

Diagnóstico de Leucemia Prolinfocítica

Prolymphocytic leukemia diagnosis

Saenz M, Luchetta P, Miño A, Mari S, Dufour C.

Hospital Naval Pedro Mallo

magu_saenz@hotmail.com

Fecha de recepción: 02/03/014
Fecha de aprobación: 17/05/2015



ATENEO
ANATOMOCLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 19 nº 3: 246-254
Septiembre - Diciembre 2015

Palabras clave: linfoproliferativo,
prolinfocítica,
linfocitosis.

Keywords: Lymphoid disorders,
Prolymphocytic,
Lymphocytosis

Resumen

La leucemia prolinfocítica es una entidad poco frecuente, con características propias. Para su diagnóstico requiere ser diferenciada de otros síndromes linfoproliferativos crónicos. Se presenta el caso de una paciente de 72 años, de sexo femenino, con antecedentes de ictiosis y trastorno bipolar que presento leucocitosis con linfocitosis, anemia y plaquetopenia. Se constató adenomegalias generalizadas y esplenomegalia. Se diagnosticó leucemia prolinfocítica. Se destaca la importancia de la citomorfología como primer elemento para situarse en el diagnóstico diferencial y orientación diagnóstica.

La terapéutica realizada fue inmunoquimioterapia con Rituximab, Bendamustina y Mitoxantrona precedida por radioterapia esplénica con el objetivo de disminuir la carga tumoral.

Abstract

Prolymphocytic leukemia (PLL) is a rare entity with its own distinct character. For proper diagnosis needs to be differentiated from other B lymphoproliferative syndromes.

We report the case of a female patient aged 72 with history of ictiosis and affective bipolar disorder. The blood test evidenced very high white blood count, lymphocytosis, anemia and thrombocytopenia. The physical examination showed massive splenomegaly and lymphadenopathy. Prolymphocytic leukemia it is diagnosed. We highlight the importance of cytomorphology as the first step in the differential diagnosis and diagnostic guidance. The therapy of choice was the combination of Rituximab, Bendamustine and Mitoxantrone associated with splenic radiotherapy.

Introducción

La leucemia prolinfocítica es un desorden raro de linfocitos maduros, subtipos B y T, con forma de presentación y características clínicas distintivas⁽¹⁾. Fue descrito por primera vez en 1970, donde se interpretó inicialmente como una variante de la LLC. El diagnóstico de la leucemia prolinfocítica es poco habitual debido a la escasa frecuencia de presentación de esta neoplasia linfoide. Representa el 1 al 2 % de todas las leucemias en adultos. Debido a esto y a la disparidad de recursos en los distintos centros de nuestro país, cobra verdadera importancia la valoración de la citomorfología, así como el conocimiento de las características distintivas y morfológicas de esta entidad.

Caso clínico

Paciente de 72 años, sexo femenino, con antecedentes de ictiosis diagnosticada a temprana edad y trastorno bipolar. Consultó por astenia, adinamia, mialgias y acúfenos. Refería leucocitosis progresiva de ocho meses de evolución, no habiéndose estudiado hasta el momento por factores propios de la paciente. Al examen físico se constató piel seca y descamativa en forma generalizada, adenomegalias de consistencia duro elástica, no adheridas a planos profundos, indoloras a la palpación, en regiones laterocervical, axilar, e inguinal bilaterales; hepatomegalia a 6 cm por debajo del reborde costal y esplenomegalia hasta la línea umbilical.

En el hemograma se observó leucocitos 400.000/mm³ (de ellos 87% linfocitos, 7% neutrófilos, 1% monocitos, 5% basófilos, 0% eosinófilos), hematocrito 27,9%, hemoglobina 8,9 gr/dl, plaquetas 108.000/mm³.

LDH 286 UI/l. Urea y creatinina normales. Transaminasas y bilirrubina normales. FAL aumentada, 438 UI/l (VN 70-290). Proteinograma electroforético: proteínas totales 5,95 gr/l, albúmina 3,5 gr/l, alfa 1 0,30 gr/l, alfa 2 0,70 gr/l, beta 0,85 gr/l y gammaglobulinas 0,80 gr/l. Prueba de Coombs directa: negativa. En el extendido de sangre periférica se observó una población monomorfa de células algo mayores que los linfocitos, con núcleo redondo, cromatina ligeramente laxa, nucléolo prominente. El citoplasma, basófilo claro. No se observaron gránulos⁽²⁾. En la serie roja se halló anisocitosis, poiquilocitosis, dacriocitos, estomatocitos y Cuerpos de Howell-Jolly. Plaquetas disminuidas.

