



Artículo Original

Frecuencia de linfocitosis monoclonal de células B en familiares de pacientes con leucemia linfocítica crónica

Frequency of monoclonal B-cell lymphocytosis in relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia

Rossana Villegas Gracia¹, Catalina Franco Alzate², Javier Rendón Henao³, José Domingo Torres Hernández³, Patricia Elena Jaramillo Arbelaez⁴

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Córdoba. Montería, Colombia

²Facultad de Medicina Universidad CES. Medellín, Colombia

³Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

⁴Escuela Microbiología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Villegas GR, Franco AC, Rendón HJ, Torres HJD, Jaramillo APE. Frequency of monoclonal B-cell lymphocytosis in relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(2): 81-6.

© 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: 29 enero 2015
Revisado: 25 abril 2016
Aceptado: 04 mayo 2016

Palabras clave:

Linfocitosis monoclonal de células B, leucemia linfocítica crónica, células B, citometría de flujo

Keywords:

Monoclonal B-cell lymphocytosis, chronic lymphocytic leukemia, B cells, flow cytometry

Resumen

Introducción: La linfocitosis monoclonal de células B es una condición asintomática que se caracteriza por la circulación de pequeñas poblaciones clonales de linfocitos B en sangre periférica (menos de $5 \times 10^9/L$) que expresan un inmunofenotipo similar al de la leucemia linfocítica crónica. Diferentes estudios basados en grandes series hospitalarias, han puesto de manifiesto un riesgo más elevado de los sujetos con linfocitosis monoclonal de células B de progresar a una leucemia linfocítica crónica. En Colombia se desconoce el comportamiento de esta entidad hematológica, por tal razón se determinó su frecuencia en familiares de pacientes con leucemia linfocítica crónica esporádica.

Métodos: Estudio descriptivo transversal, se realizó citometría de flujo de 8 colores utilizando dos de los tubos del panel recomendado por Euro Flow para el diagnóstico de enfermedades linfoproliferativas crónicas de linfocitos B con modificaciones, además se hizo hibridación fluorescente in situ. Se realizó análisis univariado y bivariado.

Resultados: La frecuencia de linfocitosis monoclonal de células B encontrada en los 51 familiares analizados fue del 2%, se trató de un participante del sexo femenino y 59 años de edad, con un recuento total de leucocitos de $7.7 \times 10^9/L$ y un recuento de linfocitos B de $0.124 \times 10^9/L$; de estos $0.04 \times 10^9/L$ eran células clonales con restricción de la cadena ligera kappa. Se encontraron reordenamientos del gen IGH (14q32).

Conclusión: Se detectó linfocitosis monoclonal de células B en un familiar de paciente con leucemia linfocítica crónica esporádica en una frecuencia similar a la informada en la población general.

Abstract

Introduction: Monoclonal B-cell lymphocytosis is a symptom free condition characterized by the circulation of small clonal population of B lymphocytes in peripheral blood (less than $5 \times 10^9/L$) expressing an immunophenotype similar to chronic lymphocytic leukemia. Different studies based on big hospital series have manifested a higher risk in subjects with monoclonal B-cell lymphocytosis to progress to a chronic lymphocytic leukemia. The behavior of this hematologic entity is unknown therefore its frequency in sporadic chronic lymphocytic leukemia patient relatives was determined.

Methods: Transversal descriptive study, 8 color flow cytometry was performed using two of the tubes of the Euro Flow recommended panel, with modifications, for the diagnose of chronic lymphoproliferative disorders of B lymphocytes; besides, a fluorescence in situ hybridization was performed. univariate and bivariate analyses of the information were performed.

Results: Monoclonal B-cell lymphocytosis frequency found in 51 analyzed relatives was 2%, it was a female participant, 59 years old, with a total leukocyte count of $7.7 \times 10^9/L$ and a B lymphocyte count of $0.124 \times 10^9/L$; from these, $0.04 \times 10^9/L$ were clonal cells with restrictions of the kappa light chain. Rearrangements of the IGH gene (14q32) were found.

