

Mieloma de células plasmáticas variante células claras, con expresión de IgM y numerosas células B asteroides

Plasma cell myeloma, clear cell variant with expression of IgM and numerous asteroid B-cells.

Carlos Ortiz-Hidalgo,^{1,3} Emmanuel Almanza-Huante²

Resumen

ANTECEDENTES: La citomorfología de las neoplasias de células plasmáticas puede variar desde formas indistinguibles de células plasmáticas normales maduras hasta formas plasmablásticas, pleomórficas o células pequeñas, entre otras. Estas formas inusuales pueden conducir a un diagnóstico erróneo.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 73 años de edad con mieloma de células plasmáticas con características de células claras que expresaron CD138/IgM/kappa. La biopsia de médula ósea, además, mostró numerosas células B asteroides con procesos citoplásmicos dendríticos. Estos linfocitos B expresaban CD20 y CD79a y tenían las características de las células B del asteroide tímicas.

CONCLUSIONES: Éste es el primer informe de un mieloma de células plasmáticas con un microambiente rico en células B de asteroides en la médula ósea. Debido a la estrecha asociación entre estas dos poblaciones de células, las células plasmáticas neoplásicas podrían depender de las células B del asteroide, pero esto queda por ser determinado.

PALABRAS CLAVE: Mieloma de células plasmáticas; mieloma múltiple; inmunohistoquímica.

Abstract

BACKGROUND: The cytomorphology of plasma cell neoplasms can vary from indistinguishable forms of mature normal plasma cells to immature plasmablastic, pleomorphic or small cells, among others. These unusual forms may lead to an erroneous diagnosis.

CLINICAL CASE: A 73-year-old male patient with plasma cell myeloma with clear cell features expressing CD138/IgM/kappa. The bone marrow biopsy also showed numerous asteroid-shaped B cells with dendritic cytoplasmic processes. These B lymphocytes expressed CD20 and CD79a and had the features of thymic asteroid B cells.

CONCLUSIONS: This is the first report of a plasma cell myeloma with asteroid B cell-rich microenvironment in bone marrow. Due to the close association between these two cell populations, neoplastic plasma cells might depend upon asteroid B cells, but this remains to be determined.

KEYWORDS: Plasma cell myeloma; Multiple myeloma; Immunohistochemistry.

¹ Departamento de Anatomía Patológica.

² Departamento de Hematología. Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México.

³ Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: febrero 2021

Correspondencia

Carlos Ortiz Hidalgo
ortizhidalgo.carlos@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ortiz-Hidalgo C, Almanza-Huante E. Mieloma de células plasmáticas variante células claras, con expresión de IgM y numerosas células B asteroides. Hematol Méx 2021; 22 (4): 232-239.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas, a menudo detectable en suero, orina o ambos como proteína monoclonal o proteína M. En la médula ósea hay acumulación de por lo menos 10% de células plasmáticas monoclonales distribuidas en grupos pequeños, nódulos o mantos difusos de células neoplásicas.¹ La citomorfología de las células plasmáticas neoplásicas puede variar desde formas indistinguibles de células plasmáticas normales maduras (tipo Marschalko) hasta formas inmaduras plasmablásticas, pleomórficas y células pequeñas, entre otras. Debido a esta variabilidad, algunos de estos tumores pueden plantear un reto diagnóstico.²

Aunque ha habido avances importantes en la comprensión inmunofenotípica y molecular del mieloma múltiple, se sabe relativamente poco de su microambiente y el papel que éste desempeña.³ Las células asteroide B son un componente normal del timo, localizadas en la médula alrededor de los corpúsculos de Hassall, tienen pequeños procesos citoplásmicos dendríticos y son un poco más grandes que los linfocitos normales.⁴ Se han descrito en los ganglios linfáticos y en la médula ósea en casos de linfomas linfoblásticos T.^{5,6} No hay informes de estas células asteroídes B como parte del microambiente celular, asociadas con mieloma múltiple. Comunicamos un caso de mieloma de células plasmáticas compuesto por células pequeñas-medianas con citoplasma claro, asociado con un microambiente celular compuesto por numerosos linfocitos B asteroídes.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 73 años de edad con antecedente clínico de hipertensión arterial de 10 años de evolución, controlada, quien acudió al Hospital Médica Sur en la Ciudad de México

