

MORFOLOGÍA DUAL DE CÉLULAS DE MIELOMA: INUSUAL PRESENTACIÓN DE UN CASO

MARIA VIRGINIA BÜRGESESSER¹, ANA LISA BASQUIERA², ANA DILLER¹¹Servicio de Patología, ²Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Privado de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen Una mujer de 41 años consultó por dolor facial. En una resonancia magnética nuclear se observó una masa en el ápex del peñasco derecho. La biopsia mostró una infiltración difusa por células grandes atípicas con morfología plasmablástica, positivas para CD138, BCL6, CD56 y p53, con expresión monoclonal de cadena liviana kappa y factor de proliferación del 80%, planteando el diagnóstico diferencial entre linfoma plasmablástico *versus* plasmocitoma plasmablástico. Un mapeo óseo evidenció múltiples lesiones osteolíticas en cráneo; el proteinograma reveló hipogamaglobulinemia y la inmunofijación en suero y orina fueron negativas. Se realizó biopsia de médula ósea donde se observó infiltración en un 30% del cilindro óseo por células plasmáticas maduras monoclonales para kappa, con expresión focal de p53 y negativas para CD56. Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico de mieloma múltiple. Este caso pone de manifiesto la existencia de un espectro morfológico de las neoplasias de células plasmáticas, mostrando una evolución clonal continua con una plasticidad adquirida para dediferenciarse, volverse inmaduras e infiltrar tejidos extramedulares, posiblemente debido a acumulación de alteraciones moleculares. Por lo tanto, se evidencia la dificultad del diagnóstico diferencial histopatológico entre linfoma plasmablástico y transformación plasmablástica de mieloma múltiple, debido a sus perfiles inmunohistoquímicos casi idénticos.

Palabras clave: neoplasia de células plasmáticas, marcador molecular, inmunohistoquímica, linfoma plasmablástico, mieloma múltiple

Abstract *Unusual presentation of plasma cell myeloma.* A 41 year-old woman consulted because of facial pain. A magnetic resonance imaging showed a mass in the right petrous apex. A biopsy revealed a diffuse proliferation of large atypical cells with plasmablastic appearance, positive for CD138, BCL6, CD56 and p53. The proliferation factor was 80%. Monoclonal kappa light chain expression was observed. Because the unusual clinicopathological features the patient was studied to rule out systemic plasma cell myeloma. Bone scan disclosed multiple cranium osteolytic lesions; proteinogram showed hypogammaglobulinemia and immunofixation in serum and urine were negative. Afterwards, bone marrow biopsy was performed and it presented a 30% infiltration of the bone cylinder by mature plasma cells. These were monoclonal for kappa light chain with focal expression of p53 and without expression of CD56. These findings suggested the diagnosis of multiple myeloma. This case proposes a morphological spectrum of plasma cell neoplasms, showing a continuous clonal evolution of tumor cells, with an acquired plasticity of dedifferentiate, become immature and infiltrate extramedullary tissues, a fact possibly determined by accumulation of multiple genetic alterations. These findings confirm the difficulty of the differential diagnosis from histopathology study between plasmablastic lymphoma and plasmablastic transformation of plasma cell myeloma because of the nearly identical immunohistochemical profiles.

Key words: plasma cell neoplasm, molecular marker, immunohistochemistry, plasmablastic lymphoma, plasma cell myeloma

Se presenta un caso de mieloma múltiple de presentación inusual a los fines de demostrar las dificultades del diagnóstico diferencial de esta entidad que, cuando exhibe características plasmablásticas, muestra un perfil inmunohistoquímico similar al del linfoma plasmablástico.

En la actualidad, se ha establecido que no siempre es posible distinguir ambas entidades en base a sus aspectos morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares cuando su presentación clínica es atípica o de reciente comienzo.

