

Linfocitose Policlonal Persistente de Células B (LPPB): Uma Entidade que Não É o que Parece

Persistent Polyclonal B-Cell Lymphocytosis (PPBL): An Entity That Is Not What it Seems

António FIGUEIREDO¹, Ana Carolina FREITAS², Diogo PAULINO³, Carlos SEVERINO⁴, Máriam CALÚ⁴, Rui BARREIRA⁴
Acta Med Port 2024 Apr;37(4):286-288 • <https://doi.org/10.20344/amp.19991>

RESUMO

A linfocitose policlonal persistente de células B é uma doença rara, caracterizada por linfocitose crónica policlonal, que ocorre mais frequentemente em mulheres fumadoras de meia-idade, que se apresentam assintomáticas ou com sintomas inespecíficos. A presença de linfócitos B binucleados é considerada a assinatura citomorfológica desta entidade. A imunofenotipagem comprova a sua origem policlonal, observando-se muitas vezes uma elevação da IgM sérica. É controverso se existe um risco aumentado de desenvolvimento de linfoma. A predisposição genética é também um fator de risco, além do tabagismo. Apesar da sua natureza policlonal, alterações genéticas recorrentes estão descritas. Na linfocitose policlonal persistente de células B a abordagem terapêutica consiste habitualmente numa vigilância regular, o que reforça a importância do seu reconhecimento. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 46 anos, fumadora, com linfocitose crónica, IgM elevada e linfócitos binucleados. O diagnóstico diferencial com linfoma assumiu particular importância, considerando os sintomas constitucionais e esplenomegalia que apresentava.

Palavras-chave: Linfócitos B; Linfocitose; Linfocitose de Células B Policlonal Persistente

ABSTRACT

Persistent polyclonal B-cell lymphocytosis is a rare disease with chronic lymphocytosis of polyclonal origin, which is more frequent in mostly asymptomatic middle-aged female smokers. The hallmark of this entity is the presence of bilobed/binucleated B lymphocytes, which are polyclonal as demonstrated by immunophenotyping; an elevated IgM level is common. This disease shows, in most cases, an indolent course over many years and, although controversial, it may rarely convert to malignant lymphoma. In addition to smoking, a genetic predisposition for persistent polyclonal B-cell lymphocytosis is likely. Recurrent genetic aberrations have been described. The differential diagnosis includes non-Hodgkin's lymphoma and a clear distinction between both entities is of the utmost importance because treatment is generally not indicated in the former: instead, regular follow-up is recommended. The authors describe the case of a 46-year-old female smoker, who presented with chronic lymphocytosis, elevated IgM and circulating binucleated lymphocytes. Excluding lymphoma was important considering the unusual presentation with constitutional symptoms and splenomegaly.

Keywords: B-Lymphocytes; Lymphocytosis; Persistent Polyclonal B-Cell Lymphocytosis

INTRODUÇÃO

A linfocitose policlonal persistente de células B (LPPB) é uma entidade rara, inicialmente descrita em 1982,¹ que ocorre principalmente em mulheres fumadoras² e que se caracteriza por uma linfocitose policlonal com presença de linfócitos binucleados ou com núcleo bilobado em circulação, e por um aumento policlonal da IgM. A maioria dos doentes é assintomática, mas estão descritos casos associados a astenia significativa, a esplenomegalia, ou excepcionalmente, hepatomegalia e/ou adenopatias.³

A linfocitose é habitualmente estável e persistente, embora o diagnóstico possa ser realizado em doentes sem linfocitose absoluta, se as características citomorfológicas associadas à apresentação clínica forem sugestivas. A particularidade dos linfócitos anormais serem tipicamente binucleados ou com núcleo bilobado é um dado fortemente sugestivo, e considerado como a assinatura citomorfológica desta entidade.

Existe frequentemente uma elevação policlonal da IgM

sérica, sendo a imunofenotipagem importante na exclusão de uma neoplasia linfoproliferativa de células maduras. As células anormais parecem representar uma expansão de células B de memória, expressando IgM e IgD, conjuntamente com marcadores pan-B, sem restrição de cadeias kappa/lambda.

Existe ainda uma associação HLA em 90% dos casos (HLA-DR7),⁴ com casos familiares descritos e sendo conhecida uma associação com instabilidade cromossómica e anomalias cromossómicas adquiridas, em particular do cromossoma 3.⁵ Sabe-se que a evolução da LPPB é benigna em aproximadamente 90% dos casos.³ Apesar de rara, a progressão e a emergência de uma subpopulação clonal predominante é possível, motivo pelo qual está recomendada uma vigilância a longo prazo.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 46 anos, fumadora (30

1. Serviço de Patologia Clínica. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

2. Serviço de Hematologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Lisboa. Portugal.

3. Serviço de Patologia Clínica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Lisboa. Portugal.

4. Laboratório de Hematologia. Serviço de Patologia Clínica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: António Figueiredo. antonio.e.figueiredo@hff.min-saude.pt

