

Linfoma pulmonar con afectación de médula ósea y expresión atípica en sangre periférica

Valentín Ortiz-Maldonado¹, Mónica López¹, Dolors Costa¹, Dolors Colomer¹, Neus Villamor¹, Marta Aymerich¹, María Rozman¹, Olga Balagué², Pablo Mozas³, Alfredo Rivas-Delgado³, Eva Giné³, Tycho Baumann³, Julio Delgado³, Armando López-Guillermo³

¹ Unidad de Hematopatología; ² Servicio de Anatomía Patológica; ³ Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Barcelona

› Motivo de consulta

Se trata de un varón de 76 años de edad, que consulta por cuadro progresivo de 2 años de evolución de astenia y pérdida de peso (6 kg en los últimos 5 meses), al que se añade en las últimas 24 horas deterioro del estado general, fiebre y disnea.

› Antecedentes patológicos

Exfumador y xenolista, con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgM kappa diagnosticada en 2011, hiperuricemia y síndrome de Sjögren de grado III diagnosticado en 2015. Bajo tratamiento con alopurinol, salbutamol, calcifediol y lágrimas artificiales.

› Exploración

Aspecto caquéctico, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2, auscultación pulmonar con presencia de soplo tubárico en base derecha. Sin presencia de adenopatías palpables o visceromegalias.

› Pruebas complementarias

- Hemograma: hemoglobina de 112 g/L (120-170), hematocrito del 33% (36-51), plaquetas de $270 \times 10^9/L$ (130-400), leucocitos de $11,33 \times 10^9/L$ (4,0-11,0), neutrófilos de $8,35 \times 10^9/L$ (2,5-7,0), linfocitos de $2,23 \times 10^9/L$ (0,9-4,5), monocitos de $0,64 \times 10^9/L$ (0,1-1,0).
- Bioquímica y proteinograma: proteína C reactiva de 1,20 mg/dL (< 1,00), creatinina de 0,96 mg/dL (0,3-

1,3), lactato deshidrogenasa de 540 U/L (240-480), sodio de 138 mEq/L (135-145), potasio de 4,3 mEq/L (3,5-5,5), beta 2 microglobulina de 5,2 mg/L (0,1-2,3), componente monoclonal de 21,24 g/L.

- Inmunofijación: IgM kappa en suero y orina monoclonal.

- Radiografía de tórax: infiltrado alveolar parcheado bilateral de predominio en lóbulo inferior derecho.

- Esputo y lavado broncoalveolar: sin hallazgos microbiológicos ni citológicos.

- Tomografía axial computarizada torácica: adenopatías mediastínicas de tamaño significativo (paratraqueal izquierda de 14 mm, subcarinales de 23 mm). Extensa lesión alveolar de aspecto tumoral en el lóbulo inferior derecho con broncograma aéreo, con nódulos alveolares bilaterales, sugestivo de carcinoma pulmonar multifocal. Además, se observó un patrón intersticial perilinfático sugestivo de linfangitis carcinomatosa y un engrosamiento pleural derecho irregular asociado a derrame pleural, no pudiéndose descartar metástasis pleurales (Figura 1).

- Biopsia de lesión pulmonar: proliferación linfoide atípica con patrón de crecimiento difuso constituida por linfocitos pequeños con núcleos hiper cromáticos y citoplasma moderado claro de aspecto monocitoide (Figura 2), con vasos sanguíneos de pequeño calibre con paredes hialinizadas. Inmunohistoquímicamente, la población linfoide es positiva para CD20 y CD79a con coexpresión intensa de BCL2 y restricción de cadenas ligeras kappa. Son negativos CD5, CD10, BCL6, CD23 y ciclina D1 (Figura 3). Con CD21 se observa focalmente trama de células dendríticas foliculares con un patrón de colonización. El índice de proliferación celular evaluado con Ki-67 es bajo. Existe abundante población acompañante de linfocitos T CD3 y CD5 positivos.

