajo grado, con una tasa de proliferación del 5%, medida con Ki-67 (Fig. 2F-I). Una translocación t(14; 18) (q32; q21) fue detectada en el linfoma de la parótida (Fig. 2J), así como también en la médula ósea, usando hibridación *in situ* fluorescente (IgH/ BCL2 sondas de color y translocación de fusión dual Vysis-Abbott).

También fue observado un tumor Warthin compuesto de espacios quísticos forrado por una bicapa de epitelio oncocítico papilar (Fig. 2L-M). El examen patológico de la biopsia maxilar mostró un papiloma oncocítico, constituido por un estroma fibrovascular forrado por múltiples capas de células columnares con características oncocíticas (Fig. 2N).

El diagnóstico final fue de un linfoma folicular primario de parótida coexistiendo con un tumor Warthin comprometiendo la médula ósea en alguna extensión y un papiloma oncocítico localizado en el seno maxilar. Dada su edad, su escala Karnofsky y su riesgo intermedio FLIPI (2 puntos) fue tratada con monoterapia de Rituximab. Durante su última visita de seguimiento había recibido cuatro ciclos con una mejoría en el recuento de plaquetas ($165 \times 10^9/L$).

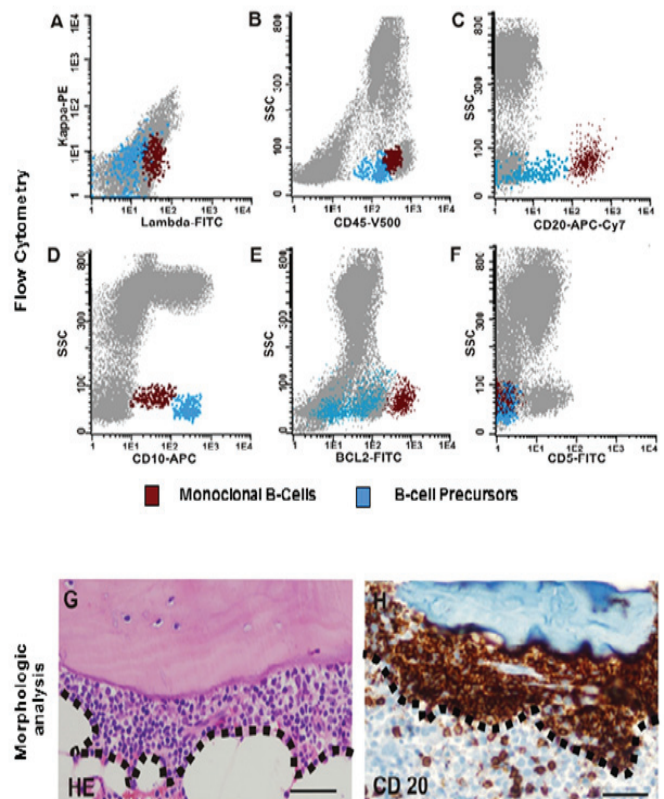


Figura 1. Pequeñas clonas de células B en la médula ósea. La Citometría de Flujo de alta sensibilidad de 8 colores identificó 1% de células B de restricción lambda (A) CD45+, CD20⁺, CD10⁺, BCL2⁺⁺, CD5⁻ (B-F) (SSC: side scattered light; población en rojo: células B monoclonales; población en azul: células B precursoras con expresión antigénica normal) El análisis de la morfología reveló un infiltrado paratrabecular de linfocitos pequeños hendidos del 1% (G) (El infiltrado se rodeó por líneas punteadas, HE: Tinción de hematoxilina y eosina). La inmunohistoquímica demostró expresión de CD20 en las células tumorales paratrabeculares (magnificación original para todas las fotos x400, Barra = 50 μ m).

