

CASO 2

EDEMA EN MIEMBRO SUPERIOR IZQUIERDO Y ADENOPATÍAS

R. RODRÍGUEZ¹, M.^aJ. HURTADO¹, A. AVARIA¹, M. LÓPEZ¹, D. MARTÍNEZ¹, M.L. PÉREZ SIRVENT¹, A. SEMPERE¹, M.^aL. SENENT¹, F. GOMIS¹, I. JARQUE¹, L. CORDÓN¹, J. CERVERA¹, E. SUCH¹, C. ALBEROLA², M.Á. SANZ¹

¹ Unidad de Diagnóstico Hematológico. Servicio de Hematología; ² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari La Fe de Valencia

Antecedentes personales: Varón de 69 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, salvo la detección casual de una lesión neoplásica intraepitelial, de alto grado, en una biopsia prostática en el año 2009. No recibió quimioterapia ni radioterapia.

Enfermedad actual: Consulta por dolor y edema en miembro superior izquierdo, junto a dos masas homolaterales, una supraclavicular y otra axilar, crecientes en los últimos doce meses. Sin sintomatología adicional.

Exploración física: Miembro superior izquierdo: edema con fóvea a la presión. Palpación de dos masas grandes y mal delimitadas, de consistencia dura, adheridas a planos profundos, de localización axilar y supraclavicular izquierda. Resto de la exploración física normal.

Pruebas complementarias:

- **Bioquímica:** creatinina: 1,13 mg/dL (0,67-1,17); ácido úrico: 5,86 mg/dL (2,5-8,5); GOT: 74 U/L (0-37); GPT: 84 U/L (0-40); bilirrubina: 0,42 mg/dL (0,1-1,1); proteínas totales: 6,3 g/dL (6,6-8,7); albúmina: 2,98 g/dL (3,5-5); calcio: 9,61 mg/dL (8,5-10,5), LDH: 1.353 UI/L (230-460); proteína C reactiva: 9,8 mg/L (0-8); beta 2 microglobulina: 11,4 mg/L (1,09-2,53).

- **Hemograma:** hemoglobina: 112 g/L (13,3-18,1); VCM: 92,5 fL (85-101); reticulocitos: 2,5%; leucocitos: $5,5 \times 10^9/L$ (3,5-10,7) (neutrófilos 68%, linfocitos 22%, monocitos 9%, eosinófilos 1%); plaquetas: $302 \times 10^9/L$ (134-334); VSG: 100 mm/h.

- **Hemostasia:** normal.

- **Frotis de sangre periférica:** sin hallazgos destacables.

- **Proteinograma:** albúmina: 52,3%; alfa-1-globulina: 3,3%; alfa-2-globulina: 9,2%; beta-globulina: 27,7%; gamma-globulina: 7,5%.

- **Cuantificación de inmunoglobulinas:** IgA: 1.690 mg/dL; IgM: 26 mg/dL; IgG: 628 mg/dL.

- **Inmunofijación en suero:** banda monoclonal IgA kappa.

- **Inmunofijación en orina:** detección de proteína de Bence-Jones.

- **Microbiología:**

- Intradermorreacción de Mantoux negativa.

- Serología de VIH, VHB, VHC, VEB, CMV, *Brucella*, toxoplasma y *Bartonella*: negativa.

- **Tomografía axial computarizada (TC) cervicotorácica-abdominopélvica:** múltiples conglomerados adenopáticos de gran tamaño en hueco supraclavicular izquierdo, cadenas laterocervicales izquierdas, espacio infraclavicular, hueco axilar y pared torácica izquierda. Adenopatías retroperitoneales de menor tamaño. Lesiones líticas en D11, L4 y pala iliaca derecha.

- **Tomografía de emisión de positrones (PET)-TC:** grandes conglomerados ganglionares supraclaviculares y axilares izquierdos. Adenopatías supra- e infradiaphragmáticas. Focos hipermetabólicos musculares y cutáneos. Lesión ósea en D11.

