

Caso 5. Mujer de 69 años con linfocitosis y esplenomegalia

Carla Martínez-Geijo¹, Berta Michael¹, Fernando Martín¹, Kyra Velázquez-Kennedy¹, José A. García Vela¹, Jesús Villarrubia¹, Ana Vallés¹, Mónica García-Cosío², Ernesto Roldán³, María Talavera Yagüe⁵, Dolores Rey Zamora⁵, Miguel Ángel Piris⁴, Ana Lario¹, Javier López-Jiménez¹, Miguel Piris-Villaespesa¹

¹ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid; ² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid; ³ Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid; ⁴ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid; ⁵ Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

› Motivo de consulta

Linfocitosis.

› Historia clínica

Se trata de una mujer de 69 años derivada por linfocitosis como hallazgo casual en una analítica de control. Como antecedentes personales, destaca una oligoartritis seronegativa, en tratamiento con prednisona en los últimos 3 meses, hipotiroidismo y fibrilación auricular anticoagulada con acenocumarol.

En la valoración inicial la paciente se encontraba asintomática desde el punto de vista hematológico. No refería fiebre, ni sudoración profusa, ni pérdida de peso. Sin infecciones de repetición ni molestias abdominales.

› Exploración física

No se palpan adenopatías cervicales, axilares ni inguinales. Se palpa el polo del bazo, no doloroso. Sin otros hallazgos.

› Pruebas complementarias

• Analíticas:

– Hemograma: hemoglobina (Hb) de 12,6 g/dL, volumen corpuscular medio (VCM) de 80,9 fL, plaquetas de $147 \times 10^9/L$, leucocitos de $9,7 \times 10^9/L$, neutrófilos de $2,6 \times 10^9/L$, linfocitos de $6,4 \times 10^9/L$, monocitos de $0,4 \times 10^9/L$.

– Bioquímica: función renal normal. Perfil hepático normal. LDH de 164 U/L. β -2-microglobulina de 4,47 mg/L. Cuantificación de inmunoglobulinas normal.

– Serologías: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB) negativas.

– Frotis de sangre periférica: linfocitosis a expensas de linfocitos de tamaño pequeño, cromatina densa y citoplasma escaso con vellosidades (Figuras 1 y 2).

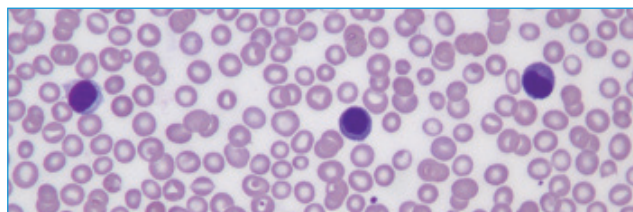


Figura 1. Frotis de sangre periférica. Linfocitos vellosos en sangre periférica. May-Grünwald-Giemsa.

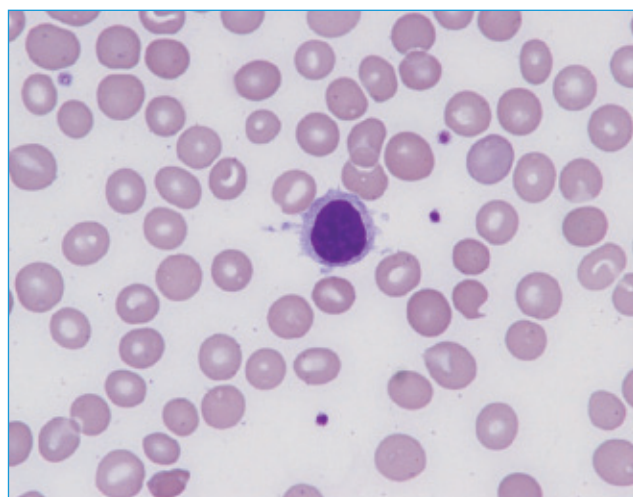


Figura 2. Frotis de sangre periférica. Linfocito con escaso citoplasma y vellosidades. May-Grünwald-Giemsa.

- **Inmunofenotipo de sangre periférica.** Linfocitos: 40% de los leucocitos totales, 20,9% clonales. CD19+, CD20+, CD22+, FMC7+, CD21-, CD23-, CD24-, CD25-, CD5-, CD10-, CD43-, CD123-.