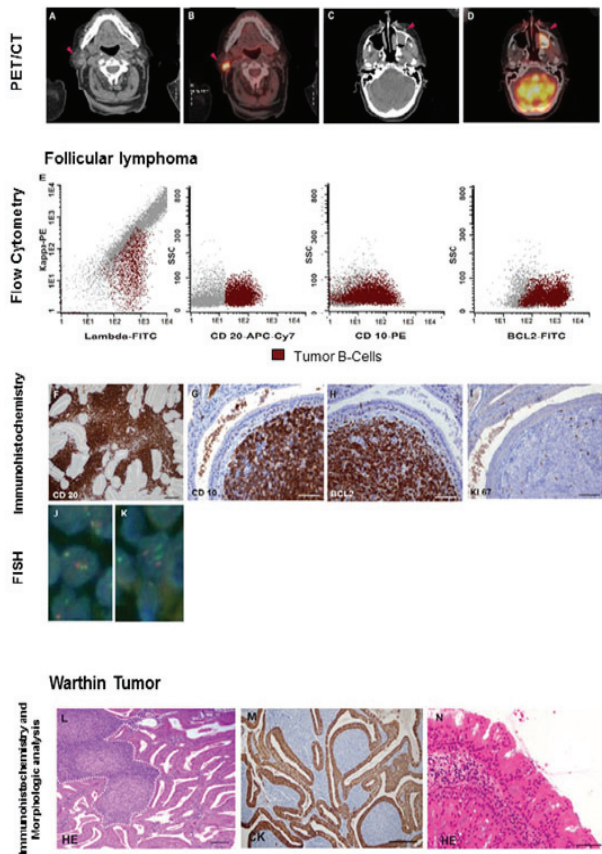


Figura 2. Coexistencia de linfoma en la parótida con tumor de Warthin. El PET/CT muestra dos focos con apariencia de masas (cabezas de flecha en el CT y la imagen de fusión) en la parótida derecha (A-B) y en el maxilar izquierdo (C-D) ambos de captación similar. La citometría de flujo multiparámetro de la biopsia de parótida mostró células B de restricción lambda, CD20+, CD10+, BCL2+ (E). El análisis de la histología y la inmunohistoquímica confirmaron un linfoma folicular de bajo grado positivo para CD20 (E, magnificación x200), CD10, BCL2, con baja tasa de proliferación (G-H; I: Ki-67 tinción, (magnificación original para todas las fotos x400, Barra= 50 µm). La translocación (14; 18) fue detectada en la biopsia de médula ósea y en el linfoma de parótida por FISH (J): Patrón de fusión dual balanceado t(14; 18)(q32;q21) en las células de linfoma en la parótida. El patrón de señal normal se muestra en las células epiteliales (K). El tumor de Warthin compuesto de espacios quísticos revestidos de epitelio oncocítico (L-M: linfoma folicular: rodeado por líneas blancas punteadas. CK: tinción de queratina) y papiloma oncocítico localizado en el maxilar izquierdo (N) también confirmado (magnificación original para todas las fotos x400, Barra= 50 µm).

Consentimiento

El consentimiento informado fue obtenido del paciente para publicación de este reporte de caso y sus respectivas imágenes.

Discusión

La PCBM en sangre periférica se comporta como una población transitoria que podría estar asociada al proceso normal de inmunosenescencia de los adultos mayores. También ha sido propuesto que podría generarse por agentes infecciosos que causen estimulación antigénica persistente y crónica⁹. La mayor parte de la LMCB (75%) muestra características fenotípicas similares a la leucemia linfocítica crónica y la restante se clasifica como leucemia linfocítica crónica atípica y LMCB CD5-negativa¹⁰, y en menor frecuencia; clonas de células B CD10+¹.

La PCBM ha sido detectada en el síndrome mielodisplásico, posterior a quimioterapia y trastornos benignos como trombocitopenia inmune o aislada, enfermedad pulmonar

obstruktiva crónica y enfermedad cardiovascular crónica¹¹ y en 1% de los casos sería la precursora de neoplasias de células B^{5,6}. No es claro si en este caso la artritis reumatoidea haya sido precipitante de la aparición de las células clonales o del tumor.

