

Agradecimientos

Al centro de diagnóstico biomédico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínic de Barcelona, por su inestimable colaboración en el diagnóstico final de este caso.

Bibliografía

1. Beltrán B, Castillo J, Salas R, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 11.
2. Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with plasmablastic differentiation represents a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 736-47.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. *Blood* 2011; 117 (19): 5019-32.
4. Onciu M, Behm F, Downyg J, et al. ALK-positive plasmablastic B-cell lymphoma with expression of the NPM-ALK fusion transcript of 2 cases. *Blood* 2003; 102: 2642-4.
5. Montes-Moreno S, González-Medina AR, Rodríguez-Pinilla SM, et al. Aggressive large B-cell lymphoma with plasma cell differentiation: immunohistochemical characterization of plasmablastic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with partial plasmablastic phenotype. *Haematologica* 2010; 95: 1342-49.
6. Greipp P, Leong T, Bennett J, et al. Plasmablastic morphology. An independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Myeloma trial E9486 report by the ECOG myeloma laboratory group. *Blood* 1998; 91: 2501-7.
7. Vega F, Chung-Che Ch, Medeiros L, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005; 18: 806-15.

CASO 3

APARICIÓN DE ADENOPATÍAS Y LINFOCITOSIS EN UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE A LOS 60 DÍAS DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

A. MARTÍNEZ-TRILLOS, A. CARVAJAL, M. AYMERICH, N. VILLAMOR, D. COLOMER, A. MARTÍNEZ, M. ROZMAN
Unidad de Hematopatología. Hospital Clínic. Barcelona

Motivo de consulta: Síndrome constitucional de una semana de evolución y aparición de pequeñas adenopatías periféricas.

Historia clínica: Varón de 34 años de edad sin antecedentes médicos relevantes.

En marzo de 2006 consultó por dolor lumbar, objetivándose fractura patológica en vértebra L1, banda monoclonal sérica IgG kappa y 16% de células plasmáticas en el aspirado medular. Se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple en estadio III A. Se realizó tratamiento con VBCMP/VBAD 3 x 3, VBAD x 1 y radioterapia local (40 Gy) sobre L1, alcanzando una respuesta parcial y posteriormente se consolidó con un trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos de sangre periférica acondicionado con melfalán (200). El paciente alcanzó una respuesta completa.

En marzo de 2010 se objetivó una recaída extramedular por la aparición de un plasmocitoma acromioclavicular derecho. Se administró tratamiento de rescate con bortezomib y dexametasona por 6 ciclos, alcanzando una respuesta parcial (reducción de la lesión acromioclavicular).

En octubre de 2010 se procedió a un trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica de donante no emparentado, con identidad HLA 10/10. Como acondicionamiento se administró fludarabina/melfalán y globulina antitimocítica (ATG), y la cantidad de células infundidas por kilogramo de peso fue de $8,79 \times 10^6$. Se realizó profilaxis para la enfermedad del injerto contra el huésped con ciclosporina A y ácido micofenólico. El paciente presentó un implante adecuado, con recuperación hemoperiférica a los 15 días del procedimiento.

A los 60 días del trasplante, consulta por aparición de sudoración nocturna y aparición de pequeñas adenopatías periféricas.

Exploración física: Al examen físico destacaba la aparición de adenopatías periféricas de pequeño tamaño (diámetro aproximado de 2 cm) en todos los territorios ganglionares y esplenomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal.

Exploraciones complementarias:

- **Hemograma:** hemoglobina: 9,5 g/L; hematocrito: 27 L/L; VCM: 96 fL; plaquetas: 34×10^9 /L; leucocitos: $4,5 \times 10^9$ /L (neutrófilos 60%, no segmentados 0%, eosinófilos 0%, linfocitos 28%, monocitos 12%). Un 10% de los linfocitos en sangre periférica presentaban un núcleo excéntrico irregular con cromatina poco condensada (Figura 1).

- **Bioquímica:** creatinina: 1,6 mg/dL (0,20-1,30); bilirrubina total: 3,6 mg/dL (0,2-1,2); ASAT: 140 UI/L (5-40); ALAT: 121 UI/L (5-40); GGT: 606 UI/L (5-40); fosfatasa alcalina: 575 UI/L (80-240); LDH: 1.381 UI/L (250-450).

- **Mielograma:** El aspirado de médula ósea fue normocelular, con presencia de las tres series hematopoyéticas. Se objetivó un 10% de linfocitos atípicos de tamaño pequeño o mediano, con núcleo excéntrico, en algunos de ellos con cromatina poco condensada.

Los más pequeños presentaban diferenciación plasmocelular (Figura 2).

- **Inmunofenotipo:** En las muestras de sangre periférica y de médula ósea se observó una población celular de tamaño y complejidad elevadas que mostraba expresión débil de CD19, expresión heterogénea de CD20, era positiva para CD23, CD43 y CD38 muy intenso, negativa para CD5, CD10, CD138 y presentaba restricción de cadena ligera kappa de intensidad débil (Figura 3).