Presentamos el caso de una mujer de 41 años de edad, quien consulta por dolor facial, evidenciándose una masa en el ápex petroso derecho en una resonancia nuclear magnética, cuya biopsia muestra una proliferación de células plasmablásticas monoclonales, observándose luego infiltración de la médula ósea por células plasmáticas maduras con la misma monoclonalidad.

Recibido: 22-XI-2011

Aceptado: 3-IV-2012

Dirección Postal: Dra. María Virginia Bürgesser, Servicio de Patología, Hospital Privado de Córdoba, Naciones Unidas 346, Barrio Parque Vélez Sarsfield, 5016 Córdoba, Argentina
Fax: (54-351) 4688826 e-mail: virburgesser@gmail.com

Caso clínico

Mujer de 41 años, sin antecedentes patológicos previos, quien concurrió a la consulta por dolor en región mandibular derecha y acufenos en oído derecho. Se solicitó una resonancia nuclear magnética cerebral donde se evidenció una lesión de 4 cm que reforzaba con gadolinio, localizada en el ápex de peñasco derecho. Se realizó biopsia de calota craneana, cuya microscopía evidenció una proliferación difusa, con patrón en cielo estrellado, de células grandes de estirpe linfóide con múltiples figuras de mitosis y apoptosis (Fig. 1). Las células tumorales fueron positivas para CD138 (Fig. 2A), BCL6, CD56 y p53 (90%), con expresión focal de CD30 y negativas para CD20, CD3, BCL2, CD10, TdT, con un factor de proliferación del 80%. Se observó expresión monoclonal de la cadena liviana kappa (Fig. 2B). Dicha lesión se informó como infiltración difusa por plasmablastos monoclonales para kappa, sugiriendo el diagnóstico de linfoma plasmablastico aunque un compromiso por mieloma múltiple no podía ser descartado. La serología para HIV fue negativa. Una PCR para virus de Epstein Barr (VEB) resultó negativa. Dadas las características inusuales del caso (ausencia de compromiso mucoso, serología para HIV negativa y negatividad para VEB), la paciente fue estudiada en búsqueda de mieloma múltiple, solicitándose los siguientes estudios: mapeo óseo radiográfico con evidencias de múltiples lesiones osteolíticas en huesos del cráneo; proteinograma con hipogamaglobulinemia; inmunofijación en suero y orina con resultados negativos. Se realizó dosaje de cadenas livianas libres, observándose una relación kappa/lambda de 13.7 (VN: 0.26 a 1.65) confirmando la presencia de monoclonalidad. Cuatro semanas después, una biopsia de médula ósea mostró infiltración del 30% del cilindro óseo por células plasmáticas maduras monoclonales para kappa, con expresión focal de p53 y sin expresión de CD56.

Se diagnosticó mieloma múltiple a cadenas livianas kappa con plasmocitoma extramedular. La paciente comenzó terapia con bortezomib, talidomida y dexametasona, con mejoría de sus síntomas luego del primer ciclo de tratamiento. Al completar cuatro ciclos, la paciente recibió trasplante autólogo de médula ósea sin complicaciones. Sesenta días postrasplante, inició radioterapia dirigida hacia ápex del peñasco derecho. La evaluación realizada a los tres meses del trasplante mostró remisión completa y al año permanece sin evidencia de su enfermedad.

Discusión

Este caso plantea la dificultad diagnóstica entre linfoma plasmablastico (PL) y mieloma múltiple (MM) con extensión extramedular y diferenciación plasmablastica.