➤ Juicio clínico inicial

Linfocitosis B monoclonal de fenotipo no leucemia linfocítica crónica (LLC).

➤ Evolución

A los 9 meses de seguimiento la paciente comienza a presentar dolor en el hipocondrio izquierdo, realizándose una tomografía computarizada (TC) abdominal en la que se objetiva esplenomegalia de 25 cm e infarto esplénico.

Se procede a realizar una punción de médula ósea y esplenectomía.

➤ Pruebas de imagen

- TC abdominal (Figura 3).

➤ Pruebas complementarias hematológicas e histológicas

- Mielograma. Serie linfóide: 31%. Médula ósea hiperplásica y pleomórfica, con zonas parcheadas de infiltración que llegan al 60%. Hay linfocitos más pequeños de cromatina laxa alternándose con otros mayores de aspecto monocitoide. Compatible con linfoma no Hodgkin (LNH) marginal esplénico (Figuras 4 a 6).

- Inmunofenotipo de médula ósea: respecto a la celularidad total, se detecta un 10,1% de linfocitos clonales B de pequeño tamaño que son CD20+, CD19+, CD103+, CD11c+. CD25-, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, CD24-. CD123+/-, FMC7-/+ , CD200-/+ (Figuras 7 y 8).

- Citogenética de médula ósea: cariotipo normal. No delección de p53.

- Pieza de esplenectomía (Figura 9):

– H-E: se observa una infiltración difusa a nivel de la pulpa roja, tanto sinusoides como cordones, por una celularidad linfóide neoplásica de tamaño pequeño-mediano, con núcleos redondeados con cromatina densa, sin nucleolo evidente y citoplasmas patentes.

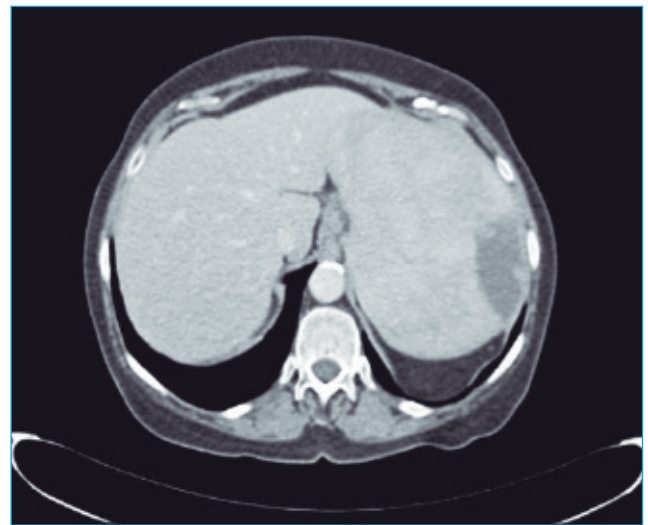


Figura 3. Tomografía computarizada abdominal. Se observa esplenomegalia de 24 cm en su eje longitudinal, de densidad heterogénea. En el polo superior presenta áreas de menor densidad y de morfología triangular, sugestivas de infartos esplénicos.

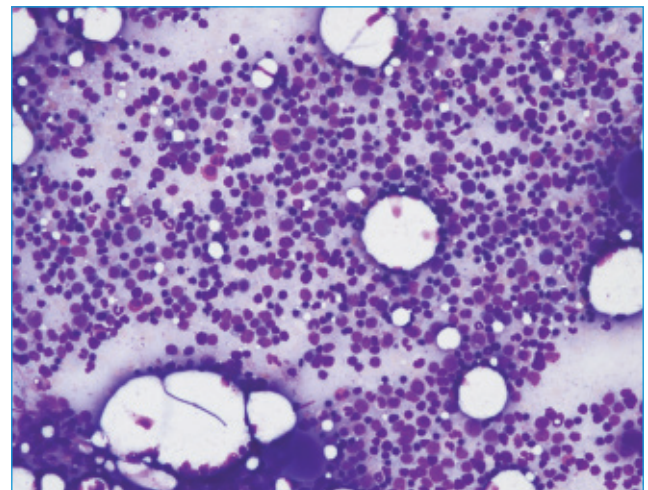


Figura 4. Aspirado de médula ósea. Se observa una médula hiperplásica con un infiltrado pleomórfico por linfocitos de pequeño tamaño. May-Grünwald-Giemsa.