Conclusion: Monoclonal B-cell lymphocytosis was detected in one relative of a patient with sporadic chronic lymphocytic leukemia in a frequency similar to the one reported in general population.

Autor de correspondencia:

Rossana Villegas Gracia. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Córdoba, Montería-Colombia. Carrera 6 No. 76-103 Teléfono: 7860319 Movil: 3135464930. E-mail: rossanvillegas7@hotmail.com

Introducción

Los linfocitos B son células del sistema inmune y efectores primarios de la inmunidad humoral, se especializan en sintetizar y secretar inmunoglobulinas (Ig) y se originan a partir de las células madre hematopoyéticas pluripotentes¹. La leucemia linfoide crónica (LLC) fue ubicada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)² dentro de las neoplasias de células B maduras y se caracteriza por la acumulación de células linfoides de linaje B maduras pero inmunológicamente incompetentes en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos. Su diagnóstico, en ausencia de infiltración tisular extramedular, requiere una linfocitosis monoclonal sostenida mayor a $5 \times 10^9/L$ en sangre periférica con el inmunofenotipo característico al evaluarla por citometría de flujo que consiste en positividad para CD19, CD20 débil, co-expresión aberrante de CD5, CD23 y expresión débil de inmunoglobulinas de superficie³⁻⁵.

Las causas de la LLC son desconocidas, sin embargo, se sabe que la existencia de antecedentes familiares es uno de los factores de riesgo que predisponen a padecer esta enfermedad⁶. Los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con la patología tienen 7.5 veces más riesgo que la población general de sufrir esta u otra neoplasia linfoide⁷, y en estos casos y en la población general, es posible demostrar, mediante citometría de flujo, la presencia en sangre periférica de una población clonal de linfocitos B, condición conocida como linfocitosis monoclonal de células B (LMB)⁸.

La LMB es una entidad que se caracteriza por la presencia de poblaciones clonales de linfocitos B en la sangre periférica en una proporción menor a $5 \times 10^9/L^3$, en individuos que no presentan signos clínicos o síntomas de un trastorno linfoproliferativo crónico de células B⁹. Según la clasificación actual, existen dos tipos de LMB, la tipo LLC y la tipo No-LLC; siendo la más frecuente la tipo LLC (75 % de los casos)⁹. En esta última, las células B clonales presentan características inmunofenotípicas idénticas a las observadas en la LLC ya descritas anteriormente. Se ha encontrado que dentro de la LMB tipo LLC el número de células B clonales circulantes puede ser variable, permitiendo una subclasificación en LMB clínica (cLMB) y LMB de recuento bajo. La primera se caracteriza por la presencia de linfocitosis y una concentración de células B clonales mayor o igual a $1.5 \times 10^9/L$; y la segunda es detectada durante estudios de tamización utilizando técnicas sensibles, y tiene un recuento de células B clonales menor de $0.05 \times 10^9/L^9$.

Varios estudios han reportado una prevalencia variable de LMB, dependiente en gran medida de las características de la población examinada y de los métodos de detección utilizados para su identificación; se estimó que aproximadamente 10 a 15% de las personas con linfocitosis tienen LMB¹⁰. La prevalencia en el adulto en general (sin incluir aquellos con un historial familiar de LLC) osciló entre 0.12 y 14.3 %¹¹. En estudios realizados en la población sana utilizando técnica de citometría con dos canales de fluorescencia, se detectó una prevalencia de LMB del 0.12%¹², trabajos donde se utilizaron cuatro fluorocromos, informaron una prevalencia de 3.5 a 3.8%^{13,14}, y aquellas investigaciones con cinco y ocho colores reportaron 7.7 % y 12.0% respectivamente^{9,15}. Al estudiar personas con historia de LLC familiar (condición

caracterizada por la presencia de dos o más personas con el diagnóstico de LLC en el interior de una misma familia), las prevalencias son altas independientemente de la técnica de citometría de flujo utilizada, por ejemplo, Rawstron *et al.*¹⁶, utilizaron citometría de flujo de cuatro colores e identificaron LMB en el 13.5% de familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con este tipo de LLC. También se ha podido establecer el aumento en los casos de LMB a medida que aumenta la edad de las personas estudiadas^{13,15}. Con base en estos reportes se identificaron cuatro parámetros como los principales determinantes de la prevalencia de la LMB: a) la presencia o ausencia de una linfocitosis absoluta, b) la edad de la población objeto de la investigación, c) la sensibilidad de detección de la técnica de citometría de flujo empleada, y d) la presencia o ausencia de una historia familiar de LLC¹⁷.

