

Persisterende polyklonale B-cellymfocytose

Nienke Verheijden, Ton A.M. Ermens en Joost W.J. van Esser

- ACHTERGROND** Persisterende polyklonale B-cellymfocytose (PPBL) is een benigne aandoening die gerelateerd is met roken.
- CASUS** Een 42-jarige vrouw werd naar de internist doorverwezen in verband met een afwijkend bloedbeeld dat was gevonden bij routinematig onderzoek. Ze had geen klachten; ze had reeds 30 pakjaren gerookt. Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bij laboratoriumonderzoek werd een absolute lymfocytose gevonden. Bloeduitstrijk toonde buttockcellen. De diagnose 'persisterende polyklonale B-cellymfocytose' werd gesteld, met waarschijnlijke oorzaak nicotineabusus. Patiënte werd geadviseerd te stoppen met roken.
- CONCLUSIE** Polyklonale B-cellymfocytose is een benigne aandoening die wordt gekenmerkt door: (a) polyklonale toename van B-lymfocyten in het perifere bloed; (b) aanwezigheid van binucleaire lymfocyten (butockcellen) in de microscopische differentiatie; (c) polyklonale stijging van IgM. Herkenning is belangrijk om onnodige diagnostiek te voorkomen.

Persisterende polyklonale B-cellymfocytose (PPBL) is een aandoening die gerelateerd is met roken. De incidentie is onbekend, maar het betreft een benigne ziekte die ondergediagnostiseerd wordt. Meer bekendheid van dit ziektebeeld is van belang om overdiagnostiek te voorkomen. In dit artikel presenteren wij een patiënt met PPBL.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 42-jarige vrouw was bij de neuroloog bekend wegens epilepsie, waarvoor ze valproïnezuur, fenobarbital en carbamazepine gebruikte. Zij werd naar de polikliniek Interne Geneeskunde verwezen in verband met een afwijkend bloedbeeld dat was gevonden bij routinematig onderzoek.

Anamnestic had patiënte geen klachten en de verdere voorgeschiedenis was niet relevant. Patiënte rookte, reeds 30 pakjaren; zij meldde geen alcoholgebruik. Haar vader was bekend vanwege non-hodgkinlymfoom en blaascarcinoom.

Bij lichamelijk onderzoek vonden wij geen afwijkingen, in het bijzonder geen hepatosplenomegalie of lymfadenopathie.

De relevante bevindingen bij laboratoriumonderzoek zijn weergegeven in tabel 1. Bij onze patiënte was sprake van een absolute lymfocytose. Daarnaast was er een polyklonale toename van IgM. De differentiaaldiagnose voor absolute lymfocytose staat in tabel 2.

Aanvullend onderzoek naar een verklaring voor de lymfocytose, zoals virusserologisch en oriënterend beeldvormend onderzoek naar hepatosplenomegalie en lymfadenopathie, toonden geen afwijkingen.

Differentiatie van het perifere bloed toonde zogenaamde 'butockcellen' (figuur). Bij immunofenotypering van het perifere bloed, bleek het te gaan om een polyklonale toe-

Amphia Ziekenhuis, afd. Interne
Geneeskunde, Breda.

Drs. N. Verheijden, aios interne geneeskunde; dr.

ir. T.A.M. Ermens, klinisch chemicus;

dr. J.W.J. van Esser, internist.

Contactpersoon: drs. N. Verheijden
(nverheijden@amphia.nl).

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen van patiënt A

bepaling	referentiewaarden	patiënt A
Hb	7,5-10 mmol/l	8,9
Ht	0,4-0,5	0,44
leukocyten	4-10 x 10 ⁹ /l	16,2
lymfocyten	1,0-3,5 x 10 ⁹ /l	11,86
monocyten	0,1-1,0 x 10 ⁹ /l	0,49
segmentkernigen	1,5-7,5 x 10 ⁹ /l	3,90
atypische lymfocyten	-	+++
MCV	80-100 fl	99
trombocyten	150-400 10 ⁹ /l	213
BSE	0-20 mm/h	36
M-proteïne	negatief	negatief
IgM	0,4-2,30 g/l	7,86
IgA	0,7-4,00 g/l	0,86
IgG	7,0-16,0 g/l	11,8

name van rijpe B-cellen. Beenmergonderzoek toonde voorts een ongestoorde erytropoëse, myelopoëse en megakaryopoëse, en eveneens een polyklonale toename van B-lymfocyten.

Op basis van een polyklonale toename van B-lymfocyten, de aanwezigheid van buttockcellen en een polyklonale toename van IgM stelden wij de diagnose 'persisterende polyklonale B-cellymfocytose (PPBL)'. Het gebruik van anti-epileptica als oorzaak van de lymfocytose werd onwaarschijnlijk geacht, aangezien hierbij geen buttockcellen en verhoogde IgM-concentratie worden waargenomen. Waarschijnlijk was dat de nicotineabusus de oorzaak was. Overigens kan nicotineabusus ook leiden tot een lymfocytose zonder de aanwezigheid van buttockcellen en zonder een verhoogde IgM-uitslag. Patiënte werd geïnformeerd over het benigne karakter van de aandoening en werd geadviseerd te stoppen met roken.