En la única revisión de cohorte retrospectiva disponible de pacientes con la documentación incidental de PCBM en BM; 2.9% desarrollaron linfoma no Hodgkin¹¹ en cerca de 40 meses de seguimiento. Tres pacientes fueron clasificados bajo el inmunofenotipo CD5-/CD10+; de estos; uno desarrollo linfoma no Hodgkin. En el mismo estudio se encontraron algunas asociaciones limitadas con linfoma B difuso de células grandes; linfoma esplénico de células B de la zona marginal, leucemia de células peludas y macroglobulinemia de Waldenström. En nuestro caso, la PCBM llevo al diagnóstico de un linfoma folicular de rara presentación en la parótida asociado con tumor de Warthin, una coexistencia inusual, con 23 casos previos reportados.

Con este caso logramos establecer la asociación entre PCBM en la médula ósea y un linfoma de localización glandular. El hallazgo de este tipo de población de células promovió estudios adicionales que condujeron al diagnóstico final. No es claro el significado clínico de estas clonas y podría tratarse de una asociación al azar; sin embargo probaron ser útiles para la detección de diferentes formas de linfoma no Hodgkin, como se mostró en nuestro caso. Interesantemente, en el reporte previo de Chen *et al.*, lo que llevo a estudios adicionales en la mayoría de los casos fueron las citopenias¹¹. De forma similar, la trombocitopenia fue la anomalía hallada inicialmente en este caso. La evidencia para el uso de estas clonas en la médula ósea como herramienta de tamizaje de linfomas o para considerarlas como una condición premaligna real es insuficiente. Estudios prospectivos a futuro podrían ser útiles para confirmar la utilidad clínica de este hallazgo en particular.

Agradecimientos:

Queremos agradecer especialmente al Dr. Gonzalo Ucros y Dra. Bernal de la división de medicina nuclear, Departamento de Radiología, Fundación Santa Fe Bogotá por su ayuda revisando y organizando las imágenes del PET/CT y al Dr. Milton Lombana, Dr. Javier Segovia, y Dr. Li Wang por su crítica revisión del manuscrito.

Conflicto de interés:

The authors indicated no potential conflicts of interest

Referencias

- Nieto WG, Teodosio C, Lopez A, Rodriguez-Caballero A, Romero A, Barcena P, *et al.* Non-CLL-like monoclonal B-cell lymphocytosis in the general population: prevalence and phenotypic/genetic characteristics. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010; 78(Suppl 1): S24–34.
- Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, *et al.* Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol.* 2005; 130(3): 325–32.
- Wang C, Amato D, Fernandes B. CD5-negative phenotype of monoclonal B-lymphocytosis of undetermined significance (MLUS) *Am J Hematol.* 2002; 69(2): 147–9.

4. Vardi A, Dagklis A, Scarfo L, Jelinek D, Newton D, Bennett F, *et al.* Immunogenetics shows that not all MBL are equal: the larger the clone the more similar to CLL. *Blood.* 2013; 121(22):4521-8.
5. Shim YK, Vogt RF, Middleton D, Abbasi F, Slade B, Lee KY, *et al.* Prevalence and natural history of monoclonal and polyclonal B-cell lymphocytosis in a residential adult population. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007; 72(5): 344–53.
6. Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC, Landgren O, Hanson C, Orfao A, *et al.* Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) *Cytometry B Clin Cytom.* 2010; 78(Suppl 1): S19–S23.
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(5): 579–86.
8. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr, Crowther MA, *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(16): 4190–207.
9. Casabonne D, Almeida J, Nieto WG, Romero A, Fernandez-Navarro P, Rodriguez-Caballero A, *et al.* Common infectious agents and monoclonal B-cell lymphocytosis: a cross-sectional epidemiological study among healthy adults. *PloS One.* 2012; 7(12): e52808.
10. Fazi C, Scarfo L, Pecciarini L, Cottini F, Dagklis A, Janus A, *et al.* General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood.* 2011; 118(25): 6618–25.
11. Chen W, Asplund SL, McKenna RW, Kroft SH. Characterization of incidentally identified minute clonal B-lymphocyte populations in peripheral blood and bone marrow. *Am J Clinical Pathol.* 2004; 122(4): 588–95.