para estudios de control. Los estudios de un año previo se encontraban dentro de límites normales. El paciente únicamente refirió fatiga en los últimos seis meses. Los estudios de laboratorio revelaron anemia (Hb 9.2 dL), globulinas elevadas (7.30 g/dL) y datos de insuficiencia renal aguda (nitrógeno ureico 44.01 mg/dL, urea 94 mg/dL y creatinina 1.67 mg/dL). El calcio sérico fue normal (9.2 mg/dL). En la inmunofijación, se identificó pico monoclonal IgM/Kappa. No había lesiones líticas óseas. En el frotis de la médula ósea, además de las células plasmáticas con morfología clásica, había algunas con proyecciones citoplasmáticas irregulares, otras con prolongaciones de aspecto "piloso" y otras más con irregularidades citoplásmicas que daban la apariencia de pequeñas ampollas. **Figura 1**

La biopsia de médula ósea estaba reemplazada en su totalidad por láminas de células plasmáticas pequeñas-medianas, con núcleo de cromatina densa y abundante citoplasma claro compuesto por vacuolas irregulares (**Figura 2A**). Focalmente estas áreas daban la apariencia morfológica semejante a la observada en la leucemia de células pilosas (tricoleucemia; **Figura 2B**). Algunas células plasmáticas mostraban inclusiones intranucleares en forma de cuerpos de Dutcher-Fahey y focalmente pequeñas vacuolas citoplásmicas PAS positivas (**Figura 2C**). Por inmunohistoquímica las células neoplásicas fueron positivas al CD138, con restricción a cadenas ligeras kappa y expresión de IgM (**Figura 3**). La ciclina D1 y el CD56 resultaron negativos. Además, dispersos entre las células plasmáticas neoplásicas, había linfocitos B que tenían procesos citoplásmicos irregulares de aspecto dendrítico que se hicieron evidentes por medio de inmunomarcación con CD20 (**Figura 4**). Estas células tenían las características de las llamadas células B de asteroídes que normalmente se identifican en el timo y paracorteza de ganglios linfáticos. Las células asteroídes también fueron positivas con CD79a y negativas al CD23.