Se entremezclan de forma ocasional y salpicada con células de mayor tamaño y hábito centroblástico (Figuras 10 a 12).

- Inmunohistoquímica: CD20, CD79a y ciclina D3 positivos. Anexina 1, IgD, CD5, ciclina D1, CD23 y CD123 negativos (Figuras 13 a 15).

➤ Diagnóstico

Linfoma de células B pequeñas difuso de la pulpa roja esplénica.

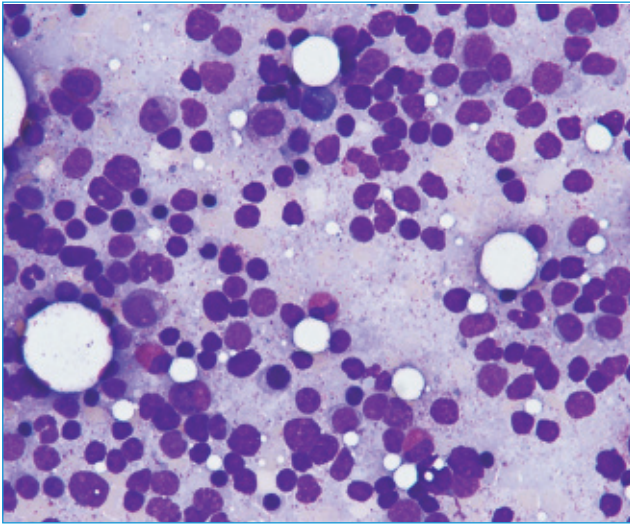


Figura 5. Aspirado de médula ósea. Se observa un infiltrado parcheado por linfocitos de pequeño tamaño y cromatina laxa, con zonas que llegan hasta el 60% de infiltración. May-Grünwald-Giemsa.

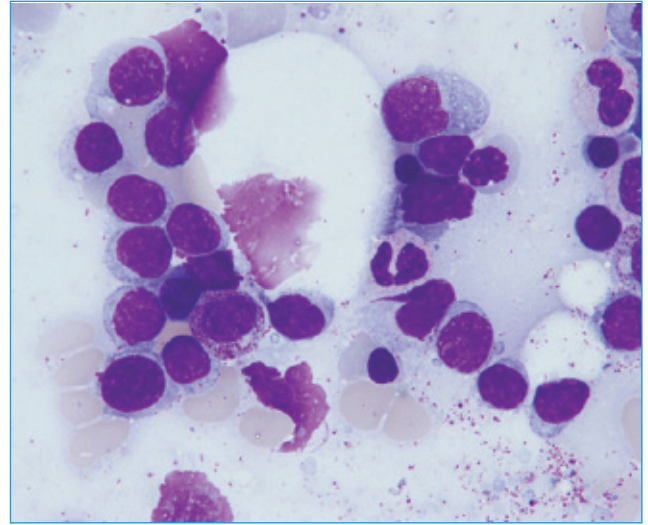


Figura 6. Aspirado de médula ósea. Se observan algunos linfocitos más pequeños y con la cromatina laxa, y otros de mayor tamaño y aspecto monocitoide. May-Grünwald-Giemsa.

› Evolución

Tras la esplenectomía no ha precisado más tratamiento y se ha mantenido asintomática. Analítica con linfocitos en torno a $3-5 \times 10^9/L$ y frotis de sangre periférica con linfocitos vellosos.

› Discusión

El linfoma de células B pequeñas difuso de la pulpa roja esplénica es una entidad provisional de la World Health Organization (WHO) que se introdujo por primera vez en la clasificación de 2008⁽¹⁾. Se trata de una entidad infrecuente, que constituye menos del 1% de los LNH. La edad media de presentación se encuentra entre los 65 y los 77 años, siendo más frecuente en hombres con una ratio entre 1,64 y 2,4^(2,3). La forma de presentación más frecuente es la esplenomegalia masiva asociada a linfocitosis, siendo infrecuente la presencia de síntomas B al diagnóstico. El pronóstico es

favorable, con una supervivencia global a los 5 años en torno al 93%^(2,3).