Diferentes estudios basados en grandes series hospitalarias de LMB^{18,19} han puesto en manifiesto un riesgo más elevado de los sujetos con LMB de progresar a LLC. Prueba de ello es la investigación de cohorte prospectivo, realizada por Landgren *et al.*¹⁹, que comprobaron la hipótesis que la LLC está siempre precedida por LMB. En esta, se detectaron clones de células B en 44 de 45 muestras (98%) de linfocitos criopreservados, obtenidos en sangre de sujetos sin cáncer en los que posteriormente se diagnosticó LLC. Este estado precursor tuvo una duración de 6 meses a 6 años antes del desarrollo de leucemia. En Colombia no se encontraron reportes que provean datos sobre la epidemiología y dinámica de la LMB, por lo tanto se desconoce el comportamiento de esta entidad hematológica en el país y en particular en Medellín. En Antioquia para el período 2007-2009, el cáncer de origen hematopoyético (leucemias y mielomas) ocupó el noveno lugar en morbilidad, con una distribución por sexo, levemente superior en hombres, a quienes se les atribuyó aproximadamente el 53% de los casos²⁰, además las leucemias estuvieron dentro de las primeras diez causas de muerte en el grupo de 18 a 24 años²¹. Por tal razón es importante conocer la frecuencia de LMB en familiares de pacientes con LLC esporádica atendidos en instituciones de salud de Medellín, y conocer sus características clínicas y biológicas; esto permitiría realizar un seguimiento en este grupo y tomar medidas preventivas y de control que llevarían a un diagnóstico temprano de un trastorno linfoproliferativo. En el presente trabajo se determinó la frecuencia de linfocitosis monoclonal de células B en familiares de pacientes con leucemia linfoide crónica esporádica.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal.

Sujetos

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia en 51 familiares en primer y segundo grado de consanguinidad de 15 pacientes diagnosticados con LLC, estos fueron captados durante los 9 meses. A cada participante se le aplicó una encuesta para obtener datos epidemiológicos y clínicos que permitieran verificar el cumplimiento de los criterios de selección. Los criterios de inclusión fueron: hombres y mujeres mayores de 18 años, que fueran familiar en primer o segundo grado de consanguinidad de pacientes diagnosticados con LLC esporádica independiente del estadio, que no estuvieran diagnosticados o presentaran síntomas

de enfermedades infecciosas, inmunológicas o algún tipo de cáncer. Como criterio de exclusión se tuvo las personas que no aceptaran, ni firmaran el consentimiento informado.

Detección de linfocitosis monoclonal de células B

Se utilizaron los siguientes criterios diagnósticos²²:

- 1-Detección de una población monoclonal de células B en sangre periférica con restricción de la cadena ligera
- 2- Presencia de un inmunofenotipo específico de enfermedad.
- 3- Recuento Absoluto de células B $<5 \times 10^9$ células /L.
- 4- Descartar otras características de un trastorno linfoproliferativo: sin linfadenopatía ni organomegalia, ausencia de síntomas B (fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna).
- 5-No padecer ninguna enfermedad autoinmune o infecciosa.