Recebido/Received: 04/04/2023 - Aceite/Accepted: 26/06/2023 - Publicado Online/Published Online: 12/03/2024 - Publicado/Published: 01/04/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



unidades maço/ano), referenciada à consulta de hematologia por linfocitose e cansaço. Referia sintomas constitucionais com dois anos de evolução, nomeadamente perda ponderal de 7 kg e astenia. Ao exame objetivo apresentava esplenomegalia, palpável 4 cm abaixo do arco costal esquerdo, sem outras alterações, nomeadamente adenopatias periféricas. Analiticamente, apresentava leucocitose e linfocitose de $10,4 \times 10^9/L$ (vr $1,00 - 4,00 \times 10^9/L$), sem citopenias, LDH normal e elevação da IgM (812 mg/dL, vr 45 - 150 mg/dL); foram excluídas infeções a EBV, CMV e parvovírus B19 através da carga viral. Na morfologia do sangue periférico observavam-se linfócitos de tamanho médio com citoplasma moderadamente basófilo, binucleados ou com núcleo bilobado, por vezes com nucléolo visível (Fig. 1).

A imunofenotipagem do sangue periférico por citometria de fluxo mostrou uma expansão policlonal de células B maduras (relação kappa/lambda equilibrada). A biópsia de medula óssea revelou uma hiperplasia reativa do tecido hematopoiético e um infiltrado intra-sinusoidal de linfócitos B expressando CD20, IgD heterogéneo e negativos para CD11c e CD123. Estas células não apresentavam restrição na expressão das cadeias leves de imunoglobulina. A análise citogenética da medula óssea revelou um cariótipo normal. A conjugação destes dados, sobretudo as características citomorfológicas dos linfócitos em circulação, era compatível com o diagnóstico de linfocitose policlonal persistente de células B.

A doente encontra-se atualmente em vigilância na consulta de hematologia, sem intercorrências, com estabilidade do ponto de vista da linfocitose e com indicação para cessação tabágica.

DISCUSSÃO

A LPPB é uma entidade subdiagnosticada tendo em conta a sua evolução clínica indolente e benigna e, por vezes, a ausência de linfocitose absoluta. A maior casuística publicada até agora (Cornet *et al*, 2008)³ descreve as características de 111 destes doentes e inclui 82% de mu-

lheres, com 98% de fumadores. Para além do tabagismo, sabe-se que a infeção crónica a EBV (vírus Epstein-Barr) e a predisposição genética⁶ são também fatores de risco para LPPB.

O caso descrito é pouco habitual pela repercussão importante no estado geral, com astenia associada a esplenomegalia, o que sublinha a importância do diagnóstico diferencial com os linfomas não-Hodgkin (LNH). Na referida série de doentes, apenas 2,7% desenvolveu um LNH (dois casos de linfoma B difuso de grandes células e um caso de linfoma da zona marginal) e adicionalmente quatro doentes foram diagnosticados com gamapatia monoclonal de significado indeterminado do tipo IgM. A grande maioria dos doentes (89%) teve uma evolução favorável, com um tempo médio de *follow-up* de 4,4 anos. No caso descrito foi possível chegar ao diagnóstico através da integração dos dados clínicos e laboratoriais, fundamentalmente o reconhecimento da citomorfologia muito específica desta entidade, permitindo orientar a marcha diagnóstica.

A medula óssea destes doentes demonstra por vezes uma distribuição intra-sinusoidal dos linfócitos B,⁷ semelhante ao envolvimento por linfoma esplénico da zona marginal, mas estando ausentes os nódulos com centro germinativo e o padrão característico de zona marginal. Podem estar ainda presentes focos de células B ativadas, que são o elemento diferenciador de outros linfomas de células B pequenas. Adicionalmente, a dificuldade no diagnóstico diferencial com doença linfoproliferativa maligna pode aumentar porque a LPPB se associa frequentemente a anormalias cromossómicas e rearranjos múltiplos dos genes *BCL2/IGH*, tal como se observa em alguns LNH,^{8,9} embora aqui o infiltrado de células B tenha um padrão de marcação de *BCL2* intracitoplasmático e heterogéneo, ao contrário dos linfomas de células B pequenas.⁶

Não existe um tratamento padrão, mas a cessação tabágica e esplenectomia estão descritas como sendo eficazes na abordagem terapêutica em alguns destes doentes. Nos poucos casos descritos na literatura^{10,11} com referência