Los hallazgos más característicos de esta entidad consisten en la infiltración difusa de la pulpa roja esplénica, tanto de sinusoides como de cordones, por linfocitos monomorfos de pequeño-mediano tamaño, núcleo redondo, cromatina condensada y citoplasma basófilo. También pueden encontrarse ocasionalmente linfocitos de aspecto blástico y nucleolo prominente. La pulpa blanca se encuentra preservada. Característicamente, la médula ósea se encuentra infiltrada

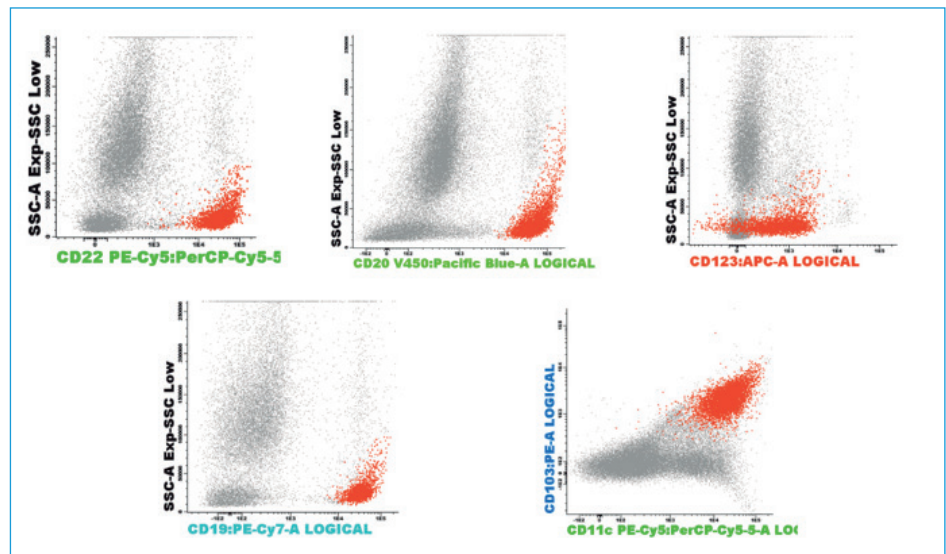


Figura 7. Citometría de flujo de médula ósea. Se detecta un 10,1% de linfocitos clonales B de pequeño tamaño, representados en naranja. CD20+, CD19+, CD22+, CD11c+, CD123+/-.

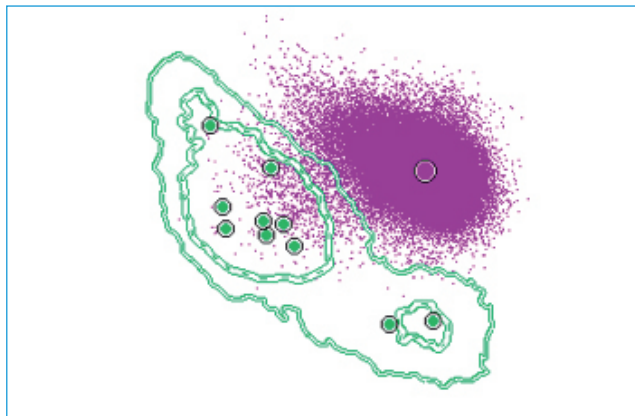


Figura 8. Comparación de nuestro caso (color morado) con los casos de linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM) en la base de datos linfoide.

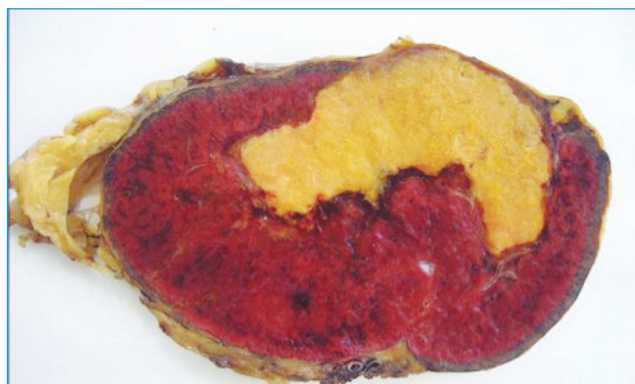


Figura 9. Pieza de esplenectomía. Bazo de 25,5 cm en su eje longitudinal y 1.840 g de peso. Bazo de aspecto congestivo con extenso infarto subcapsular.