- **Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la masa supraclavicular:** células de gran tamaño de núcleo redondeado, presencia de nucléolo, amplio citoplasma

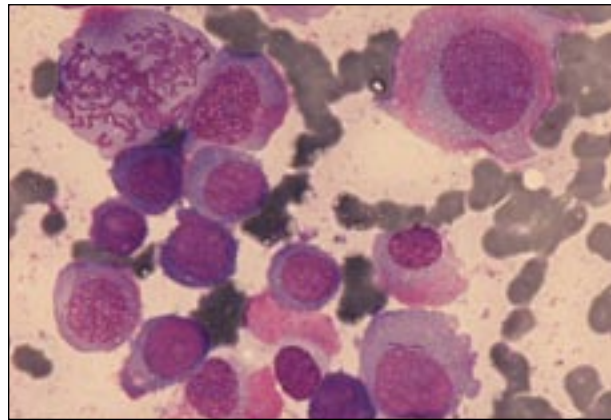


Figura 1. PAAF de adenopatía supraclavicular. May Grünwald-Giemsa.

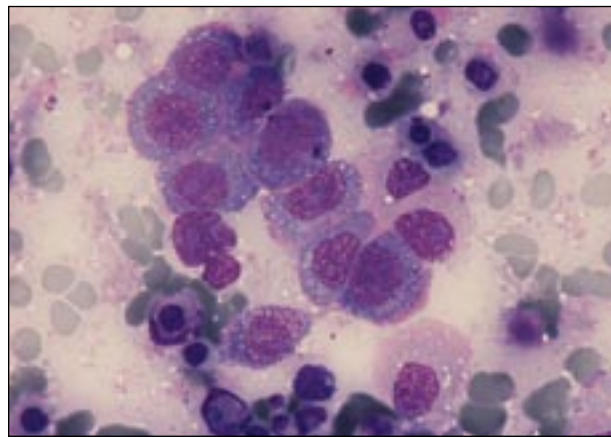


Figura 2. PAAF de adenopatía supraclavicular. May Grünwald-Giemsa.

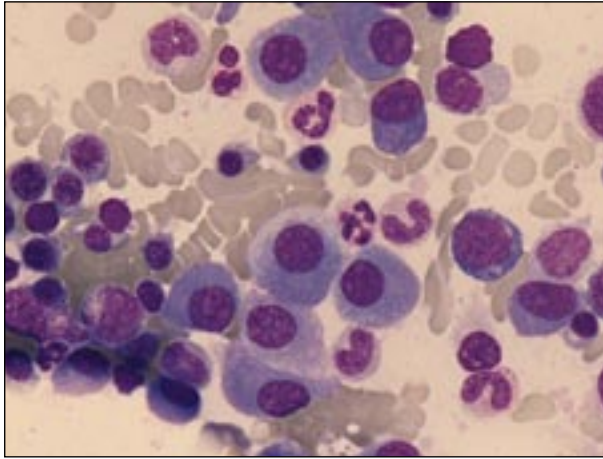


Figura 3. Aspirado de médula ósea. May Grünwald-Giemsa.

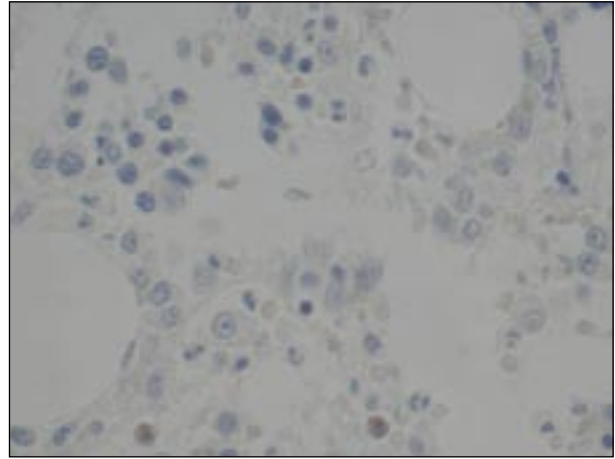


Figura 5. Inmunohistoquímica para ALK en médula ósea.

basófilo, en ocasiones vacuolado. Sugestivas de linfoma indiferenciado (Figuras 1 y 2).

- *Aspirado de médula ósea*: infiltración monomorfa por células plasmáticas de mediano y gran tamaño y presencia de nucléolo (Figura 3).

- Inmunofenotipo por citometría de flujo: positividad para CD38, CD138, CD56 y cadenas ligeras kappa citoplasmáticas, con falta de expresión de CD45, CD19 y CD20. Resto de antígenos T y B negativos.

- *Hibridación in situ fluorescente (FISH)*: traslocación IgH: negativa; LSI p53 (17p13.1): normal.

- *Biopsia de médula ósea*: tejido hematopoyético ampliamente reemplazado por una proliferación atípica plasmocelular. Abundantes mitosis (Figura 4).