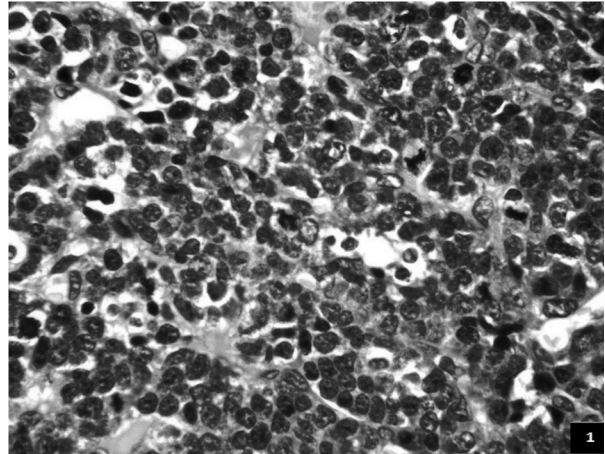


Fig. 1.- (H/E 40X) Biopsia de calota craneana: proliferación difusa de células grandes atípicas.

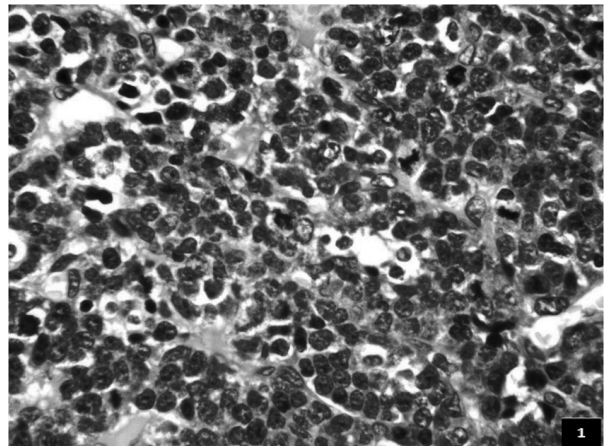


Fig. 2A.- (CD138 40X) Biopsia de calota craneana: expresión de CD138 por las células tumorales.

Fig. 2B.- (Kappa 40X) Biopsia de calota craneana: expresión monoclonal de cadena ligera kappa por las células tumorales.

El linfoma plasmablastico es una neoplasia de células B maduras, originalmente descrita en pacientes HIV+ con compromiso de mucosa oral. Corresponde a una proliferación de células grandes, tipo inmunoblásticas, con diferenciación plasmablastica. Las mismas son negativas para marcadores B, positivas para marcadores de células plasmáticas, con expresión monoclonal para cadenas livianas en un 50 a un 70%. Suele asociarse a infección por VEB en un 75 a 80%. En la actualidad, ha aumentado la publicación de casos en pacientes HIV negativos, con afectación extraoral¹⁻³.

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas, con compromiso multifocal. El espectro clínico es variable, con lesiones osteolíticas y pancitopenia, usualmente asociado a proteína M en suero y/u orina. En el

3% de los casos no se evidencia proteína M, aunque con los métodos actuales de detección de cadenas livianas libres en suero, este porcentaje es menor. El diagnóstico se realiza en base a la clínica, el estudio por imágenes, el laboratorio y la biopsia de médula ósea que demuestra infiltración en más del 10%, compromiso óseo múltiple y, en estadios avanzados, extensión extraósea. Las células tumorales expresan marcadores de células plasmáticas, útiles para cuantificar la población tumoral, con expresión monoclonal de una cadena liviana⁴⁻⁵.

La distinción entre ambas entidades se basa en las características clinicopatológicas y en el status de VEB. Aun así, por un lado, el MM puede mostrar morfología plasmablástica y localización extramedular. Por otro lado, el PL puede presentarse con manifestaciones clínicas similares a las del MM y puede observarse compromiso de médula ósea. A este respecto, se ha propuesto la expresión aberrante de marcadores tales como CD56, CD10 y CD4 en MM. Esta expresión podría contribuir al diagnóstico diferencial con PL. Sin embargo, en 2005, Vega y col. realizaron una comparación inmunohistoquímica entre ambas entidades, donde evidenciaron que no existían diferencias significativas en la expresión de los marcadores mencionados. El único elemento que les permitió hacer el diagnóstico diferencial fue la presencia de VEB en los casos de PL⁶. Aun así, Chang y col., en 2007, determinaron que el MM, en especial aquel con diferenciación plasmablástica, puede estar vinculado a la infección por VEB⁷. En 2010, Tadesse y col. comunicaron la misma asociación con el virus y revelaron que la presencia del rearreglo (8q24.1) confirmado por hibridación fluorescente *in situ* (FISH) podría asociarse a progresión tumoral, sugiriendo que dicha desregulación constituiría un mecanismo genético común a ambas entidades que permitiría la diferenciación plasmablástica y llevaría a un curso agresivo⁸.