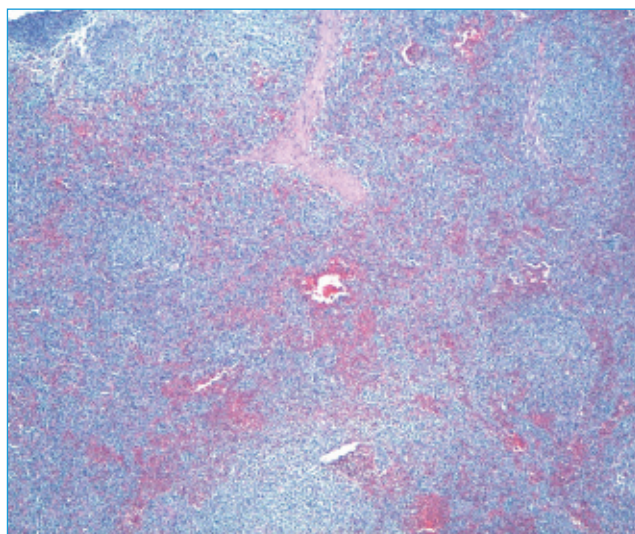


Figura 10. Histología del bazo. Se observa la pérdida de la arquitectura normal del parénquima esplénico por un infiltrado difuso a nivel de la pulpa roja. Hematoxilina-eosina.

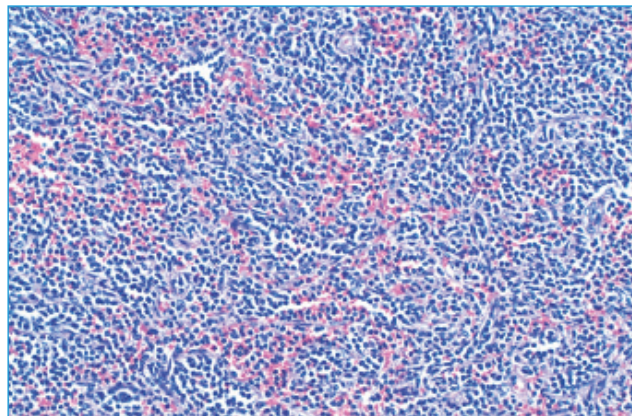


Figura 11. Histología del bazo. Infiltración por celularidad linfoide neoplásica a nivel de la pulpa roja, tanto de sinusoides como de cordones. Hematoxilina-eosina.

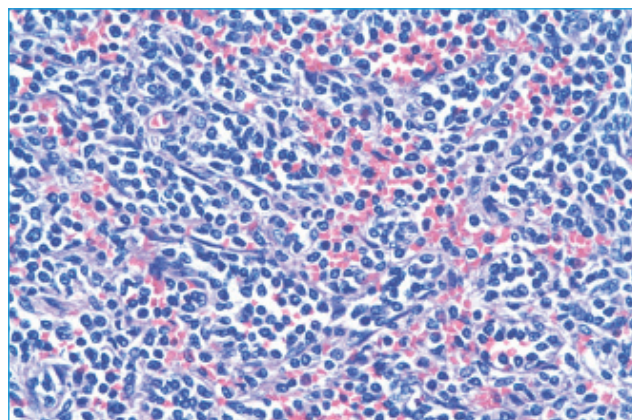


Figura 12. Histología del bazo. Los linfocitos son de tamaño pequeño-mediano, con núcleos redondeados con cromatina densa, sin nucleolo evidente, y citoplasmas patentes. Se entremezclan de forma ocasional y salpicada con células de mayor tamaño y hábito centroblastico. Hematoxilina-eosina.