- Inmunohistoquímica: las células tumorales expresan CD138, vs38c, CD56, EMA, CD79a y CD 20. Ausencia de CD30, ALK (Figura 5) y ciclina D1. Restricción de cadenas ligeras kappa. Positividad IgA con negatividad de las demás cadenas pesadas. Las célu-

las atípicas expresan de forma intensa los factores de transcripción asociados a diferenciación plasmocelular BLIMP-1 e IRF-4/MUM-1.

- Conclusión: médula ósea infiltrada por mieloma múltiple.

- *Biopsia ganglionar*: infiltración por células linfoides grandes, con núcleos de cromatina clara y citoplasma lateralizado con diferenciación plasmablástica. Patrón de crecimiento difuso.

- Inmunohistoquímica: ausencia de CD20, CD30, CD15, CD56, EBV-LMp 1, ciclina D1, bcl 2 y bcl 6, expresión débil de CD79a e intensa expresión de CD138 y EMA. Restricción de cadenas ligeras kappa y expresión granular citoplasmática de ALK (Figura 6). El índice de proliferación con Ki-67 es del 80-85%. Es alta la expresión de p53. Son negativos los marcadores T. FISH (gen MYC y gen IgH) negativa. La amplificación del genoma del VEB mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa es negativa. Tinción de Ziehl-Neelsen negativa.

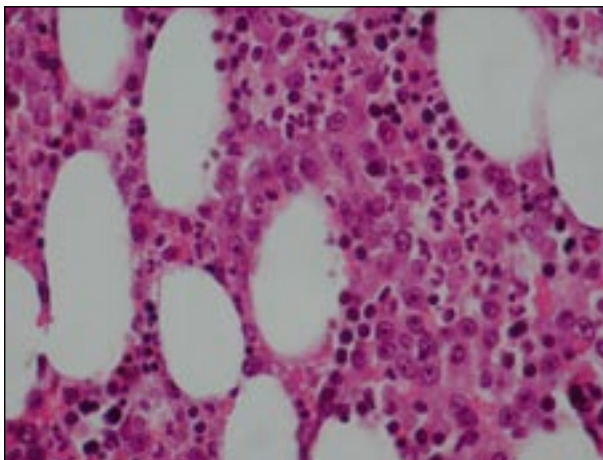


Figura 4. Biopsia de médula ósea. Ematoxilina-eosina.

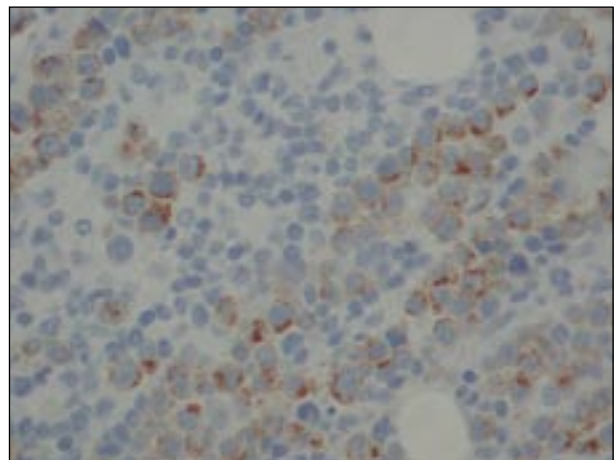


Figura 6. Inmunohistoquímica para ALK en ganglio supraclavicular.

– Conclusión: linfoma de células grandes B, ALK positivo con diferenciación plasmablástica.

Diagnóstico: Mieloma múltiple (International Classification of Diseases for Oncology –ICD-O– código 9732/3).

Linfoma de células grandes ALK positivo con diferenciación plasmablástica (ICD-O código 9737/3).