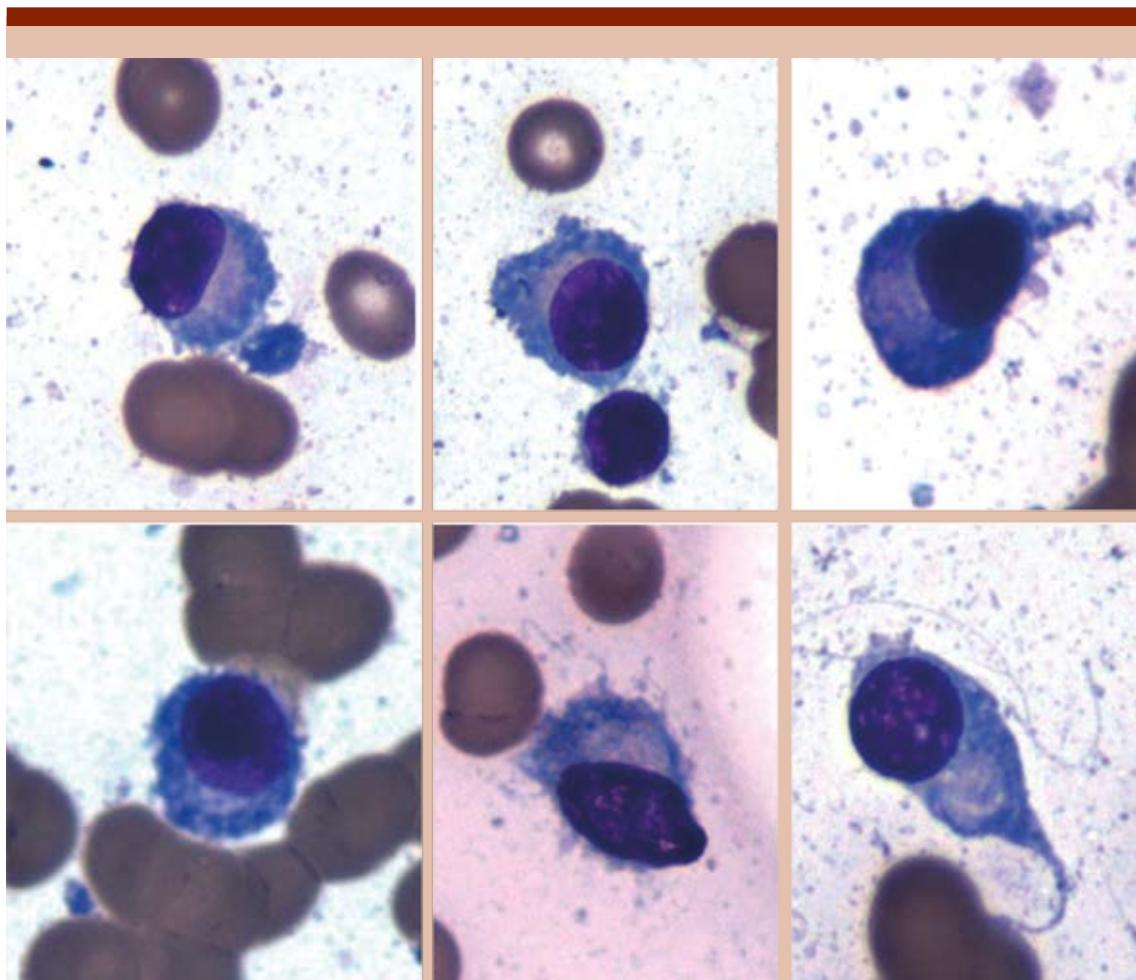


Figura 1. Frotis del aspirado de medula ósea. Células plasmáticas anormales, algunas de ellas con proyecciones citoplásmicas e irregularidades pequeñas (tinción de Wright).

DISCUSIÓN

Las células plasmáticas neoplásicas pueden tener variación citológica muy diversa que va desde formas indistinguibles de células plasmáticas normales a morfologías indiferenciadas blásticas (**Cuadro 1**). Los subtipos más frecuentes incluyen el bien diferenciado tipo Marschalko, el com-

puesto por células pequeñas, el monocitoide, el pleomórfico-anaplásico y el plasmablástico. Entre las variantes adicionales poco frecuentes están las compuestas por células en anillo de sello, por células oncocíticas, con morfología histiocitoide y con células claras. Esta última variante fue descrita por Chen y colaboradores en 1985, quienes lo llamaron mieloma de células