Citometría de flujo

Se tomaron 10 mL de sangre periférica anticoagulada con EDTA, se realizó un cuadro hemático automatizado y un análisis de citometría de flujo utilizando dos de los tubos (tubos 1 y 2) del panel recomendado por Euro Flow para el diagnóstico de enfermedades linfoproliferativas crónicas de linfocitos B²³ con algunas modificaciones: (i) CD20-V450, CD45-V500c, smIgA-Isotiocianato de fluoresceína(FITC), smIgk-Ficoeritrina(PE), CD5-Proteína clorofila peridina-R-ficoeritrina cianina 5.5(PERCPCY5.5), CD19-Ficoeritina-Cianina 7(PECY7), smCD3-Alofocianina(APC), CD38-Alofocianina H7(APCH7); (ii) CD20-V450, CD45-V500c, CD23-Isotiocianato de fluoresceína(FITC), CD10-Ficoeritrina(PE), CD19-Ficoeritina-Cianina 7(PECY7), CD200-Alofocianina(APC), CD43-Alofocianina H7(APCH7) (Becton Dickinson Biosciences, BDB). Se realizó un lavado de las muestras utilizando 300 µL de sangre total con 10 mL de buffer BSA (BDB), y posterior a este proceso se tomaron 50 µL de sangre lavada y resuspendida y se mezclaron con el volumen correspondiente de cada anticuerpo monoclonal según las instrucciones del fabricante. Las muestras fueron procesadas en un citómetro de flujo FACSCanto II (BDB), previo control de calidad diario con perlas CS&T (BDB) para controlar el funcionamiento del citómetro y para el control de la estandarización con el fin de verificar que las lecturas se hicieran dentro del rango de fluorescencia correspondiente. El análisis se realizó en dos pasos consecutivos. En el primer paso se almacenó la información correspondiente a la celularidad total de la muestra, aproximadamente 1×10^5 células, mientras que en el segundo paso se almacenó únicamente la información correspondiente a los linfocitos B seleccionados a través de una ventana enriquecida de células CD19+ y/o CD20+, hasta adquirir el máximo de eventos que fueran posibles. Para el análisis de CD38, se consideró un valor positivo mayor al 30%²⁴. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa informático Infinicyt de Cytognos.

Hibridación fluorescente *in situ* (FISH)

En la muestra compatible con linfocitosis monoclonal de células B por citometría de flujo, se realizó análisis citogenético; para esto se remitieron las muestras de sangre periférica anticoagulada con EDTA a un laboratorio de citogenética donde se realizó FISH utilizando las siguientes sondas: Vysis LSI ATM (11q22.3) Spectrum Orange Probe; Vysis LSI TP53 (17p13.1) Spectrum Orange Probe; Vysis LSI D13S25 (13q14.3) Spectrum Orange Probe; Vysis 13q34 Spectrum Green FISH Probe Kit; CEP 12 Spectrum Orange Direct Labeled Fluorescent DNA Probe Kit;

Vysis LSI IGH Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Molecular); esto con el fin de detectar deleciones en 11q22.3, 13q14.3 y 17p13.1, reordenamientos en 14q32 y trisomía en el cromosoma 12²⁵.

Análisis estadístico

Para describir el sexo, la edad y los parámetros del cuadro hemático (análisis univariado) se calcularon frecuencias y medidas de resumen; para comparar los recuentos de leucocitos y linfocitos totales con variables como el sexo, parentesco, enfermedad actual, antecedente de enfermedad y consumo de medicamentos (análisis bivariado) se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, previa verificación del no cumplimiento del supuesto de normalidad a través de la prueba ShapiroWilk. La información se almacenó y analizó en el software SPSS® versión 19.0, en todos los análisis se consideraron significativos valores de p inferiores a 0.05.

Criterios éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia. El proceso de inclusión y participación voluntaria de los sujetos se realizó en conformidad con las pautas nacionales (Resolución N° 008430 del 4 de Octubre de 1993, República de Colombia, Ministerio de Salud) considerándose de riesgo mínimo, e internacionales (Declaración de Helsinki y sus enmiendas, Asociación Médica Mundial (WMA), Edimburgo, Escocia, Octubre 2008), por las cuales se obtuvo la firma del consentimiento informado de todos los participantes y pacientes con LLC y se respetó su derecho de autonomía y confidencialidad.