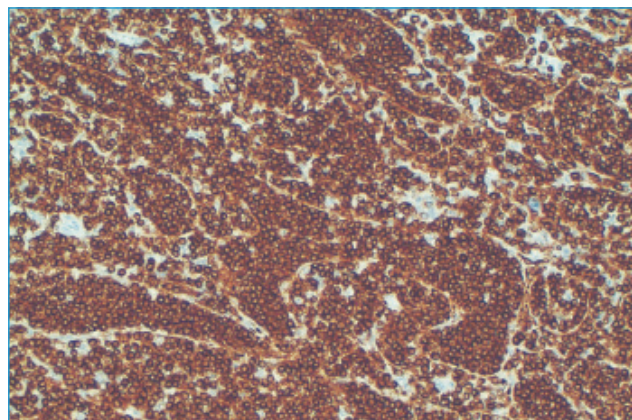


Figura 13. Histología del bazo. Inmunohistoquímica CD79a positivo. Se observa infiltración de sinusoides por linfocitos CD79a positivos.

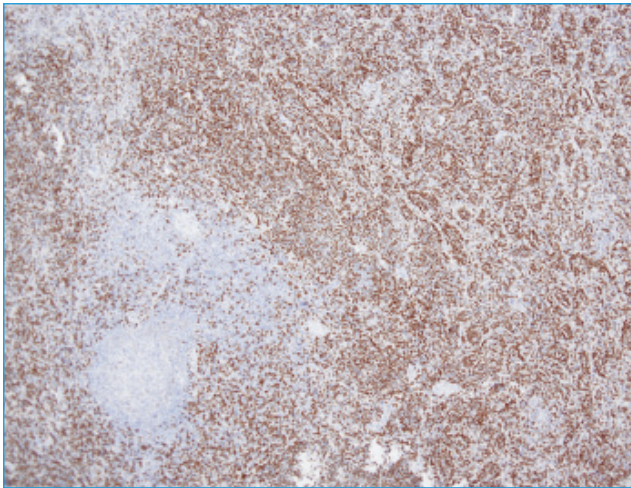


Figura 14. Histología del bazo. Inmunohistoquímica ciclina D3 positiva.

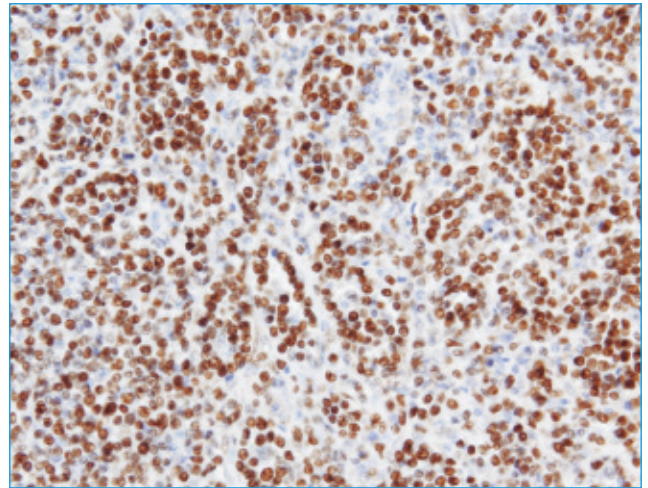


Figura 15. Histología del bazo. Inmunohistoquímica ciclina D3 positiva.

a nivel intrasinusoidal⁽¹⁻³⁾. Por citometría de flujo, los linfocitos expresan CD20 y CD22, CD11c y, en raras ocasiones, pueden expresar CD103 de forma débil. CD25 y CD123 son negativos⁽³⁾.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con el linfoma de la zona marginal esplénica (SMZL), la tricoleucemia (HCL) y la tricoleucemia variante (HCL-V)⁽⁴⁾. (Tabla 1).

Se trata de una entidad infradiagnosticada, ya que muchos de los casos en los que no se realiza esplenectomía son catalogados como SMZL o linfocitosis B monoclonal^(5,6).

La ausencia de un marcador molecular específico dificulta aún más el diagnóstico. Se encuentra en estudio el papel de la sobreexpresión de la ci-

Tabla 1.