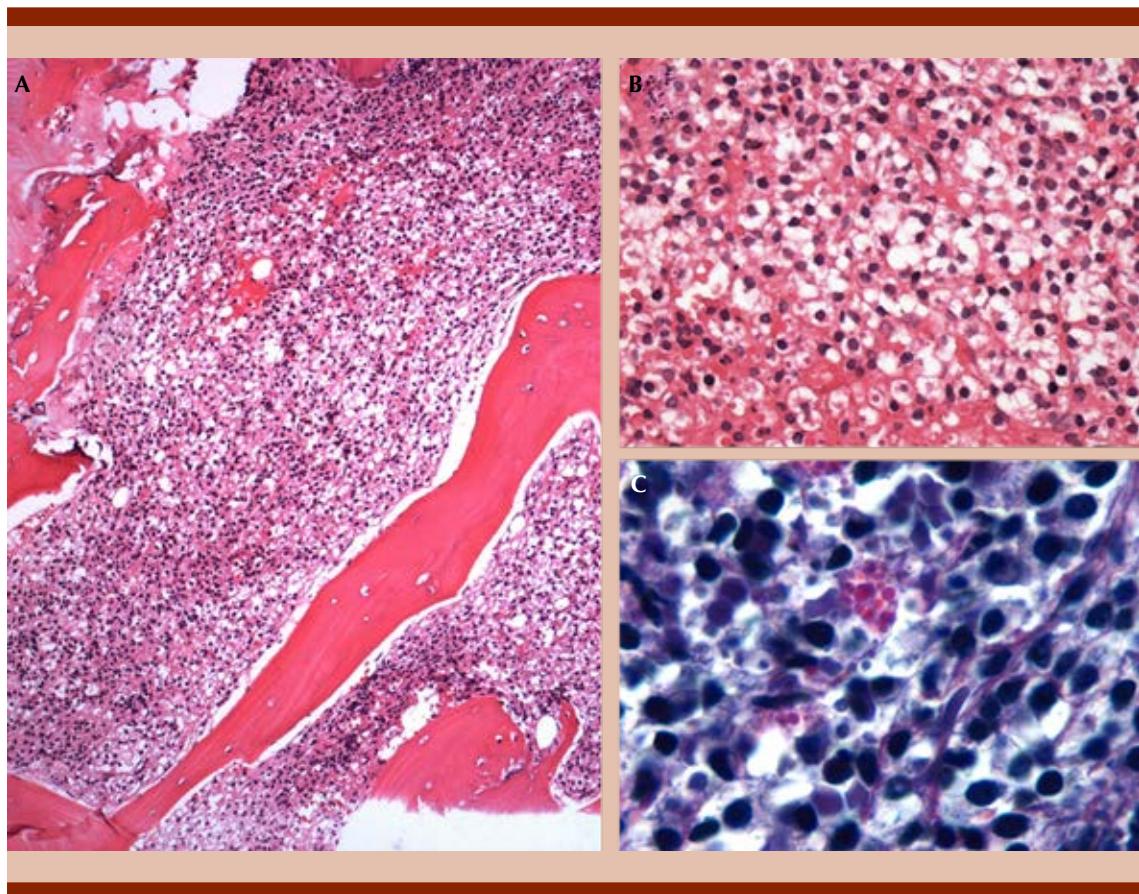
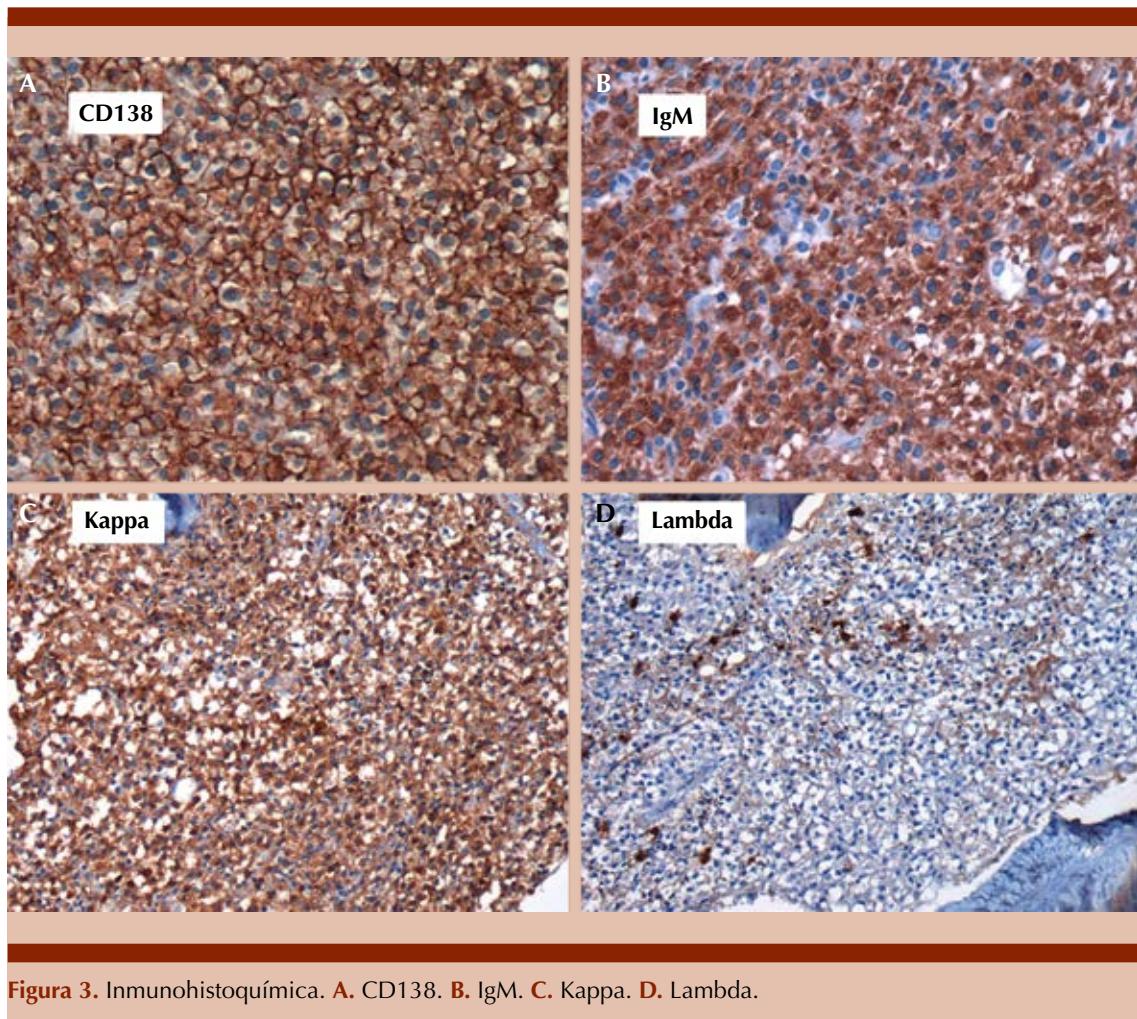