Resultados

Características del grupo de estudio

Del total de participantes, 20 (39.2%) eran hombres y 31 (60.7%) mujeres, con una edad media de 47.3 ± 10 y un rango entre 26 y 66 años; el 30% de las personas estudiadas eran hermanos del paciente con LLC, mientras que el 70% restante eran hijos. El promedio de leucocitos en los participantes estudiados fue de $7.32 \pm 1.78 \times 10^9/L$ (rango= $4.8-12.85 \times 10^9/L$); los linfocitos totales presentaron un promedio de $2.43 \times 10^9/L$ (rango= $0.99-4.5 \times 10^9/L$). Al comparar los resultados de las pruebas hematológicas se encontraron diferencias significativas ($p= 0.030$) en el número total de leucocitos entre hombres y mujeres, con valores significativamente mayores en las mujeres, esto mismo se observó en el recuento de linfocitos y las plaquetas; no obstante, no se encontraron diferencias en las variables hematológicas al compararla por parentesco, enfermedad actual, antecedente de enfermedad y consumo de medicamentos. Al estudiar el porcentaje de expresión de CD38 en los linfocitos B del grupo de estudio, se encontró una media de expresión del 15% (rango= 2.6-35.3%).

Frecuencia de LMB

LMB fue detectada en uno (2%) de los 51 familiares analizados, se trató de un participante del sexo femenino de 59 años con un recuento total de leucocitos de $7.7 \times 10^9/L$ y un recuento de linfocitos B de $0.124 \times 10^9/L$; de estos $0.04 \times 10^9/L$ eran células clonales con restricción de la cadena ligera kappa. La expresión de CD38 en las células de esta participante fue del 6%. Teniendo en cuenta el inmunofenotipo y el recuento de LB clonales se pudo clasificar como LMB tipo LLC de recuento bajo.

Detección de alteraciones citogenéticas por FISH

Al realizar la detección de alteraciones citogenéticas en el participante con LMB, se detectaron reordenamientos del gen IGH (14q32) en el 43% de las células analizadas y no se encontraron deleciones en 11q22.3, 13q14.3 y 17p13.1, ni trisomía en el cromosoma 12.

Discusión

La frecuencia de LMB encontrada en esta investigación fue del 2%, lo que resulta menor a lo informado en la literatura en estudios realizados en personas sanas pertenecientes a familias con antecedentes de LLC familiar. Por ejemplo Marti *et al.*²⁶, reportaron LMB en un 18 %, mientras que Lanasa *et al.*²⁷, analizaron 622 personas y su dato fue del 16.2%. Estos reportes podrían explicar la frecuencia más baja en el presente trabajo, relacionada principalmente con el tipo de LLC en las familias de Medellín que era esporádica. Entre los familiares de pacientes con este tipo de leucemia, las tasas generales de LMB son comparables a la población general, pero los familiares mayores de 60 años muestran un mayor riesgo de LMB, similar a lo observado en individuos no afectados de familias con antecedentes de LLC familiar²⁸. Esto sugiere que la LMB en estas familias representa una predisposición hereditaria a LLC y que estas dos entidades comparten factores de origen genético. El aumento en el riesgo para estos familiares, indica que las células de fenotipo LLC representan un marcador sustituto del estado de portador¹⁸.

Otro aspecto a tener en cuenta en relación a la frecuencia encontrada es la edad dentro del grupo de estudio, ya que la mayor parte de los sujetos analizados, se encontraron en el rango de 40 a 50 años y sólo el 10% fue mayor de 60 años. Se ha reportado que el comportamiento de la LMB con la edad tiene un patrón similar al de la LLC. En la investigación de Nieto *et al.*¹⁵, se pudo comprobar que las poblaciones de células B clonales se detectaron progresivamente con el aumento de la edad, en los adultos mayores de 90 años fue del 75%. Algunos investigadores consideran que la LMB podría representar un aspecto normal del sistema inmunológico, especialmente del proceso de inmunosenescencia, por la alta frecuencia de la entidad en personas de edad avanzada, la cual es 100 veces mayor que la de la LLC⁹.