	SDRPL	SMZL	HCL	HCL-V
Epidemiología	V > M; 65 años	M > V; 60 años	V > M; 50 años	V > M; 70 años
Clínica Esplenomegalia Linfocitosis Síntomas B	Sí Moderada Infrecuentes	Sí Moderada Infrecuentes	Sí Pancitopenia Infrecuentes	Sí Elevada Infrecuentes
Citología Citoplasma Vellosidades Cromatina Nucleolo	– Homogénea – Abundante, basófilo – Largas, polares, base ancha – En grumos – Pequeño	– Heterogénea – Escaso – Cortas – Condensada – Pequeño	– Homogénea – Abundante, pálido – Largas, circunferenciales – Granular – Prominente	– Homogénea – Abundante, basófilo – Finas, pobremente definidas – Condensada – Prominente
Histología Médula ósea Bazo	– Intrasinusoidal (a veces también nodular o intersticial) – Infiltración difusa monomorfa de la pulpa roja. Respeto la pulpa blanca	– Intrasinusoidal y nodular – Expansión de la zona marginal con patrón bifásico	– Fibrosis reticulínica intersticial difusa – Infiltración difusa de la pulpa roja. Atrofia de pulpa blanca "Blood lakes"	– Intersticial o intrasinusoidal – Infiltración difusa monomorfa de pulpa roja. Foliculos de pulpa blanca ausentes
Inmunofenotipo	CD20+++, CD22+++, CD11c++, CD103+/-, CD123-, CD25-, CD27-Anx1-	CD20+++, CD22+/-, CD11c+, CD103-, CD123- CD25+/- CD27++ Anx1-	CD20+++, CD22+++, CD11c+++, CD103+++, CD123+++, CD25+++, CD27- Anx 1+	CD20+++, CD22+++, CD11c++, CD103+, CD123 (infrec) CD25- CD27- Anx1-
Genética Alt. cromosómicas IGHV mutado (%)	+3, del 7q 79%	+3, +18, del 7q 57%	del 17p, +12, ciclina D1 84%	del 17p, +12 83%

» Bibliografía

clina D3 en este tipo de linfoma, ya que parece un marcador muy prometedor para el diagnóstico de esta entidad. No obstante, todavía se desconoce el mecanismo molecular a través del cual se produce su sobreexpresión. Se ha postulado que pudiera deberse a mutaciones en el dominio CCND3 PEST, pero se han encontrado casos *wild type* que igualmente sobreexpresan la ciclina D3, siendo la principal hipótesis que se trate de una vía de activación Wnt/ β -catenina⁽⁷⁾.

» Para recordar

- Entidad única con características morfológicas e inmunofenotípicas propias.
- Prevalencia real desconocida por infradiagnóstico y casos catalogados de forma errónea como linfocitosis B monoclonal, SMZL, HCL o HCL-V.
- La sobreexpresión de la ciclina D3 facilita el diagnóstico de esta entidad.
- Es necesario profundizar en el conocimiento a nivel molecular de esta entidad para comprender el proceso de oncogénesis y facilitar su diagnóstico.

1. Piris MA, Foucar K, Mollejo M, Matutes E, Campo E, Falini B, Swerdlow SH. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. En: Swerdlow SH (ed.). Who Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 229-31.
2. Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, Rodríguez-Pinilla SM, Cigudosa JC, Algara P, et al. Splenic Diffuse Red Pulp Small B-Cell Lymphoma: Revision Of A Series Of Cases Reveals Characteristic Clinico-Pathological Features. Haematol Meet Rep. 2010;95(7):1122-9.
3. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Bauchu EC, Morel D, Gazzo S, Ffrench M, et al. Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity? Blood. 2008;111:2253-60.
4. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Salles G, Coiffier B, Felman P, Berger F. Splenic Diffuse Red Pulp Small B Cell Lymphoma: Toward the Emergence of a New Lymphoma Entity. Discov Med. 2012;13(71):253-65.
5. Ponzoni M, Kanellis G, Poulou E, Baliakas P, Scarfo L, Doglioni C, et al. Bone marrow histopathology in the diagnostic evaluation of splenic marginal-zone and splenic diffuse red pulp small Bcell lymphoma: a reliable substitute for spleen histopathology? Am J Surg Pathol. 2012;36:1609-18.
6. Traverse-Glehen A, Verney A, Gazzo S, Jallades L, Chabane K, Hayette S, et al. Splenic diffuse red pulp lymphoma has a distinct pattern of somatic mutations amongst B-cell malignancies. Leuk Lymphoma. 2017;58(3):666-75.
7. Curiel-Olmo S, Mondéjar R, Almaraz C, Mollejo M, Cereceda L, Marès R, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma displays increased expression of cyclin D3 and recurrent CCND3 mutations. Blood. 2017;129(8):1042-5.