Evolución médica: Durante el primer mes del ingreso y a pesar de iniciar tratamiento con bortezomib, melfalán y prednisona, presentó un fracaso renal agudo que requirió hemodiálisis. Además, aparecieron nuevas adenopatías, por lo que se inició tratamiento de segunda línea según esquema CHOP-14, consiguiéndose reducción de las adenopatías y disminución del edema del miembro superior izquierdo. Sin embargo, dos meses más tarde reaparece el edema asociado a fiebre y sudación nocturna. Se inicia entonces tercera línea de tratamiento con esquema ESHAP, sin obtener respuesta (crecimiento de las adenopatías, infiltración de la musculatura adyacente y aparición de varias lesiones esplénicas). El paciente fallece una semana después por progresión de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial del linfoma de células grandes ALK positivo (LDCG-B ALK positivo): El LDCG-B ALK positivo, supone menos del 1% de todos los LDCG-B⁽¹⁻³⁾, se caracteriza por la presencia de células tumorales de apariencia inmunoblástica o plasmablástica, con núcleo redondeado, nucléolo único central y moderado citoplasma eosinofílico. Suele diagnosticarse en estadios avanzados, con un curso agresivo y pronóstico desfavorable. Es más frecuente en pacientes inmunocompetentes y tiene una localización preferentemente ganglionar. No se ha observado asociación con virus. Habitualmente muestra expresión de IgA con restricción de cadenas ligeras. En este linfoma, la translocación clásica del gen ALK t(2;5)(p23;q35), con su equivalente molecular nucleofosmina/ALK, se detecta en un 17%, la traslocación t(2;17)(p23;q23) (clatrina/ALK) se ha descrito en un 85% de los casos. El reordenamiento del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas aparece hasta en el 85% de los casos^(1,4). La tinción de la enzima ALK muestra una positividad granular en el citoplasma.

En nuestro caso lo diferenciamos del linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo porque este último se caracteriza por positividad para CD30, la ausencia de marcadores B y T y expresión de ALK restringida al núcleo.

Es más compleja su diferenciación con el linfoma plasmablástico, ya que ambas entidades se consideran variantes plasmablásticas del linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B)⁽⁵⁾, caracterizadas por ausencia de marcadores B (CD20, CD79a y PAX-5) y de bcl-6, detectables en un 80% de los LDCG-B clásicos. Esto, unido a que la expresión de CD56 es habitualmente intensa en ambos linfomas y rara en el resto de LDCG-B, hace

que algunos autores sugieran que se deberían reclasificar como neoplasias derivadas de células plasmáticas^(6,7).

El linfoma plasmablástico es poco frecuente y afecta a pacientes inmunodeprimidos, sobre todo VIH positivos; se asocia a positividad intracelular para el VEB. Suele presentarse como una masa en la cavidad oral o en otras mucosas. La afectación ganglionar es infrecuente y las células muestran expresión de CD30 y EMA. En ocasiones se ha observado asociado con el mieloma múltiple (MM). En nuestro caso, los factores epidemiológicos, la ausencia de CD30 y la expresión de ALK nos permitieron descartarlo como diagnóstico posible.

El MM variante plasmablástico es otra neoplasia hematológica que debe descartarse. Aunque la morfología y el inmunofenotipo pueden ser similares, no se observa expresión de la enzima ALK. La clínica, la presencia de lesiones líticas y componente monoclonal del MM ayudan al diagnóstico diferencial⁽⁷⁾.

Discusión: La presentación sincrónica de ambas neoplasias junto con la detección de un patrón inmunofenotípico similar sugiere que se trate de la misma entidad, con expresión de idéntica cadena pesada (IgA) y ligera (kappa). Sin embargo, la presencia en médula ósea de un infiltrado parcheado plasmocítico en diferentes estadios de diferenciación, así como la falta de expresión de la enzima ALK y la diferente expresión de CD56, CD79a, nos permite afirmar que se trata de dos neoplasias independientes. En nuestra revisión bibliográfica no hemos encontrado ningún caso de MM asociado a LDCG-B ALK positivo, aunque sí se han descrito algunos casos de infiltración medular linfomatoso.

En la mayoría de los casos publicados, el tratamiento quimioterápico ha consistido en esquemas combinados⁽¹⁾. Generalmente, los pacientes que recibieron CHOP necesitaron tratamientos más intensivos hasta en un 50% de los casos. En nuestro caso, se administró un esquema habitual para el tratamiento del MM y, posteriormente, tras la progresión, recibió una quimioterapia convencional para LDCG-B. Es difícil saber cuál sería el tratamiento más eficaz, dada la escasez de casos descritos, pero dados los malos resultados terapéuticos, son necesarios tratamientos alternativos al CHOP.

Para recordar

- El LDCG-B ALK positivo es un linfoma infrecuente. Se caracteriza por positividad citoplasmática granular para ALK asociada a translocación de dicho gen, siendo la t(2;17), o su contrapartida molecular clatrina/ALK, la más frecuente.
- El inmunofenotipo, a diferencia de otros LDCG-B, se caracteriza por la ausencia de expresión de marcadores B (CD20, CD79a y PAX-5).
- Se asocia a mal pronóstico y mala respuesta a esquemas quimioterápicos convencionales.

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.