Debido a la baja frecuencia del evento, en el presente trabajo no se pudo estudiar prevalencia por subgrupos ni explorar posibles asociaciones entre las variables y la entidad hematológica, sin embargo es importante anotar que el caso positivo para LMB fue de sexo femenino. A diferencia de LLC en donde se ha establecido una relación hombre: mujer de 2:1²⁹, en LMB los estudios no han sido concluyentes al respecto. Los resultados de un meta análisis de prevalencia de LMB³⁰, no mostraron diferencias significativas en el riesgo de sufrir LMB entre hombres y mujeres y se halló que solo en los trabajos que incluyeron personas con otras enfermedades hubo una mayor prevalencia en las mujeres, lo cual no podría ser atribuible al sexo, sino a la enfermedad de base. Desafortunadamente, las investigaciones incluidas no exploraron el posible efecto confusor del sexo, lo cual mejoraría la validez interna de estos y la calidad de las conclusiones relacionadas con esta asociación.

En relación a los subtipos de LMB descritos en la literatura, en esta investigación se detectó LMB tipo LLC de recuento bajo; basado en criterios numéricos y clínicos, esta es una entidad claramente distinta de LMB clínica si bien comparten el fenotipo característico. Esta diferencia intrínseca también es apoyada por los pocos estudios sobre sus características biológicas donde ha sido posible aislar y analizar las pequeñas poblaciones de células B tipo LLC en la sangre periférica³¹. Según lo reportado hasta el momento en la literatura, en LMB de recuento bajo hay una sobrerrepresentación de los genes IGHV4-59/61 y el aumento en la presentación de estos genes también se ha presentado en personas de edad avanzada, lo que sugiere que podría simplemente reflejar una restricción del repertorio relacionado con la edad en individuos sanos. Esto apoya aún más la posibilidad de que este subtipo puede representar simplemente un aspecto del proceso fisiológico de senescencia inmunológica. Restricciones similares de repertorio están bien establecidas para el pool periférico de células T, donde la diversidad del receptor de células T (TCR) parece colapsar con la edad³².

La alteración cromosómica detectada en la familiar con LMB, fue el reordenamiento 14q32, que implica la cadena pesada de la Ig; este se ha descrito principalmente en mieloma múltiple, sin embargo varios estudios lo han reportado de forma cada vez más frecuente en pacientes con LLC. Este rearrreglo consiste en traslocaciones complejas y heterogéneas con el punto de quiebre que implica ya sea la región del switch de IGH o los genes V, D o J. Las traslocaciones primarias se deben a la hipermutación somática o a errores en la porción VDJ de la región del *switch* de recombinación, e incluyen una matriz promiscua de al menos 20 compañeros cromosómicos no aleatorios y la caracterización de estos desplazamientos ha llevado a la identificación de oncogenes desregulados críticos (por ejemplo, BCL2, ciclina D). En cada traslocación, un potente potenciador se yuxtapone a oncogenes desregulados. Las traslocaciones IGH más frecuentes incluyen t(4; 14) (p16.3; q32.3), t(11; 14) (q13; q32.3) y t(14; 16) (q32.3; q23)³³. Debido al tipo de sonda utilizada para el análisis citogenético (Vysis LSI IGH Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe), la cual provee información valiosa sobre el reordenamiento del gen, pero no específica el compañero con el cual se dio la traslocación, se dificulta aún más el análisis de este hallazgo en nuestra participante. Al hacer la revisión de la literatura, no encontramos reportes de esta alteración en LMB de recuento bajo, sin embargo si ha sido detectada en casos multiclonales de LMB clínica y en casos de LLC multiclonal y monoclonal³⁴. Un comportamiento similar se reportó en otro trabajo de Henriques *et al.*³⁵, en el cual no se detectó este tipo de alteración en LMB de recuento bajo y si se encontró en LMB de recuento alto y en LLC. Esta alteración citogenética también ha sido reportada en casos de LMB CD5 negativo y linfoma de la zona marginal³⁶. Kern *et al.*³⁷, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presentación de esta traslocación al comparar las cohortes de LMB (no especifican el subtipo) y LLC. Aunque esta traslocación es considerada de pronóstico desfavorable en LLC³⁸, no es posible interpolar el resultado a LMB, como en la mayoría de las alteraciones citogenéticas de valor pronóstico de LLC, principalmente por los pocos estudios donde se hace un análisis de la LLC y porque es todavía considerada de poca frecuencia. Existe consenso en que la adquisición gradual de alteraciones genéticas

específicas puede determinar la tasa de progresión, no sólo desde LMB de recuento alto a LLC, sino también de LMB de recuento bajo a LMB de recuento alto y finalmente a LLC³⁴. La concurrencia de una estimulación antigénica crónica a través de receptores de células B (BCRs) específicos puede aumentar y acelerar la expansión de clones de LMB, facilitar la adquisición de nuevas alteraciones genéticas y contribuir a la progresión a una LLC³⁹.