Figura 2. **A.** Médula ósea hipercelular compuesta por **(B)** células plasmáticas con núcleo redondo, hipercomáctico y citoplasma claro (tinción de hematoxilina y eosina x 100 y x 200). **C.** Focalmente las células plasmáticas muestran pequeñas vacuolas citoplásicas PAS positivas (tinción de PAS x 400).

claras y es similar al caso que comunicamos.⁷ En nuestro caso, las células plasmáticas neoplásicas eran pequeñas-medianas y mostraban citoplasma claro compuesto por pequeñas vacuolas irregulares que fueron focalmente positivas al PAS. No había células con morfología de anillo de sello. En algunas zonas, las células neoplásicas mostraban núcleo central con cromatina densa y citoplasma claro, lo que daba el aspecto similar al de la leucemia de células pilosas. Entremezcladas con las células plasmáticas neoplásicas, encontramos numerosos linfocitos

B que tenían pequeñas prolongaciones citoplásicas similares a las llamadas células astroides B, que normalmente forman parte del microambiente tímico. El microambiente celular de la médula ósea juega un papel importante en el crecimiento y supervivencia de las células plasmáticas neoplásicas y posiblemente contribuya con la proliferación celular tumoral, latencia, autorrenovación o resistencia al tratamiento.³ Varias citocinas secretadas por las células tumorales o el microambiente contribuyen hacia esta interdependencia.³ No hay informes de células



B asteroides asociadas en casos de mieloma múltiple.

