

## Artículo original

## La leucemia linfocítica crónica no es la única causa de linfocitosis persistente

Miguel Ángel Gómez Guijosa,\* Luz del Carmen Tarín Arzaga, Olga Cantú Rodríguez,\* César Homero Gutiérrez Aguirre,\* Nereida Méndez Ramírez,\* David Gómez Almaguer\*

### RESUMEN

La linfocitosis absoluta alerta sobre la posibilidad de malignidad hematológica y requiere investigar su causa. En el presente estudio analizamos de forma retrospectiva los datos de la citometría de flujo de muestras de sangre periférica de pacientes a quienes se estudiaron de enero de 2004 a julio de 2008 por linfocitosis. Se estudiaron 52 casos con mediana de edad de 67 años, con rango de 31 a 90 años. Veintiocho pacientes eran del género masculino. Los diagnósticos encontrados fueron: leucemia linfocítica crónica en 41casos, linfoma del manto en 6, y en un caso linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma de la zona marginal, leucemia de células peludas, linfoma folicular y linfoma difuso de células grandes. La citometría de flujo se ha convertido en un instrumento muy importante para determinar el diagnóstico preciso y, de esta forma, elegir el tratamiento más adecuado.

**Palabras clave:** linfocitosis, leucemia, citometría, linfoma.

### ABSTRACT

Absolute lymphocytosis raises the possibility of hematological malignancy and generally warrants further investigation. In this study to better correlate clinical variables with the frequency of neoplastic lymphoid process, we retrospectively reviewed flow cytometry analysis from peripheral blood specimens on 52 patients that had been deemed suspicious for a lymphoproliferative process after peripheral smear review. Of 52 total cases, 28 were male, the median age was 67 years and the range was 31-90 years. We found that 41 patients had chronic lymphocytic leukemia, 6 mantle cell lymphoma and only one case of hairy cell leukemia, marginal zone B cell lymphoma, splenic marginal zone B cell lymphoma, follicular lymphoma and diffuse large B cell lymphoma. Advances in flow cytometry analysis have dramatically improved the ability to detect aberrant lymphocyte populations in peripheral blood samples and help to a better selection of the treatment options.

**Key words:** lymphocytosis, leukemia, lymphocytic, lymphoma, cytometry.

**L**a linfocitosis absoluta se define como la existencia de más de 4,000 linfocitos por  $\mu\text{L}$  en la sangre periférica; esta alteración puede encontrarse en forma aguda o crónica. Algunos casos de linfocitosis aguda se observan en enfermedades infecciosas, sobre todo de tipo viral, como: infección por citomegalovirus, virus de Epstein Bar, adenovirus. Otros padecimientos también relacionados con linfocitosis aguda son: traumatismos graves, choque séptico, infarto agudo de miocardio, intervención quirúrgica mayor e, incluso, medicamentos. Mientras que los estados que se asocian con linfocitosis

crónica son, principalmente, de tipo primario; es decir, los conocidos como síndromes linfoproliferativos crónicos, entre los que destaca la leucemia linfocítica crónica. Esta linfocitosis también puede corresponder a otros procesos neoplásicos, como algunos linfomas.<sup>1-6</sup>

La citometría de flujo es un método diagnóstico de gran ayuda en las enfermedades hematológicas. Por medio de anticuerpos dirigidos contra diferentes componentes celulares es posible determinar la gama de antígenos que expresan las células hematológicas y, de esta forma, poder definir la estirpe celular. En el caso de la linfocitosis cró-

\* Servicio de Hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Gómez Guijosa. Servicio de Hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: junio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gómez GMA, Tarín ALC, Cantú RO, Gutiérrez ACH y col. La leucemia linfocítica crónica no es la única causa de linfocitosis persistente. Medicina Universitaria 2008;10(41):212-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.meduconuanl.com.mx](http://www.meduconuanl.com.mx)

nica, la citometría de flujo permite diferenciar, mediante el inmunofenotipo, las características de los linfocitos predominantes y establecer un diagnóstico de certeza de la causa de la linfocitosis.<sup>1,2,3,7</sup>

En este estudio se determinan las causas de linfocitosis crónica que fueron analizadas por citometría de flujo en el Servicio de Hematología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo con la base de datos del equipo de citometría de flujo del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, para identificar a todos los pacientes que fueron estudiados por linfocitosis crónica en esta unidad desde enero de 2004 a julio de 2008. Los datos analizados fueron: edad del paciente al momento del estudio, género, cifra de leucocitos. Todas las muestras fueron procesadas con un citómetro de flujo FACScalibur (Becton Dickinson I S) utilizando el protocolo habitual con un panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico definitivo de la causa de la linfocitosis. Los marcadores utilizados fueron: HLA-DR, CD34, CD3, CD10, CD5, CD11c, CD19, CD20, CD23, CD25, CD103, FMC7, cadenas kappa, cadenas

lambda y BCL-2. El diagnóstico definitivo fue con base en la expresión de los marcadores y según la clasificación establecida por la OMS.<sup>2</sup>