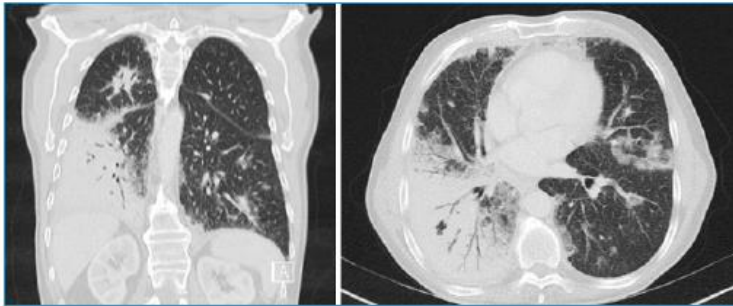


Figura 1. Tomografía axial computarizada de tórax: cortes coronal y transversal: extensa lesión alveolar de aspecto tumoral en el lóbulo inferior derecho con broncograma aéreo y nódulos alveolares bilaterales.

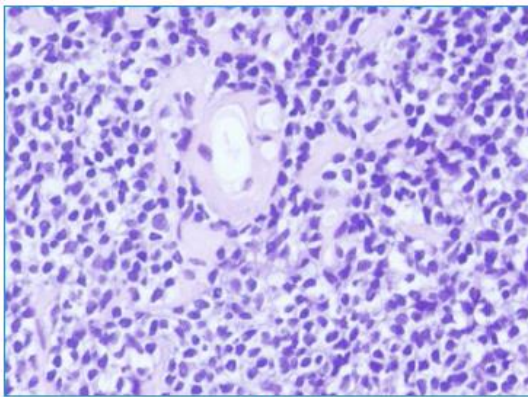


Figura 2. Biopsia de lesión pulmonar (HE): proliferación linfoide atípica con patrón de crecimiento difuso, constituida por linfocitos pequeños con núcleos hiper cromáticos y citoplasma moderado claro de aspecto monocitoide.

- Citomorfología de sangre periférica: presencia de un 4% de células plasmáticas (Figura 4) y un 45% de linfocitos, algunos de ellos anómalos, pequeños, de cromatina madura y citoplasma vacuolado (Figura 5).

- Inmunofenotipo de sangre periférica: la población de línea B representa el 4% de los leucocitos, observando 2 poblaciones maduras con restricción kappa, una con fenotipo de linfocito maduro (con expresión de antígenos pan-B y FSC/SSC normal) (32% de los linfocitos B) y el resto que muestra diferenciación plasmocelular (antígenos pan-B negativos, FSC/SSC más elevado, CD43+, CD10-, CD5-) (68% de los linfocitos B).

- Mielograma: aspirado medular normocelular, con presencia de las 3 series hematopoyéticas en proporción y de aspecto normales. Presencia de un 13% de linfocitos de tamaño pequeño o mediano, núcleo redondo con la cromatina madura y el citoplasma

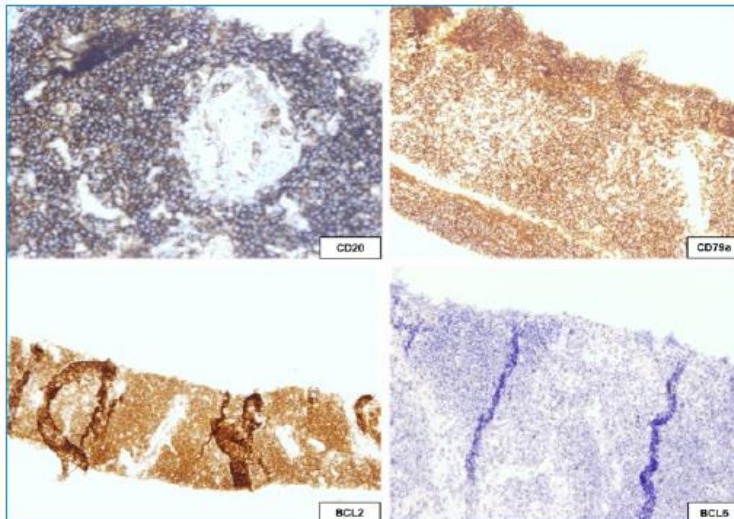


Figura 3. Inmunohistoquímica en biopsia de lesión pulmonar: CD20+, CD79a+, BCL2+ y BCL6-.