En el presente caso, la infiltración de médula ósea por células plasmáticas de aspecto maduro, monoclonales, sugiere dos posibilidades fisiopatogénicas: desarrollo de MM con compromiso extramedular y diferenciación plasmablástica *versus* progresión de plasmocitoma intracraneal plasmablástico.

Sheth estudió 12 casos de MM con extensión extramedular y 22 de plasmocitomas extramedulares (EMP) y observó que la expresión de p53 era mayor en MM extramedular que en EMP. La expresión de CD56 no fue significativa, aunque se reconoció un patrón de expresión similar al de p53. Con respecto al factor de proliferación, evaluado con Ki67, éste fue mayor en las formas de MM extramedulares con respecto a la entidad restante. En este estudio, la expresión de p53 y el factor de proliferación constituyeron marcadores de progresión extramedular en MM⁹.

Schwartz revisó nueve casos de pacientes con EMP intracraneales, de los cuales ocho eran mujeres. Seis

de ellos presentaban lesiones en huesos del cráneo y tres en duramadre. Dos de ellos exhibieron morfología plasmablástica, con factor de proliferación mayor al 50% y expresión de CD56. Este autor observó que en las lesiones intracraneales existía mayor posibilidad de progresión a MM cuando éstas eran óseas, con respecto a las lesiones en duramadre¹⁰.

En cuanto a la etiopatogenia que llevaría a la extensión extramedular con diferenciación plasmablástica en MM, Sanal ha propuesto que el desarrollo de compromiso extramedular indicaría desdiferenciación de un clon celular, lo que plantea la posibilidad de un origen en una célula B precursora con una evolución clonal continua más que en una célula B totalmente diferenciada. Se ha postulado una expresión genética heterogénea con activación de k-ras, delección de p53 o expresión de Rb1, hechos que determinarían mayor agresividad. La translocación de MYC ha sido reportada en ambas entidades, un hallazgo que se ha asociado con progresión tumoral, morfología de alto grado y curso clínico agresivo en MM¹¹.

Por otro lado, Yaccoby se ha referido a un fenómeno de plasticidad en las células tumorales de MM, lo que les permitiría desdiferenciarse, volverse inmaduras, autónomas, con resistencia a quimioterapia, resistencia a apoptosis y compromiso extramedular¹². Otro autor, Kuehl, propuso que la progresión extramedular y la desdiferenciación tumoral responderían a delección de p18, mutación de p53, desregulación de MYC o mutación de k-ras¹³.

Con respecto al pronóstico, Greipp, en 1985, describió que los MM con diferenciación plasmablástica presentaban mayor frecuencia de compromiso extramedular y menor supervivencia¹⁴. En 1981, Wutke reportó que de 202 pacientes, 32 tenían MM plasmablásticos con una supervivencia de 9.8 meses *versus* 39.7 meses en aquellos con MM diferenciados¹⁵. En 1982, Bartl describió 220 casos, 33 de ellos con diferenciación plasmablástica que presentaron una supervivencia de 19 meses *versus* 41 meses con respecto a aquellos con MM maduros¹⁶.