Los linfocitos se originan en la médula ósea a partir de un progenitor común e incluyen los linfocitos B, T y NK. Después de la diferenciación, éstos entran a la circulación y migran al timo (linfocitos T) y a diversos órganos linfoides (linfocitos B y NK) donde participan en la inmunidad adaptativa. Los linfocitos B asteroides tímicos los describieron en 1988 Hofmann y colaboradores del Instituto de Patología de la

Universidad de Heidelberg, Alemania.^{4,5,8} Son células B grandes con procesos citoplásmicos dendríticos que normalmente se encuentran en la médula del timo, predominantemente alrededor de los corpúsculos de Hassall.⁴ El timo es un órgano donde predominan los linfocitos T, pero tiene una población menor de linfocitos B medulares. Una proporción de estos linfocitos B tímicos poseen pequeños procesos citoplásmicos dendríticos y se conocen como células B asteroides, que expresan CD20 y CD23, y de manera inconsistente CD19, CD22, CD37

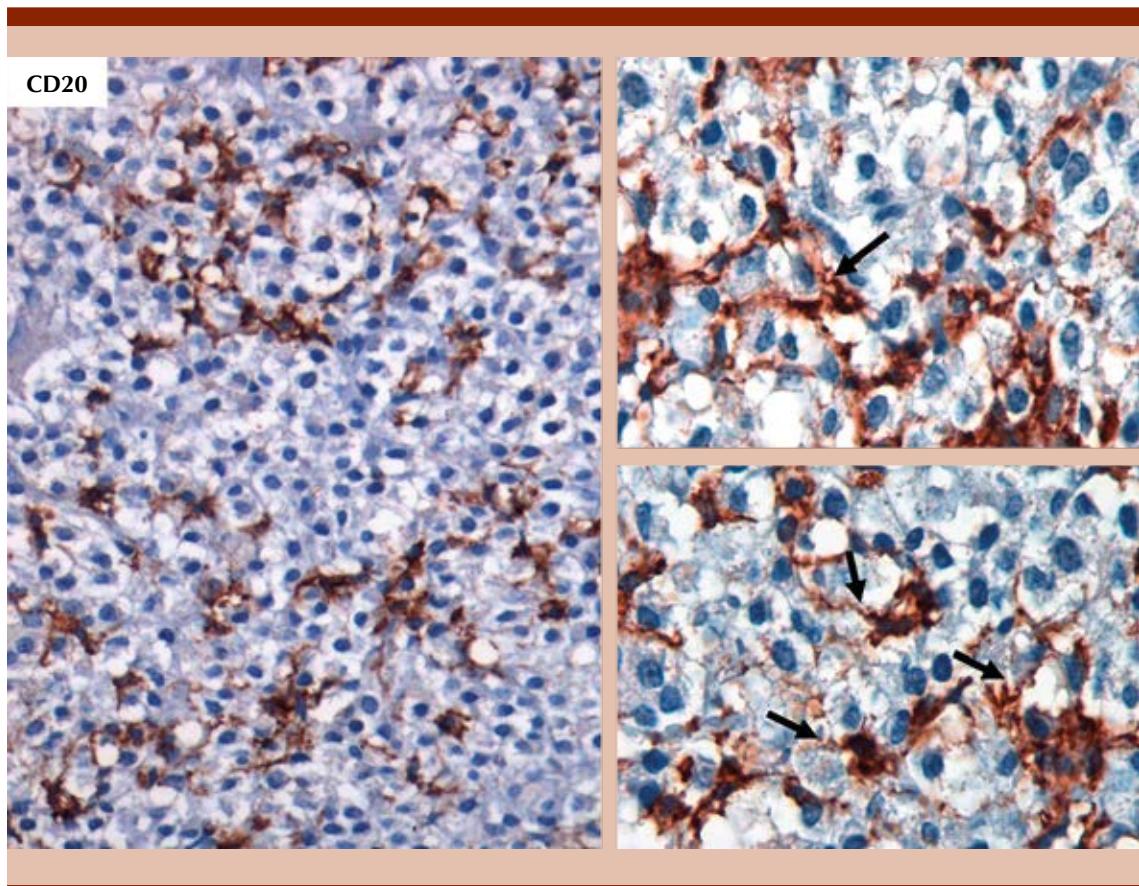


Figura 4. Con el CD20 se hicieron evidentes numerosos linfocitos B con prolongaciones citoplásmicas (células B asteroideas; flechas).