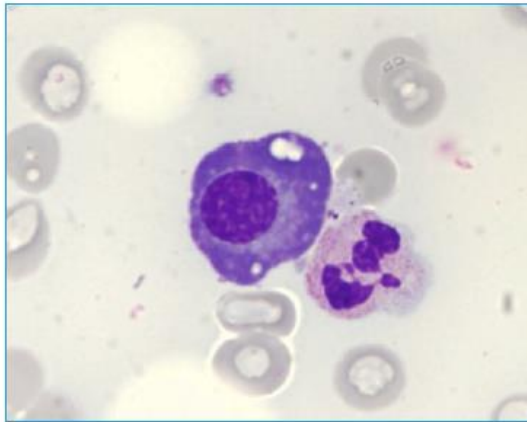


Figura 4. Citomorfología de sangre periférica (MGG): célula plasmática circulante.

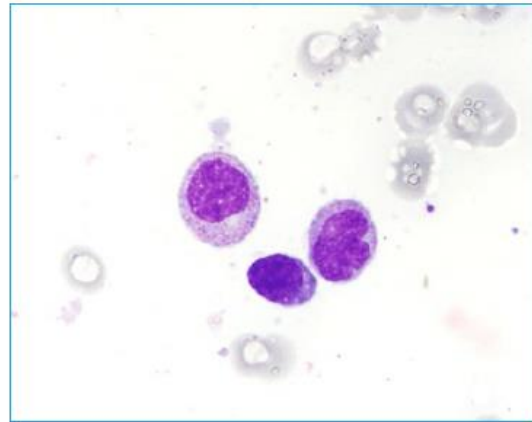


Figura 6. Citomorfología de aspirado de médula ósea: presencia de un 13% de linfocitos (MGG).

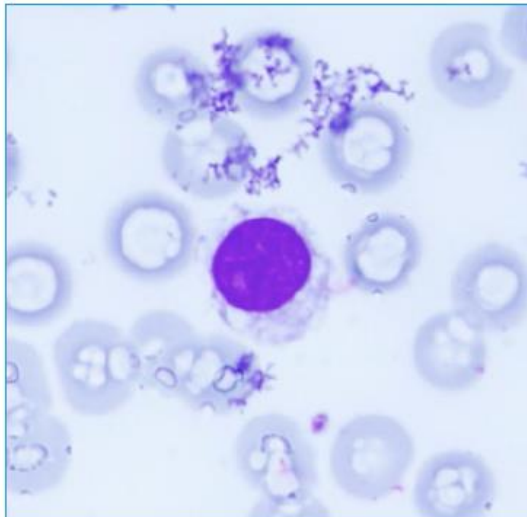


Figura 5. Citomorfología de sangre periférica (MGG): linfocito anómalo, de cromatina madura y citoplasma vacuolado.

poco abundante, basófilo (Figura 6) y un 4% de células plasmáticas.

- Inmunofenotipo de médula ósea: se identifica un 1,3% de células de línea B que están distribuidas en precursores (CD19+, CD38+++, CD10+, CD45 débil) (0,5%), linfocitos B maduros con restricción de cadena ligera kappa y fenotipo CD5-, CD10-, CD23-, CD200-, antígenos pan-B de expresión normal (0,7%) y elementos B con diferenciación plasmocelular (CD38+, CD138 heterogéneo, CD45 intenso, CD43++, CD200-

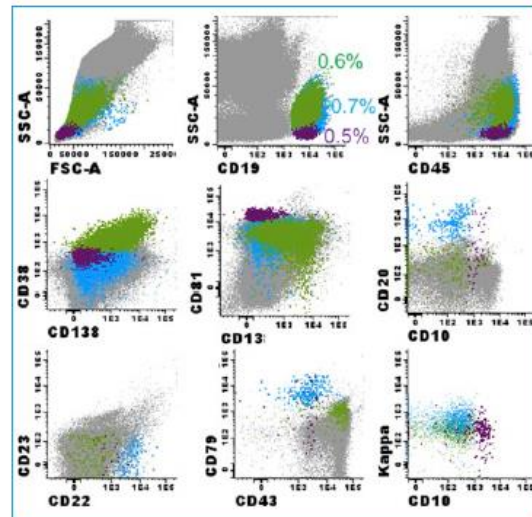


Figura 7. Citometría de flujo de médula ósea. Color violeta: población B precursora. Color celeste: población monoclonal de linfocitos B maduros con restricción de cadena ligera kappa. Color verde: población monotípica de células plasmáticas con restricción de cadena ligera kappa.

CD22-, CD10-, CD79b-, CD10-, CD5-, CD56-) con restricción de cadena ligera kappa (0,6%) (Figura 7).