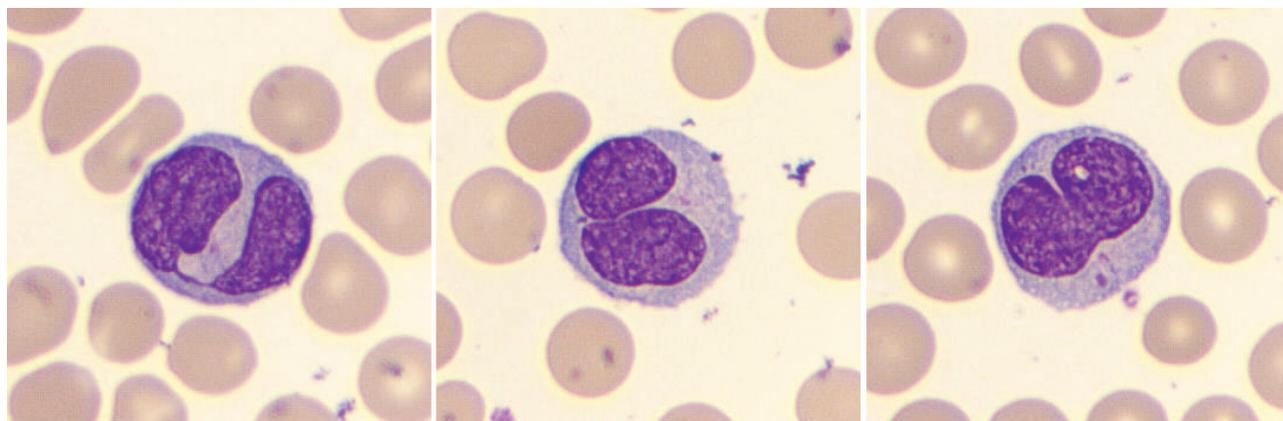


Figura 1 – Linfócitos bilobados/binucleados, característicos da LPPB. Coloração de May-Grunwald-Giemsa (10 x 100).

à citomorfologia e imunohistoquímica esplênicas, importa salientar que podem mimetizar o envolvimento por um linfoma de células B, sendo aqui fundamental a correlação com a citomorfologia do sangue periférico, estudos de clonalidade das células B por citometria de fluxo e o estudo de rearranjos dos genes das imunoglobulinas.

CONCLUSÃO

A LPPB é uma entidade rara, cuja possibilidade deve ser considerada na presença de linfócitos binucleados/bilobados no sangue periférico, o que permite orientar desde o início a marcha diagnóstica para excluir uma neoplasia de células linfóides maduras e a confirmação da LPPB.

Permanece por esclarecer se os doentes afetados têm um risco aumentado de desenvolver uma doença hematológico-oncológica, nomeadamente uma neoplasia de células B maduras, a longo-médio prazo, pelo que a LPPB requer monitorização obrigatória. O curso clínico benigno desta entidade e a ausência de evolução para doença neoplásica na maioria dos casos salientam a necessidade do seu reconhecimento e diagnóstico correto desde o início, evitando-se assim um tratamento agressivo inútil e prejudicial para o doente.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

AF: Redação do manuscrito.

ACF, DP: Revisão crítica, aprovação da versão final.

CS, MC: Revisão da literatura, revisão crítica e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Gordon DS, Jones BM, Browning SW, Spira TJ, Lawrence DN. Persistent polyclonal lymphocytosis of B lymphocytes. *N Engl J Med*. 1982;307:232-6.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM 606445: Date last edited 7/09/2015. [consultado 2023 abr 04]. Disponível em: <https://omim.org/>.
- Cornet E, Lesesve JF, Mossafa H, Sébahoun G, Levy V, Davi F, et al. Long-term follow-up of 111 patients with persistent polyclonal B-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes. *Leukemia*. 2009;23:419-22.
- Troussard X, Flandrin G. Chronic B-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes (LWBL): a review of 38 cases. *Leuk Lymphoma*. 1996;20:275-9.
- Troussard X, Cornet E, Lesesve JF, Kourel C, Mossafa H. Polyclonal B-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes (PPBL). *Onco Targets Ther*. 2008;1:59-66.
- Delage R, Jacques L, Massinga-Loembe M, Poulin J, Bilodeau D, Mignault C, et al. Persistent polyclonal B-cell lymphocytosis: further evidence for a genetic disorder associated with B-cell abnormalities. *Br J Haematol*. 2001;114:666-70.
- Feugier P, De March AK, Lesesve JF, Monhoven N, Dorvaux V, Braun F, et al. Intravascular bone marrow accumulation in persistent polyclonal lymphocytosis: a misleading feature for B-cell neoplasm. *Mod Pathol*. 2004;17:1087-96.
- Mossafa H, Tapia S, Flandrin G, Troussard X. Chromosomal instability and ATR amplification gene in patients with persistent and polyclonal B-cell lymphocytosis (PPBL). *Leuk Lymphoma*. 2004;45:1401-6.
- Delage R, Roy J, Jacques L, Bernier V, Delage JM, Darveau A. Multiple bcl-2/ Ig gene rearrangements in persistent polyclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol*. 1997;97:589-95.
- Sun P, Juskevicius R. Histological and immunohistochemical features of the spleen in persistent polyclonal B-cell lymphocytosis closely mimic splenic B-cell lymphoma. *Diagn Pathol*. 2012;7:107.
- Del Giudice I, Pileri SA, Rossi M, Sabbatini E, Campidelli C, Starza ID, et al. Histopathological and molecular features of persistent polyclonal B-cell lymphocytosis (PPBL) with progressive splenomegaly. *Br J Haematol*. 2009;144:726-31.

RB: Supervisão de todas as etapas da produção do manuscrito, análise de dados, revisão crítica, aprovação da versão final.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.