En cuanto al manejo clínico de los individuos con LMB, este es diferente según el subtipo característico de la entidad. En términos prácticos, el médico general podría hacer seguimiento a las personas con LMB de recuento bajo, dado que estos individuos tienen hemograma completamente normal y, en particular la experiencia clínica ha demostrado que la progresión en este grupo es muy rara. Para esas personas, no es necesario realizar una estrecha vigilancia y es suficiente y apropiado un examen anual con un recuento sanguíneo completo⁴⁰. A la participante a la cual se le detectó LMB en el presente estudio, se le recomendó realizar chequeos anuales por hematología y cuadro hemático completo para monitorear la concentración de linfocitos totales en sangre periférica.

Se debe tener presente que la validez externa de este estudio presenta limitaciones, debido a que no fue posible realizar un cálculo del tamaño de muestra y un muestreo probabilístico. Entre otros factores, por no disponer de datos en el país e incluso en Latinoamérica, sobre la frecuencia esperada del evento, así como no tener un marco de muestreo adecuado en los pacientes de Medellín. No obstante esta limitación, este trabajo constituye una primera aproximación a la frecuencia de esta entidad en Colombia y proporciona ideas iniciales y direcciones para investigaciones futuras, las cuales son necesarias, en especial si se estudian subgrupos de la población como los familiares de pacientes con LLC.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- Vaughan AT, Roghianian A, Cragg MS. B cells-Masters of the immunoverse. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011; 43(3): 280–5.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th. Lyon, France: WHO; 2008.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008; 111(12): 5446–56.
- Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 103–18.
- Okaly GVP, Nargund AR, Venkataswamy E, Jayanna PK, Juvva CR, Prabhudesai S. Chronic lymphoproliferative disorders at an Indian tertiary cancer centre - the panel sufficiency in the diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(7):1366–1367.
- Goldin LR, Slager SL, Caporaso NE. Familial chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2010; 17(4): 350–5.
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood.* 2004; 104(6): 1850–4.
- 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.
- 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.
- Crowther-Swanepoel D, Corre T, Lloyd A, Gaidano G, Olver B, Bennett FL, *et al.* Inherited genetic susceptibility to monoclonal B-cell lymphocytosis. *Blood.* 2010; 116(26): 5957–60.
- Shim YK, Middleton DC, Caporaso NE, Rachel JM, Landgren O, Abbasi F, *et al.* Prevalence of monoclonal B-cell lymphocytosis: a systematic review. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010; 78(1): S10–8.
- Rachel JM, Zucker ML, Fox CM, Plapp FV, Menitove JE, Abbasi F, *et al.* Monoclonal B-cell lymphocytosis in blood donors. *Br J Haematol.* 2007; 139(5): 832–6.
- Ghia P, Prato G, Scielzo C, Stella S, Geuna M, Guida G, *et al.* Monoclonal CD5+ and CD5- B lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. *Blood.* 2004; 103(6): 2337–42.
- Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JA, Evans PA, *et al.* Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of “indolent” chronic lymphocytic leukemia are present in 35% of adults with normal blood counts. *Blood.* 2002; 100(2): 635–9.
- Nieto WG, Almeida J, Romero A, Teodosio C, Lopez A, Henriques AF, *et al.* Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. *Blood.* 2009; 114(1): 33–7.
- Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J, Cullen M, Kennedy B, Richards S, *et al.* Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. *Blood.* 2002; 100(7): 2289–90.
- Lanasa MC, Weinberg JB. Immunologic aspects of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Immunol Res.* 2011; 49(1-3): 269–80.
- Rawstron AC, Bennett FL, O’Connor SJM, Kwok M, Fenton JAL, Plummer M, *et al.* Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med.* 2008; 359(6): 575–83.
- Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, *et al.* B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2009; 360(7): 659–67.
- Brome BMR, Galeano ALM, Cifuentes IMG. Cáncer. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social, Gobernación de Antioquia. Estadísticas vitales, capítulo 3: Estructura de la morbilidad en

el departamento de Antioquia; 2010. <https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/250-capituloestructura/file>