- Biopsia de médula ósea: arquitectura medular alterada por la existencia de algunos agregados linfoides de localización centromedular rodeados de grasa (Figura 8). Relación celularidad-grasa normal. Trabéculas óseas normales. Ectasia sinusoidal. Pre-

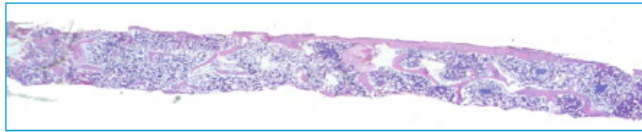


Figura 8. Biopsia de médula ósea. Agregados linfoides de localización centromedular (HE).

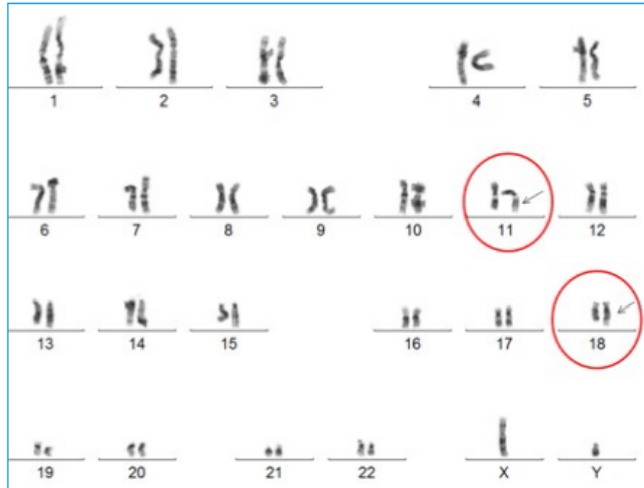


Figura 9. Cariotipo de sangre periférica y médula ósea: el estudio citogenético muestra la presencia de un cariotipo masculino, de 46 cromosomas, que presenta una translocación (11;18)(q21;q21).

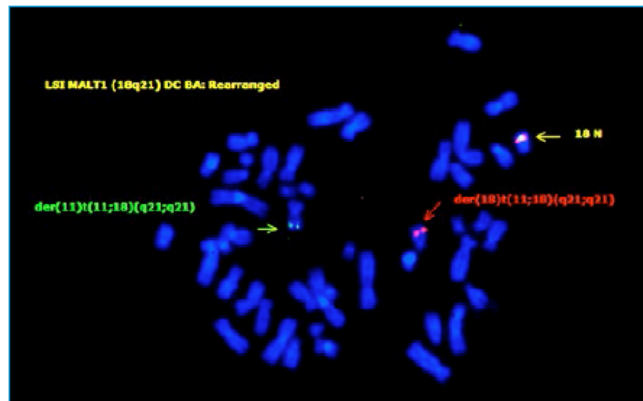


Figura 10. Estudio de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en metafase de médula ósea utilizando la sonda para el gen *MALT1* (18q21) DC BA. Se observa una copia normal del gen *MALT1* en amarillo localizada en un cromosoma 18 normal, una copia del gen *MALT1* reordenada que localiza una señal verde en un cromosoma 11 derivativo y una señal roja en un cromosoma 18 derivativo, sugiriendo la presencia de una translocación que implica los puntos de rotura 11q21 y 18q21.

sencia de las 3 series hematopoyéticas. Los agregados están constituidos por linfocitos de tamaño pequeño con el núcleo de contorno redondeado y la cromatina madura y condensada. Inmunohistoquímicamente, la población linfóide expresa antígenos de línea B (CD79a+ y CD20+) con coexpresión intensa de BCL-2. Las tinciones para CD5, CD10, BCL-6, ciclina D1, CD23 y CD21 son negativas.

- Citogenética: en el cariotipo tanto de médula ósea como de sangre periférica se observa la presencia de una translocación entre los cromosomas 11 y 18 con puntos de rotura en 11q21 y 18q21 (Figura 9). El estudio de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en metafase utilizando la sonda LSI *MALT1* (18q21) Dual Color Break Apart® confirma que el gen *MALT1* está reordenado con el cromosoma 11 como consecuencia de la translocación (11;18)(q21;q21) (Figura 10).

- Biología molecular: en el análisis de clonalidad de la región FR1 de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGHV*) tanto en el ADN obtenido de sangre periférica como de la biopsia pulmonar se detectó un único pico clonal coincidente (Figura 11). El estudio de la mutación L265P de *MYD88* fue negativo tanto en sangre periférica como en la biopsia de la lesión pulmonar.