Nuestro caso ilustra la existencia de variantes morfológicas de MM en un mismo paciente y destaca la necesidad de integrar los hallazgos clínicos, bioquímicos e histopatológicos para alcanzar un correcto diagnóstico. Además, propone la existencia de un espectro morfológico en las neoplasias de células plasmáticas, demostrando una evolución clonal continua de las células tumorales, con una plasticidad adquirida de desdiferenciarse, volverse inmaduras e infiltrar tejidos extramedulares, hechos posiblemente determinados por la acumulación de múltiples alteraciones genéticas, tales como la mutación de p53 observada en nuestro caso. La biología molecular sería entonces un pilar agregado necesario para el futuro diagnóstico de las neoplasias de células plasmáticas, teniendo una función importante en su tratamiento y adquiriendo un rol pronóstico fundamental.

Bibliografía

1. Stein H, Harris NL, Campo E. Plasmablastic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, IARC Press, 2008: 256-7.
2. Lin F, Zhang K, Quiery AT Jr, et al. Plasmablastic lymphoma of the cervical lymph nodes in a human immunodeficiency virus-negative patient: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128: 581-4.
3. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic Lymphomas of the Oral Cavity: A New Entity Associated With the Human Immunodeficiency Virus Infection. *Blood* 1997; 89: 1413-20.
4. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, et al. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008, p 202-8.
5. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117: 4701-5.
6. Vega F, Chang C, Medeiros L, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Modern Pathol* 2005; 18: 806-15.
7. Chang S, Liao Y, Lu C, et al. Plasmablastic cytomorphic features in plasma cell neoplasms in Immunocompetent patients are significantly associated with EBV. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 339-44.
8. Tadesse-Heath L, Meloni-Ehrig A, Scheerle J, et al. Plasmablastic lymphoma with MYC translocation: evidence for a common pathway in the generation of plasmablastic features. *Mod Pathol* 2010; 23: 991-9.
9. Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma. *Leuk Res* 2009; 33: 1357-60.
10. Schwartz TH, Rhiew R, Isaacson SR, et al. Association between intracranial plasmacytoma and multiple myeloma: clinicopathological outcome study. *Neurosurgery* 2001; 49: 1039-44.
11. Sanal SM, Yaylaci M, Mangold KA, et al. Extensive extramedullary disease in myeloma. An uncommon variant with features of poor prognosis and dedifferentiation. *Cancer* 1996; 77: 1298-1302.
12. Yaccoby S. The phenotypic plasticity of myeloma plasma cells as expressed by dedifferentiation into an immature, resilient and apoptosis-resistant phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7599-606.
13. Kuehl W, Bergsagel P. Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma. *Hematology* 2005: 346-52.
14. Greipp R, Raymond N, Kyle R, et al. Multiple myeloma: Significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood* 1985; 65: 305-10.
15. Wutke K, Várbiro M, Rüdiger K-D, et al. Cytological and histological classification of multiple myeloma. *Haematol* 1981; 14: 315.
16. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al. Bone marrow histology in myeloma: Its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *Br J Haematol* 1982; 51: 361.

La distinción que nos es fuerza establecer entre lo científico y lo real, no da motivos para envanecernos, sino para humillarnos: sólo revela cuán grande es nuestra ignorancia, y que ínfimo islote nuestra ciencia representa en el mar sin orillas del misterio. Esta isla irá emergiendo más y más en del océano tenebroso, sin dejar de ser nunca un punto apenas perceptible en lo infinito: ignorabimus. Pero sería intolerable y ridícula la actitud científica del avestruz, que para el sabio consistiera en cerrar los ojos, a fin de no ver lo inexplicable, y luego salir negando la existencia de lo que no quiso ver. Decía Aristóteles: "se prueba un hecho, mostrando su causa". El aforismo no es absoluto, aunque lo emita Aristóteles. El número de hechos naturales, cuya causa ignoramos, es incalculable: ¿habremos por eso negar su realidad? Comencemos, entonces, por dudar de nuestro propio funcionamiento mental, cuya causa es un misterio, y más radicales que Berkeley, proscribamos por junto la materia y el espíritu.

Paul Groussac (1849-1929)

El viaje intelectual. Primera Serie. Telepatía (1900). Buenos Aires: Simurg, 2005, p 235