e IgM. También forman rosetas con células T y posiblemente representan la primera interacción de linfocitos T maduros con los linfocitos B. Sin embargo, la naturaleza de esta interacción no se conoce con exactitud. Células similares a las células B asteroideas tímicas se han descrito en la zona paracortical del ganglio linfático.⁸ Se especula que el linfoma primario mediastinal de células grandes B se origina a partir de estas células B asteroideas.⁹

Las células B asteroideas, por un lado, posiblemente tengan algún tipo de interacción con las células plasmáticas neoplásicas que estimule o trata de regular su crecimiento y, por otro lado, pudieran ser el blanco terapéutico del anticuerpo monoclonal anti-CD20 y dar lugar a posible beneficio clínico.¹⁰ Es necesario hacer estudios en más casos de mieloma de células plasmáticas para establecer esta posibilidad.

Cuadro 1. Variantes citomorfológicas del mieloma de células plasmáticas

Variantes citológicas	Características
Tipo Marschalko	Células plasmáticas bien diferenciadas ¹
Células en flama	Secundario a acumulación de material floculante (agregación de las partículas finas) o granular en el retículo endoplásmico, por microscopía electrónica ¹
Células de Mott	Las células plasmáticas de Mott tienen inclusiones citoplásmicas pequeñas homogéneas, compuestas por inmunoglobulinas, que dan la apariencia de racimo de uvas. Es el mismo proceso que los cuerpos de Russell ¹
Células plasmáticas con cuerpos de Russell	Células plasmáticas con inclusiones homogéneas, redondeadas, eosinofílicas producidas por la acumulación de inmunoglobulinas dentro del retículo endoplasmático rugoso ¹
Tesaurocitos	Células plasmáticas con abundante citoplasma reticulado, citoplasma trabeculado por bandas eosinofílicas o ambos. Secundario a acumulación de material floculante (agregación de las partículas finas) o granular en el retículo endoplásmico, por microscopía electrónica ¹
Variante polimorfa (células hendidas, multilobuladas, células monocitoides)	Las células con núcleos hendidos pueden semejar neutrófilos. Algunos autores han informado un comportamiento clínico agresivo de esta variante morfológica ¹¹
Blástica	Plasmablastos o células semejantes a centroblastos. Algunas células pueden ser pleomórficas ¹
Células pequeñas	Semeja leucemia linfocítica crónica-linfoma de linfocitos pequeños o puede confundirse con otros tipos de neoplasias malignas de células pequeñas ¹
Histiocitoide	Células con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos de cromatina densa que semejan histiocitos epiteloides. Esta imagen puede ser similar a enfermedad por atesoramiento ¹
Células claras	Células con abundante citoplasma claro o con múltiples vacuolas claras y pueden imitar un tumor germinal o carcinoma de células claras ⁷
Células en anillo de sello	Células con citoplasma claro y desplazando el núcleo hacia la periferia: anillo de sello. Puede semejar adenocarcinoma con células en anillo de sello ¹²
Células fusiformes	Las células plasmáticas neoplásicas adquieren morfología fusiforme y pueden estar asociadas con respuesta estromal fibroblástica. Pueden simular tumor mesenquimatoso ¹
Variante oncocítica	Las células plasmáticas neoplásicas tienen citoplasma granular y eosinófilo con abundantes mitocondrias. Puede confundirse con diversos tumores oncocíticos ¹³
Células plasmáticas fagocíticas	Células plasmáticas neoplásicas con hemofagocitosis ¹⁴
Con morfología de leucemia de células pilosas (tricoleucemia)	Células plasmáticas neoplásicas pequeñas con halo citoplásmico claro. Pueden tener proyecciones citoplásmicas vellosas. Semeja a la leucemia de células peludas
Con inclusiones citoplásmicas semejantes a los cuerpos de Auer	Células plasmáticas neoplásicas con inclusiones semejantes a los cuerpos de Auer con la tinción de May-Grunwald Giemsa. Estas inclusiones están compuestas por enzimas lisosomales con fosfatasa ácida, α -N-esterasa o β -glucuronidasa en lugar de mieloperoxidasa o cloroacetato esterasa como en las células mieloides
Pleomórfico-anaplásico	Estas variantes pueden simular linfomas de alto grado, leucemia o carcinomas metastásicos ¹