➤ Diagnóstico

Linfoma de la zona marginal extranodal del tejido linfóide asociado a mucosa pulmonar (MALT)⁽¹⁾, estadio IV-A, con t(11;18)(q21;q21) *API2-MALT1*, infiltración de médula ósea y expresión leucémica.

➤ Evolución

Se inició tratamiento con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), del cual completó 8 ciclos (con vincristina matizada al 50% por toxicidad neurológica tras el segundo ciclo), alcanzando una respuesta parcial tanto

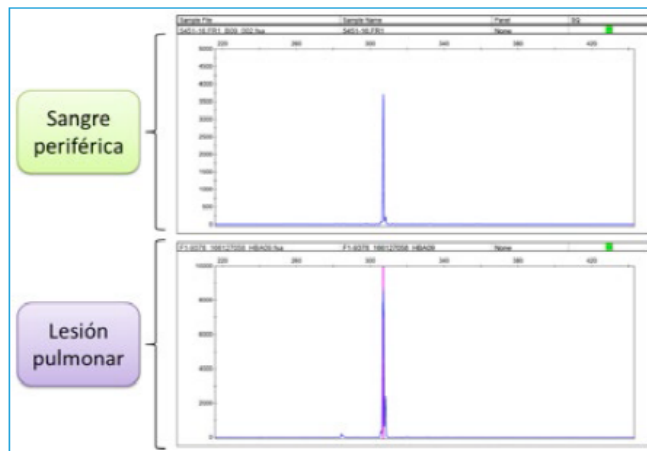


Figura 11. Clonalidad de la región FR1 de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV): el estudio de clonalidad en sangre periférica y en la lesión pulmonar evidenció un único pico clonal coincidente.

clínica como radiológica, que se correspondió con una respuesta parcial del componente monoclonal en suero (reducción de 21,24 g/L inicial a 6,86 g/L). Posteriormente, debido a la persistencia de la clínica respiratoria, se inició una segunda línea de tratamiento con rituximab-bendamustina, que actualmente se encuentra en curso.

➤ Discusión

El linfoma de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) es un linfoma no Hodgkin indolente de estirpe B, compuesto por una población citológicamente heterogénea de linfocitos B pequeños similares a los de la zona marginal del ganglio linfático y del bazo^(1,2). Dicha heterogeneidad morfológica incluye células similares a centrocitocitos, células monocitoides, linfocitos pequeños y células plasmocitoides⁽³⁾. Es un linfoma relativamente frecuente, ya que constituye el 7-8% de todos los linfomas de célula B. Las situaciones de estimulación antigénica crónica, tales como infecciones crónicas o enfermedades autoinmunes, cumplen un rol fundamental en la patogénesis de esta enfermedad⁽⁴⁾.

En el caso presentado predominan los síntomas respiratorios y constitucionales, de instauración lentamente progresiva. La localización primaria en el tracto respiratorio comprende el 14% de los linfomas MALT,

siendo solamente superada por la localización gastrointestinal (71%).

La mayoría de los pacientes presentan al diagnóstico un estadio clínico I-E (enfermedad extranodal limitada al sitio de origen). Sin embargo, dependiendo de las series, la infiltración de médula ósea al diagnóstico se sitúa entre el 5 y el 22%⁽⁵⁾, variando dicha prevalencia según la localización primaria del linfoma y la alteración citogenética subyacente⁽⁶⁾. La infiltración medular típicamente se presenta en forma de nódulos intertrabeculares (principalmente) y paratrabeculares⁽⁵⁾, y su presencia se encuentra estadísticamente relacionada con la existencia de un componente monoclonal sérico⁽⁵⁾.

En cuanto a la expresión leucémica del linfoma MALT, se trata de un evento infrecuente, presentándose en tan solo un 2% de todos los casos⁽⁵⁾, aunque esta prevalencia podría ser mayor en linfomas MALT que presentan la translocación t(11;18)(q21;q21)⁽⁷⁾. Asimismo, se ha observado una buena correlación entre la expresión periférica y la persistencia del tumor primario, sugiriendo relevancia clínica en su monitorización⁽⁷⁾.