- **Biología molecular:** El análisis de la región FRIII del gen de las inmunoglobulinas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) demostró una imagen compatible con un patrón monoclonal.

- **Otras:**

- **Biopsia ganglionar:** en las secciones histológicas se observó un tejido fibroadiposo infiltrado por una lesión neoplásica maligna compuesta por una proliferación de células linfoides atípicas de gran tamaño con diferenciación plasmocelular. Algunas de estas células eran binucleadas y mostraban un marcado pleomorfismo. El índice mitótico era alto y se observaban numerosos cuerpos apoptóticos. Las células neoplásicas expresaban marcadores de línea B (CD20 en un 30% de ellas y CD79a) con sobreexpresión intensa de bcl-2. La proteína latente de membrana LMP1, el antígeno nuclear de latencia EBNA1 y la hibridación *in situ* para el virus de Epstein-Barr (EBER) resultaron positivos en las células tumorales. Se observó restricción para la cadena ligera kappa. Más del 90% de las células tumorales expresaban el factor de transcripción asociado a diferenciación plasmocelular IRF4. El índice de proliferación tumoral valorado mediante la expresión del antígeno Ki67 fue del 100%. Bcl-6, CD10, CD3, CD5 y el antígeno LANA-1 del HHV8 fueron negativas en las células tumorales (Figura 4).

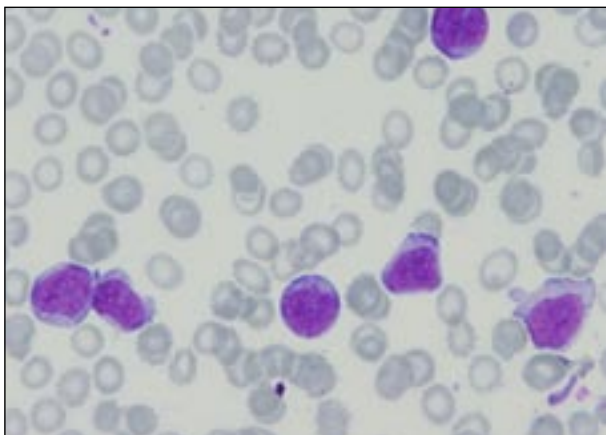


Figura 1. Frotis de sangre periférica. Los linfocitos de sangre periférica presentaban un núcleo excéntrico con cromatina poco condensada y citoplasma basófilo.

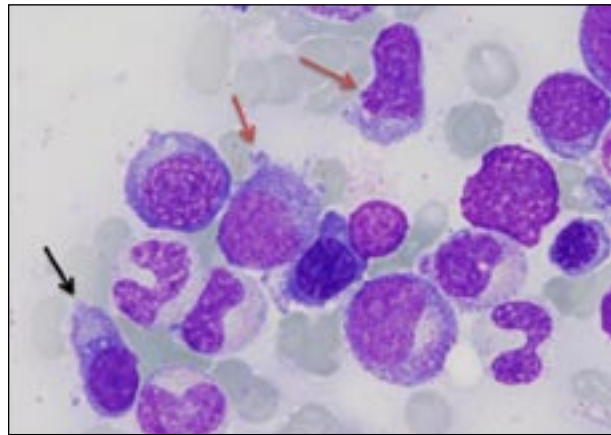


Figura 2. Aspirado de médula ósea, May Grunwald Giemsa. Se observan dos células linfoides atípicas grandes, de cromatina poco condensada (flechas rojas) y una célula linfoplasmocítica (flecha negra).

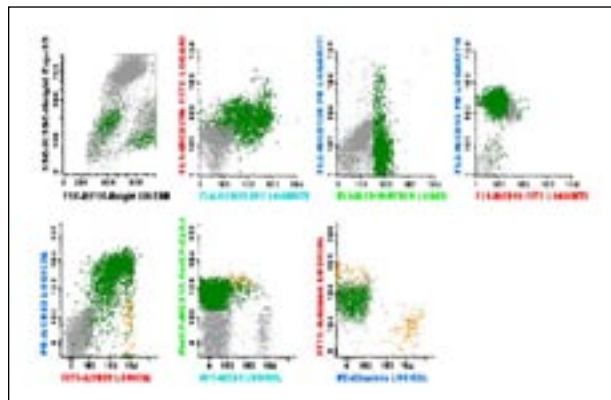


Figura 3. Inmunofenotipo de sangre periférica. Población B clonal CD19+, CD79b débil, expresión heterogénea de CD20, CD23+, CD5-, CD10-, CD43+, CD38-, CD138- y restricción de cadena ligera kappa de intensidad débil.

- Estudio de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) en ganglio linfático: No se observó la presencia del reordenamiento *IGH@/MYC*, *IGH@/BCL2* ni del gen *BCL6*.

- Cariotipo de ganglio linfático: 46,XY[20].

- Quimerismo hematopoyético: El análisis del quimerismo hematopoyético en sangre periférica mediante STR-PCR (AmpFISTR® Profiler Plus® de Applied Biosystems) mostró quimera completa. La celularidad neoplásica ganglionar mostraba el patrón del donante.