## RESULTADOS

Se identificaron 52 pacientes estudiados por linfocitosis crónica de enero de 2004 a julio de 2008, de los cuales 19 corresponden a mujeres (36.5%), 28 hombres (53.8%) y en 5 de los casos (9.7%) no se contaba con datos respecto al género del paciente. Los límites de edad de todos los enfermos fueron 31 y 90 años, con mediana de 67.5 años. En dos casos no se contó con el registro de la edad de los enfermos. El diagnóstico por inmunofenotipo fue: 41 pacientes (78.8% de los casos) correspondieron a leucemia linfocítica crónica (2 [3.8%] correspondieron a la forma atípica, y los 39 restantes (75%) a la típica). Los 11 pacientes restantes (21.2%) correspondieron a: linfoma de células del manto en seis casos (11.5%), y un linfoma esplénico de la zona marginal, un linfoma de la zona marginal, uno de leucemia de células peludas, otro linfoma folicular; en un caso no fue concluyente el diagnóstico, pero sugirió linfoma difuso de células grandes. La mediana de edad para leucemia linfocítica crónica fue de 67 años (rango de 31 a 90 años), mientras que para linfoma de células del manto la mediana de edad fue 53.5 años (rango de 41 a 86 años). Las edades de aparición de los otros diagnósticos fueron: 68 años en el caso de leucemia de células peludas, 55 años en el linfoma de la zona marginal, 80 años en el linfoma esplénico de la zona marginal, 74 años en el linfoma folicular y 69 años de edad para el linfoma difuso

**Cuadro 1.** Causas de linfocitosis crónica

	Número (%)
Leucemia linfocítica crónica	41 (78.8)
Linfoma de células del manto	6 (11.5)
Otros	5 (9.7)

**Cuadro 2.** Inmunofenotipo de las diferentes causas de linfocitosis\*

	CD10	CD5	CD11c	CD19	CD20	CD23	CD25	CD103	FMC7	kappa	lambda	bcl2
LDCG	58%	35%	-	+	+	30%	-	-	68%	-	+	
LCP	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	
LCM	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+
LZM	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	
LEZM	-	-	+	+	++	-	-	57%	++	+	-	+
LF	+	-	-	+	+	26%	-	85%	57%	-	+	
LLC	-	+	+d	+	+	+	-	-	-	+	-	

\* Positivo (+) es igual al 100%.

LDCG: linfoma difuso de células grandes; LCP: leucemia de células peludas; LCM: linfoma de células del manto; LZM: linfoma de la zona marginal; LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal; LF: linfoma folicular; LLC: leucemia linfocítica crónica.

de células grandes. La leucemia linfocítica crónica se manifestó 56% en hombres, 34% en mujeres y en el resto no contó con el dato del género. El linfoma de células del manto se manifestó en 66% de los casos en hombres y 34% en mujeres.

En todos los casos estudiados el CD34 fue negativo, lo que descartó que se tratara de un proceso linfoide agudo, así mismo el CD3 fue negativo en todos los pacientes, descartando síndromes linfoproliferativos de tipo T; CD19 y CD20 fueron positivos en todas las muestras estudiadas, confirmando la estirpe de células B. CD10 fue positivo sólo en tres casos de las 52 muestras analizadas, correspondiendo en uno de los casos al linfoma folicular, otro al linfoma difuso de células grandes y uno más a un paciente con linfoma de células del manto. Sólo en dos casos se realizó determinación de BCL-2, fue positivo en un caso de linfoma de células del manto y el otro en el linfoma esplénico de la zona marginal. En relación con el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica, tal como lo establece la OMS, éste se realizó con base en CD5 y CD23 positivos, mientras que para linfoma de células del manto fue necesario CD5 positivo con CD23 negativo. En los dos casos determinados como leucemia linfocítica crónica atípica las concentraciones tuvieron 20 y 27%, respectivamente, de celularidad positiva para CD23, en contraposición a 100% de los linfocitos positivos para CD23 en leucemia linfocítica crónica típica. En cuanto a la restricción de cadenas ligera expresadas en los casos de leucemia linfocítica crónica, 22 expresaron cadenas kappa sobre la superficie celular y 15 correspondieron a cadenas lambda. En cuatro casos no se determinaron cadenas ligeras de superficie. El FMC7 resultó positivo en todos los casos de linfoma de células del manto en un patrón brillante o intenso, y en 18 de 41 casos (44%) de leucemia linfocítica crónica, sólo que en la mayor parte de estos últimos con una expresión débil.

## DISCUSIÓN

El estudio de todo paciente con linfocitosis incluye varios pasos decisivos para llegar al diagnóstico definitivo. El método inicial, como en toda enfermedad, es reunir los hallazgos clínicos, determinado en el paciente la existencia o no de síntomas, como: fiebre, pérdida de peso, diaforesis (síntomas B), hiporexia, entre otros; en la exploración física el hallazgo de adenopatías, hepato y esplenomegalia.