BESCHOUWING

Persisterende polyklonale B cellymfocytose (PPBL) is een benigne aandoening. Herkenning van de aandoening is belangrijk om overmatige diagnostiek en overbodige behandeling te vermijden. De diagnose moet voldoen aan de volgende 3 criteria: (a) polyklonale toename van B-lymfocyten in het perifere bloed; (b) aanwezigheid van buttockcellen in de microscopische differentiatie; (c) polyklonale stijging van IgM.¹

DIAGNOSTIEK

Een beenmergonderzoek, zoals wij hebben verricht, was overbodig voor het stellen van de diagnose. De B-lymfocyten zijn polyclonaal, wat betekent dat er bij immuno-

fenotypisch onderzoek een normale kappa-lambdaratio is. Hiermee onderscheidt PPBL zich van chronisch lymfoproliferatieve aandoeningen zoals chronische lymfatische B-celleukemie (B-CLL), waarbij er wel sprake is van een monoclonale populatie B-cellen. Op grond hiervan onderscheidt PPBL zich tevens van de monoclonale B-cellymfocytose (MBL), zoals recent in het *Tijdschrift* beschreven.² MBL wordt beschouwd als een voorstadium van CLL. Van PPBL is niet bewezen dat ze overgaat in een monoclonale aandoening.

Buttockcellen Het morfologische kenmerk van PPBL zijn binucleaire lymfocyten: buttockcellen. De aanwezigheid van deze cellen is ook beschreven na bestraling,³ bij patiënten met B-CLL,¹ en bij patiënten met een marginale lymfocytose.⁴

PATHOFYSIOLOGIE

De pathofysiologie van PPBL is onbekend. Er is een sterke relatie met roken; er zijn slechts 2 patiënten met PPBL beschreven die niet rookten.¹ Daarnaast wordt er ook een relatie met epstein-barrvirus beschreven.⁵

Er zijn ook aanwijzingen voor een genetische component bij het ontstaan van PPBL. Dit uit zich in 3 aspecten. Ten eerste is er een samenhang met HLA-DR7 bij 90% van de patiënten met PPBL.⁶

Ten tweede komt er in de polyklonale B-cellen een extra isochromosoom voor: +i(3q).¹ Dit extra isochromosoom is, behalve bij patiënten met PPBL, ook bij 1 patiënt met de ziekte van Waldenström beschreven en bij enkele patiënten met B-CLL.⁷

Ten derde wordt er premature chromosoomcondensatie waargenomen. Chromosoomcondensatie is een proces dat

TABEL 2 Differentiaaldiagnose van persisterende absolute lymfocytose

differentiaaldiagnose

benigne aandoening

medicamenteus (anti-epileptica)
virale infectie (CMV, EBV, varicella)
bacteriële infectie (tuberculose, syfilis)
asplenisme
polyklonale B-cellymfocytose
nicotineabusus
stress

maligne aandoening

chronisch lymfoproliferatieve aandoeningen (B-CLL, mantelcellymfocytose)
monoklonale B-cellymfocytose (MBL)

CMV = cytomegalovirus; EBV = epstein-barrvirus; B-CLL = chronische lymfatische B-celleukemie

LEERPUNTEN

normaal gesproken plaatsvindt bij een cel die in mitose is en is essentieel voor de celdeling. Bij patiënten met PPBL vindt het daarentegen plaats in cellen die nog in de interfase van de celdeling zijn.¹

In een studie werd een populatie van 111 patiënten met PPBL onderzocht.¹ Bij 34% van de 98 patiënten uit deze studie bij wie cytogenetische analyse was verricht, was +i(3q) aanwezig. Bij 8% van deze patiënten werd premature chromosoomcondensatie waargenomen en bij 31% waren beide fenomenen aanwezig. Bij 84 patiënten werd fluorescentietechniek gebruikt; met deze techniek werd bij 71% van de patiënten isochromosoom +i(3q) gedetecteerd.

Verder lijkt een defect in de cellulaire apoptoseroute een rol te spelen. Polyklonale B-cellen bij patiënten met PPBL blijken namelijk niet gevoelig voor stimulatie van de Fas-receptor.⁸ Normaal gesproken leidt stimulatie van deze receptor tot apoptose, maar bij patiënten met PPBL blijft apoptose uit.

Buttockcellen en ook andere genetische afwijkingen (die hier buiten beschouwing zijn gelaten), werden ook gevonden bij een aantal familieleden van patiënten met PPBL, die zelf op dat moment niet waren gediagnosticeerd met PPBL.⁹

BEHANDELING EN FOLLOW-UP

De behandeling van PPBL bestaat uit stoppen met roken; in de praktijk blijkt dit moeilijk. Bij patiënten die wel stoppen, nam de lymfocytose af, maar het extra isochromosoom 3q bleef aantoonbaar.