Diagnóstico: Síndrome linfoproliferativo post-trasplante, tipo linfoma difuso de células grandes asociado a infección por el virus de Epstein-Barr.

Discusión: Los síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLP-PT) comprenden un grupo de entidades que afectan a pacientes trasplantados tanto de órganos sólidos como de progenitores hematopoyéticos. El 90% de los SLP-PT en los receptores de órganos sólidos se genera a partir de células del receptor y

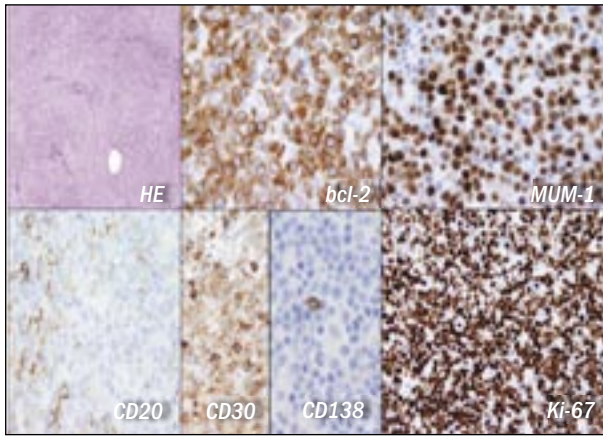


Figura 4. Histología ganglionar. Inmunohistoquímica con marcadores bcl-2 MUM-1 CD20, CD30, CD138 y Ki-67.

se caracteriza por afectar al órgano trasplantado. Por el contrario, los SLP-PT en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos se originan en células del donante y suelen cursar con afectación sistémica, con compromiso tanto nodal como extranodal.

La incidencia en los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos en general es inferior al 1%. Sin embargo, se ha descrito una mayor incidencia (hasta un 22%) en el grupo de pacientes que recibe un trasplante alogénico de donante no emparentado con profilaxis para la enfermedad del injerto contra el huésped con inmunoglobulina antitimocítica o depleción linfocítica.

Los SLP-PT asociados al virus de Epstein-Barr (VEB) comprenden desde proliferaciones celulares reactivas, policlonales, del tipo linfoplasmocítico, que semejan reacciones inflamatorias y remiten espontáneamente (mononucleosis infecciosa-like), hasta proliferaciones clonales de células linfoides que son indistinguibles tanto clínica como histológicamente de los linfomas no Hodgkinianos. Estas últimas pueden llegar desencadenar un rápido fallo multiorgánico y tener un curso fulminante, por lo que esta entidad es una de las complicaciones más devastadoras del periodo postrasplante.

El diagnóstico integral de los SLP-PT se basa en la histología ganglionar, el inmunofenotipo de la población tumoral, la demostración de clonalidad en la población celular neoplásica y la integración en la misma del genoma del VEB.

El potencial oncogénico del VEB se atribuye a la capacidad del virus para perpetuarse en el genoma celular, generando mecanismos para evadir el sistema inmune del receptor, y a su habilidad para activar mecanismos de crecimiento celular. Los pacientes sometidos a un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos son individuos inmunodeprimidos con una disminución cuantitativa y funcional de células T citotóxicas. Este defecto favorece la sobreexpresión de genes del VEB y el crecimiento in-

controlado de linfocitos B infectados por dicho virus (generando un patrón de latencia tipo III). Así, inicialmente se generan proliferaciones celulares policlonales, pero debido a aberraciones genéticas subsecuentes, algunas de estas poblaciones se vuelven clonales, independientes del VEB. Entre las aberraciones genéticas descritas destacan las que afectan a p53, c-MYC o BCL-6. Estos pacientes presentan un curso clínico más agresivo y no responden al tratamiento habitual (reducción de la inmunosupresión), lo que obliga a instaurar otras estrategias como la inmunoquimioterapia (rituximab) y terapias celulares como la infusión de linfocitos T citotóxicos del donante.

Para recordar

- Los SLP-PT de receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos se originan generalmente en células del donante y suelen presentarse en estadios avanzados con afectación nodal y/o extranodal.
- El diagnóstico de los SLPC-PT se establece en base a la histología ganglionar, con la ayuda de técnicas complementarias que permiten realizar el diagnóstico diferencial necesario para definir entidades concretas.
- La patogénesis de los SLP-PT se relaciona con los mecanismos del VEB para perpetuarse en el genoma celular, desencadenando una proliferación celular no controlada.

Bibliografía

1. Swerdlow S, Campo E, Lee-Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC; 2008. pp. 343-7.
2. Siok-Bian NG, Khoury JD. Epstein-Barr virus in lymphoproliferative processes. An update for the diagnostic pathologist. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 40-55.
3. Nourse JP, Jones K, Gandhi MK. Epstein-barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders: pathogenetic insights for targeted therapy. *Am J Transplant* 2011; 11 (5): 888-95.
4. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009; 11 (5): 383-92.
5. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43 (10): 757-70.
6. Swerdlow SH. T-cell and NK-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2007; 127 (6): 887-95.
7. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, Vogl DT, Arnoldi S, Kotloff R, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of post-transplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008; 8 (5): 1016-24.