Asimismo, los datos en la biometría hemática de anemia o trombocitopenia son factores importantes para orientar hacia un diagnóstico de enfermedad aguda o crónica. En todos los casos es indispensable el estudio morfológico del frotis sanguíneo; si lo que se encuentra al observar los leucocitos es un predominio de linfocitos de aspecto maduro, el diagnóstico de certeza debe establecerse con el inmunofenotipo de los linfocitos mediante citometría de flujo. En la actualidad, las guías de diagnóstico y tratamiento de leucemia linfocítica crónica<sup>6</sup> determinan que se debe tener una cuenta mayor o igual a 5,000 linfocitos B por  $\mu\text{L}$ , y se debe confirmar que sea clonal por citometría de flujo mediante CD5, CD19, CD20 positivos y, por lo común, CD23 positivo, mientras que el principal diagnóstico diferencial es en linfoma de células del manto, en el que el CD23 es, por lo general, negativo, y el resto de los marcadores son positivos, similar a leucemia linfocítica crónica. Estos criterios fueron aplicados en los pacientes estudiados.

En esta serie de 52 pacientes se determinó que 80% de los casos corresponden al diagnóstico de leucemia linfocítica crónica; el resto corresponde a otros diagnósticos; el principal es el linfoma de células del manto, que aquí se determinó corresponde a 10% del total de casos. En una revisión de Morice,<sup>8</sup> de 252 casos de pacientes con diagnóstico de enfermedades linfoides malignas B, en los que la citometría de flujo en la médula ósea o sangre periférica correspondió al mismo diagnóstico que por biopsia, se determinó que 44% corresponden a leucemia linfocítica crónica y 15% a linfoma de células del manto; existe una diferencia significativa respecto a esta serie; pero se debe tomar en consideración que en este estudio el diagnóstico fue exclusivamente por citometría de flujo de sangre periférica.

En relación con la edad en que se realizó el diagnóstico, se determinó una mediana de aparición de 67.5 años en todos los casos, pero para leucemia linfocítica crónica de 67 años, y para linfoma de células del manto de 53.5 años. En el total de los casos, la edad fue similar a la informada por Morice,<sup>8</sup> con una mediana de 66 años, mientras que Tsimberidou<sup>7</sup> reportó una mediana de 58 años de edad en una serie de 2,126 casos de leucemia linfocítica crónica. Se observó predominio de casos en hombres, similar a los resultados publicados en otras series.<sup>7-11</sup>

En cuanto al diagnóstico de leucemia linfocítica crónica, 100% de los pacientes de este estudio fueron positivos para CD19 y CD20, y el marcador FMC7 fue positivo débil

en 44% de las muestras; este último dato fue superior respecto a lo mostrado por Geisier,<sup>9</sup> que se presentaba en 14% de 457 pacientes, y además en este último informe con un patrón intenso. En el análisis univariable del mismo autor se establece la expresión de FMC7 como un parámetro adverso en cuanto a la supervivencia de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, con una diferencia estadística de  $p < 0.04$ .

En este informe se observa que en el estudio de pacientes con linfocitosis crónica existe 80% de posibilidades de que se trate de leucemia linfocítica crónica, por lo que es imperativo confirmar el diagnóstico mediante inmunofenotipo por citometría de flujo, dado que el tratamiento y pronóstico en cada una de las enfermedades es muy diferente; en general, con una evolución crónica y larga supervivencia en leucemia linfocítica crónica, y mal pronóstico en los otros diagnósticos, principalmente en linfoma de células del manto.

## REFERENCIAS

1. Ma QF, Zhou HF, Zhu MQ, et al. Immunophenotypic and cytogenetic features in 51 cases of chronic lymphocytic leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2007;15:696-9. Abstract.
2. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. Differential diagnosis in chronic lymphocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:367-84.
3. Matutes E, Polliack A. Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2000;4:22-47.
4. Kilo MN, Dorfman DM. The utility of flow cytometric immunophenotypic analysis in the distinction of small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia from mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1996;105:451-7.
5. Guy BF. Chronic lymphocytic leukemia: An updated review. *J Clin Oncol* 1994;12:1974-90.
6. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
7. Tsimberidou A, Wen S, O'Brien S, et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at The University of Texas MD Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2007;25:4648-56.
8. Morice W, Kurtin P, Hodnefield J, et al. Predictive value of blood and bone marrow flow cytometry in B-cell lymphoma classification: comparative analysis of flow cytometry and tissue biopsy in 252 patients. *Mayo Clin Proc* 2008;83:776-85.
9. Geisier CH, Larsen JK, Hansen MM, et al. Prognostic importance of flow cytometric immunophenotyping of 540 consecutive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1991;78:1795-802.
10. Caligaris-Cappio F, Hamblin T. B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of a different feather. *J Clin Oncol* 1999;117:399-408.
11. Frater J, McCarron K, Hammel J, et al. Typical and atypical chronic lymphocytic leukemia differ clinically and immunophenotypically. *Am J Clin Pathol* 2001;116:655-64.