PPBL heeft een relatief niet-ernstig beloop. In een follow-

- **Persisterende polyklonale B-cellymfocytose is een benigne aandoening die wordt gekenmerkt door: (a) polyklonale toename van B-lymfocyten in het perifere bloed; (b) aanwezigheid van binucleaire lymfocyten ('buttockcellen') in de microscopische differentiatie; (c) polyklonale stijging van IgM.**
- **De precieze pathofysiologie is onbekend, maar er bestaat een sterke relatie met roken; ook spelen genetische factoren een rol.**
- **Als er buttockcellen zijn vastgesteld, volstaat immunofenotypering om onderscheid te maken met een lymfoproliferatieve aandoening; verdere diagnostiek is eerst niet nodig.**
- **Behandeling bestaat uit stoppen met roken.**
- **Er bestaan geen goede studies naar de bij PPBL gevonden genetische afwijkingen en het ontstaan van een monoclonale B-celpopulatie; follow-up wordt daarom wel geadviseerd.**

upstudie met een mediane follow-up van 4,4 jaar, werden 111 patiënten met PPBL vervolgd: 3 patiënten ontwikkelden een non-hodgkinlymfoom, 2 patiënten een diffuus grootcellig B-cellymfoom en 1 een marginalezonelymfoom van de milt.¹³ De mogelijkheid om een monoclonale B-cel populatie te ontwikkelen, lijkt dus aanwezig. Hoewel het fenotype van de lymfocyten bij patiënten met PPBL niet monoclonaal is, kan wel een klonaal afwijkend genotype worden aangetroffen, zoals boven beschreven. Zolang goede onderzoeken naar de relatie tussen de bij PPBL aangetroffen genetische afwijkingen en het ontstaan van een monoclonale B-celpopulatie ontbreken, is follow-up, bij voorkeur in studieverband, mogelijk toch aangewezen.

CONCLUSIE

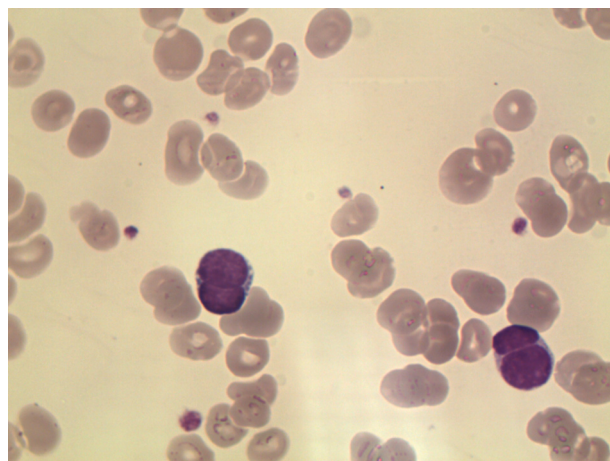
Persisterende polyklonale B-cellymfocytose (PPBL) is een benigne aandoening waarbij er een toename is van polyklonale B-lymfocyten, met de aanwezigheid van binucleaire lymfocyten, zogenaamde 'buttockcellen'. Zowel roken als een genetische component lijken een rol te spelen bij het ontstaan van PPBL. Herkenning is belangrijk om overmatige diagnostiek en onterechte behandeling te voorkomen. Indien het perifere bloed buttockcellen toont, volstaat immunofenotypering om onderscheid te maken met een lymfoproliferatieve aandoening.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 april 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3149

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)



FIGUUR Bloeduitstrijk van patiënt A met 2 paarsaangekleurde binucleaire lymfocyten, zogenaamde 'buttock'-cellen, zo genoemd vanwege hun karakteristieke uiterlijk (may-grünwald-giemsakleuring; microscopische vergroting circa 1000 x).

LITERATUUR

- 1 Cornet E, Lesesve JF, Mossafa H, et al. Long-term follow-up of 111 patients with persistent polyclonal b-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes. *Leukemia*. 2009;23(2):419-422.
- 2 Schindhelm RK, van Marwijk Kooy MR, Coenen JL et al. Monoklonale B-cellymfocytose: fysiologische bevinding of voorstadium van chronische lymfatische leukemie? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A1520.
- 3 Roy-Taranger M, Mayaud G, Davydoff-Alibert S. Binuclear lymphocytes in the blood of individuals irradiated by a low dose. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1965;10:958-65.
- 4 Samson T, Mossafa H, Lusina D, et al. Dicentric chromosome 3 associated with binucleated lymphocytes in atypical B-cell chronic lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1749-54.
- 5 Mitterer M, Pescosta N, Fend F, et al. Chronic active Epstein-Barr virus disease in a case of persistent polyclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol*. 1995;90:526-31.
- 6 Troussard X, Flandrin G. Chronic B-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes (LWBL): a review of 38 cases. *Leuk Lymphoma*. 1996;20:275-9.
- 7 Wong KF, So CC, Chan JCW, et al. Gain of chromosome 3/3q in B-cell chronic lympho-proliferative disorder is associated with plasmacytoid differentiation with or without IgM overproduction. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;136:82-5.
- 8 Roussel M, Roué G, Sola B, et al. Dysfunction of the Fas apoptotic signaling pathway in persistent polyclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica*. 2003;88:239-40 Medline.
- 9 Delage R, Jacques L, Massinga-Loembe M, Poulin J 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.