Así como el componente monoclonal sérico, la leucemización del linfoma MALT se encuentra directamente relacionada con la infiltración de la médula ósea⁽⁵⁾, siendo esta necesaria para la expresión en sangre periférica⁽⁸⁾, por lo que si hay expresión en sangre periférica también habrá infiltración medular. Por otra parte, la presencia de un componente monoclonal se ha descrito en hasta el 36% de los pacientes con linfoma MALT; su presencia, a su vez, se correlaciona significativamente con la diferenciación plasmocítica a nivel morfológico⁽⁹⁾.

Existen múltiples alteraciones citogenéticas recurrentes en los linfomas MALT, cuyas distintas vías de señalización constitutivamente activadas confluyen ulteriormente en una misma vía de señalización que regula al gen *NF-κB*, activándolo desreguladamente, siendo este el mecanismo principal de proliferación celular antígeno-independiente⁽⁷⁾. Las alteraciones citogenéticas descritas son: t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(q14.1;q32), t(1;14)(p22;q32), +3 y +18⁽⁶⁾, siendo la t(11;18)(q21;q21) no solo la más frecuente, sino además una alteración restringida a linfomas MALT⁽¹⁰⁾.

En cuanto al tratamiento, debido a que el linfoma MALT suele ser una enfermedad indolente, que tiende a permanecer en estadio localizado durante largos periodos de tiempo, el abordaje terapéutico puede abarcar desde el seguimiento expectante, pasando por la antibioticoterapia dirigida, como en aquellos casos de localización gástrica relacionados con el *Helicobacter pylori*, la radioterapia, la resección quirúrgica, la monoterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20, agentes quimioterápicos como la ciclofosfamida, la cladribina o el clorambucilo, o con inhibidores del proteasoma (entre otros), pudiendo incluso indicarse la realización de poliquimioterapia. Actualmente, no existe consenso general para la definición de un tratamiento estándar, por lo que para definirlo sería necesaria la realización de ensayos clínicos.

► A recordar

- Los linfomas MALT son neoplasias indolentes de linfocitos B; probablemente, representan la transformación maligna de un proceso inflamatorio crónico infeccioso o autoinmune.
- La translocación t(11;18)(q21;q21) es la alteración citogenética más frecuente en este tipo de linfomas.
- La infiltración medular es relativamente poco frecuente (5-22%), siendo su leucemización un evento muy infrecuente (2%).
- No hay tratamiento estándar, por lo que hay necesidad de mayor inclusión en ensayos clínicos.

► Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.
2. Isaacson PG, Ming-Qing Du. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):644-53.
3. Ko HM, Geddie WR, Boerner SL, Rogalla P, da Cunha Santos G. Cytomorphological and clinicopathological spectrum of pulmonary marginal zone lymphoma: the utility of immunophenotyping, PCR and FISH studies. *Cytopathology*. 2014;25:250-8.
4. Thieblemont C, Berton F, Copie-Bergman C, Ferreri AJ, Ponzoni M. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin Cancer Biol*. 2014;24:33-42.
5. Boveri E, Arcaini L, Merli M, Passamonti F, Rizzi S, Vanelli L, et al. Bone marrow histology in marginal zone B-cell lymphomas: correlation with clinical parameters and flow cytometry in 120 patients. *Ann Oncol*. 2009;20:129-36.
6. Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Müllauer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia*. 2004;18(10):1722-6.
7. Schreuder MI, Hoeve MA, Groothuis L, Boot H, Boerrigter LH, de Jong D, et al. Monitoring gastric lymphoma in peripheral blood by quantitative IgH allele-specific oligonucleotide real-time PCR and API2-MALT1 PCR. *Br J Haematol*. 2005;131:619-23.
8. Mancuso P, Calleri A, Antoniotti P, Quarna J, Pruneri G, Bertolini F. If it is in the marrow, it is also in the blood? An analysis of 1,000 paired samples from patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer*. 2010;10:644.
9. Währer S, Streubel B, Bartsch R, Chott A, Raderer M. Monoclonal Immunoglobulin Production Is a Frequent Event in Patients with Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(21):7179-81.
10. Remstein ED, James CD, Kurtin PJ. Incidence and Subtype Specificity of API2-MALT1 Fusion Translocations in Extranodal, Nodal, and Splenic Marginal Zone Lymphomas. *Am J Pathol*. 2000;156(4):1183-8.