21. Ospina RCM, Holguin VHO, Castañeda NAM, Marin PDM, Jaimes BM, Cadavid ME. Capítulo 4: Mortalidad. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social, Gobernación de Antioquia. Estadísticas vitales; 2010. <https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/251-capituloestructuramortalidad/file>

22. D' Arena G, Musto P. Monoclonal B-cell lymphocytosis. *Transl Med UniSa*. 2014; 8: 75–9.

23. van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, *et al*. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012; 26(9): 1908–75.

24. Smolewski P, Witkowska M, Korycka-Wolowicz A. New insights into biology, prognostic factors, and current therapeutic strategies in chronic lymphocytic leukemia. *ISRN Oncol*. 2013; 2013: 740615.

25. Puiggros A, Blanco G, Espinet B. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 435983.

26. Marti GE, Carter P, Abbasi F, Washington GC, Jain N, Zenger VE, *et al*. B-Cell Monoclonal Lymphocytosis and B-Cell Abnormalities in the Setting of familial B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2003; 52(1): 1–12.

27. Lanasa MC, Allgood SD, Slager SL, Dave SS, Love C, Marti GE, *et al*. Immunophenotypic and gene expression analysis of monoclonal B-cell lymphocytosis shows biologic characteristics associated with good prognosis CLL. *Leukemia*. 2011; 25(9): 1459–66.

28. Goldin LR, Lanasa MC, Slager SL, Cerhan JR, Vachon CM, Strom SS, *et al*. Common occurrence of monoclonal B-cell lymphocytosis among members of high-risk CLL families. *Br J Haematol*. 2010; 151(2): 152–8.

29. Shanshal M, Haddad RY. Chronic lymphocytic leukemia. *Dis Mon*. 2012; 58(4): 153–67.

30. Villegas R, Jaramillo P, Cardona J. Prevalencia de linfocitosis monoclonal de células b y factores asociados: metaanálisis 2002-2012. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2015; 31(2): 172–86.

31. Scarfo L, Fazi C, Ghia P. MBL Versus CLL. How Important Is the Distinction? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(2): 251–65.

32. 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.

33. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, *et al*. *Hematology*. 5th. Philadelphia: Churchill livingstone Elsevier; 2009.

34. Henriques A, Rodriguez-Caballero A, Criado I, Langerak AW, Nieto WG, Lecrevisse Q, *et al*. Molecular and cytogenetic characterization of expanded B-cell clones from multiclonal versus monoclonal B-cell chronic lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 2014;99(5): 897–907.

35. Henriques A, Rodriguez-Caballero A, Nieto WG, Langerak AW, Criado I, Lecrevisse Q, *et al*. Combined patterns of IGHV repertoire and cytogenetic/molecular alterations in monoclonal B lymphocytosis versus chronic lymphocytic leukemia. *PLoS One*. 2013; 8(7): e67751.

36. Karube K, Scarfò L, Campo E, Ghia P. Monoclonal B cell lymphocytosis and “in situ” lymphoma. *Semin Cancer Biol*. 2014; 24: 3–14.

37. Kern W, Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Haferlach T. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) is closely related to chronic lymphocytic Leukemia (CLL) and may be better classified as early-stage CLL. *Br J Haematol*. 2012; 157(1): 86–96.

38. Kern W, Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Haferlach T. Genetic and clinical relation between monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) *Onkologie*. 2010; 33(6): 20–1.

39. Lanasa MC, Allgood SD, Volkheimer AD, Gockerman JP, Whitesides JF, Goodman BK, *et al*. Single-cell analysis reveals oligoclonality among low-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Leukemia*. 2010; 24(1): 133–40.

40. Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC, Landgren O, Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia*. 2010; 24(3): 512–20.