REFERENCIAS

1. Fitzpatrick MJ, Nardi V, Sohani AR. Plasma cell myeloma: role of histopathology, immunophenotyping, and genetic testing. *Skeletal Radiol* 2021; doi: 10.1007/s00256-021-03754-3.
2. Banerjee SS, Verma S, Shanks JH. Morphological variants of plasma cell tumours. *Histopathology* 2004; 44: 2-8. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01763.x.
3. Hou J, Wei R, Qian J, Wang R, Fan Z, Gu Ch, Yang Y. The impact of the bone marrow microenvironment on multiple myeloma (Review). *Oncol Rep* 2019; 42: 1272-1282. doi: 10.3892/or.2019.7261.
4. Fend F, Nachbaur D, Oberwasserleehner F, Kreczy A, Huber H, Muller-Hermelink HK. Phenotype and topography of human thymic B cells: An immunohistologic study. *Virchows Archiv B* 1991; 60: 381-8. doi: 10.1007/BF02899570.
5. Sevilla-Lizcano DB, Ortiz-Hidalgo C. Linfoma linfoblástico de células B con numerosas células asteroides. *Patología Rev Latinoam* 2014; 52: 398-402.
6. Naresh KN, May PC, Reid AG, Marks AJ, Macdonald D, Kanfer E. T cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma associated with a microenvironment of thymic asteroid B cells in the bone marrow. *Histopathology* 2010. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03663.x
7. Chen KT, Ma CM, Nelson JW, Padmanabhan A, Brittin GM. Clear cell myeloma. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 149-154. doi: 10.1097/00000478-198502000-00011.
8. Marafioti T, Jones M, Facchetti F, Diss TC, Du M-Q, Isaacson PG, Pozzobon M, Pileri SA, Strickson AJ, Tan S-Y, Watkins F, Mason DY. Phenotype and genotype of interfollicular large B cells, a subpopulation of lymphocytes often with dendritic morphology. *Blood* 2003; 102: 2868-76. doi: 10.1182/blood-2003-03-0692.
9. Pina-Oviedo S. Mediastinal lymphoproliferative disorders. *Adv Anat Pathol* 2021. doi: 10.1097/PAP.0000000000000305.
10. Shay G, Hazlehurst L, Lynch CC. Dissecting the multiple myeloma-bone microenvironment reveals new therapeutic opportunities. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94: 21-35. doi:10.1007/s00109-015-1345-4.
11. Zukerberg LR, Ferry JA, Conlon M, Harris NL. Plasma cell myeloma with cleaved, multilobated, and monocyteoid nuclei. *Am. J. Clin. Pathol* 1990; 93: 657-661. *Am J Clin Pathol* 1990;93:657-61. doi: 10.1093/ajcp/93.5.657.
12. Yolcu A, Aydogdu I. Signet-ring plasma cells. *N Engl J Med* 2020; 383: e13. doi: 10.1056/NEJMcm1917237.
13. Bosman C, Fusilli S, Bisceglia M, Musto P, Corsi A. Oncocytic nonsecretory multiple myeloma. A clinicopathologic study of a case and review of the literature. *Acta Haematol* 1996; 96: 50-6. doi: 10.1159/000203715.
14. Abramson N, von Kapff C, Ginsburg AD. The phagocytic plasma cells. *N Engl J Med* 1970; 283: 248-50. doi: 10.1056/NEJM197007302830508.