Se realizó TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis donde se observó hepatoesplenomegalia, adenomegalias cervicales, axilares, retroperitoneales e inguinales bilaterales.

Por el cuadro clínico sumado a los datos de laboratorio y citomorfología se interpretó como un síndrome linfoproliferativo crónico, por lo que se realizó una punción de médula ósea, citometría de flujo y examen citogenético⁽³⁾. Citometría de flujo: la población patológica representó el 80% de las células estudiadas, marcación CD 45++, CD 49 +++, CD 20 ++, CD 22 ++, FMC 7 + débil, CD 79 b. Se demostró monoclonalidad con restricción de la cadena liviana lambda. CD5, CD10 y CD23 fueron negativos.

Examen citogenético de médula ósea: cariotipo normal, 46, XX.

La biopsia de médula ósea informó: infiltrado medular difuso por población monomorfa correspondiente a prolinfocitos, con compromiso típicamente trabecular.

El puntaje inmuno fenotípico de Matutes y col dio cero, por la que queda descartado el diagnóstico de LLC⁽⁴⁾. Se arribó al diagnóstico de leucemia prolinfocítica -B (LPL-B)

Discusión

Las leucemias prolinfocíticas (LPL) son un grupo de neoplasias linfoides con características morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares distintivas. Se deben a un desorden de linfocitos maduros, clasificándose en LPL-B y LPL-T. Representan el 1 % de todas las leucemias linfocíticas. La edad media de presentación varía según sea la forma, LPL-T 61 años, y 69 para la LPL-B. En ambos tipos la enfermedad es más frecuente en varones (relación 2:1). Se ha estudiado el rol de distintos oncogenes en este tipo de neoplasia. En efecto, la leucemia prolinfocítica T se asocia a la expresión del gen TCL1 y la mutación del gen de la ataxia telangiectasia (ATM). Se ha demostrado relación del gen TP53 en la patogenia de la leucemia prolinfocítica B.

La LPL-B presenta curso clínico agresivo y es refractaria a la quimioterapia convencional. La supervivencia promedio es de 3 años. Fue descrita por primera vez en 1974 por Galton⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Originalmente fue interpretada como una variante de la LLC-B. La WHO la define como una enfermedad maligna caracterizada por la presencia de prolinfocitos en sangre periférica, médula ósea y bazo.

La forma de presentación más frecuente es una enfermedad avanzada, con síntomas B, esplenomegalia masiva, adenopatías mínimas o ausentes y linfocitosis. De todos los signos, la esplenomegalia es el de presentación más constante. Ambas formas, LPL-T y LPL-B, pueden en un pequeño grupo de pacientes presentarse de forma asintomática, de años o meses de duración para presentar luego un cuadro progresivo. Un tercio de los pacientes puede desarrollar adenomegalias. Pueden presentar compromiso de piel y serosas, lo que ha sido descrito asociado a la LPL-T.

El diagnóstico de LPL-B requiere ser diferenciado de la LLC con prolinfocitos aumentados (LLC variante prolinfocítica), y de la LLC transformada⁽¹⁾.

Otros diagnósticos diferenciales deben descartarse ante un paciente añoso, portador de un síndrome linfoproliferativo crónico B, donde predomina la esplenomegalia en el contexto de una marcada linfocitosis; ellos son: el linfoma del manto, el linfoma marginal esplénico y la tricoleucemia en su forma variante. La clave del diagnóstico es la citomorfología. El recuento de prolinfocitos debe ser mayor a 55%, habitualmente se acerca al 90%. El prolinfocito se reconoce como una célula de mayor tamaño que el linfocito maduro, cerca del doble del tamaño de los linfocitos pequeños de la LLC. La cromatina es moderadamente condensada, a diferencia de la cromatina compacta de la LLC. Presentan un nucléolo central prominente y una línea que delimita netamente al núcleo más marcada que en la LLC o en la LLC variante prolinfocítica. El citoplasma basófilo y agranular toma la tinción un color suavemente basófilo, lo que lo diferencia de la variante de la tricoleucemia y de los linfocitos circulantes del linfoma marginal esplénico. En todos los casos de LPL-B y en el 50% de los casos de LPL-T, el núcleo es redondo u oval. En la otra mitad de los casos de LPL-T, el núcleo es irregular. En efecto presenta circunvoluciones aunque menos marcadas que en el síndrome de Sérsary o en la leucemia linfoma de células T, ambos diagnósticos diferenciales de LPL-T⁽⁶⁾. La presencia de cuerpos de Howell-Jolly se interpretó en este paciente como secundaria a hipoesplenismo por infiltración neoplásica.

La biopsia de médula ósea muestra un infiltrado intersticial y nodular, con distribución intratrabecular. Este hallazgo es característico de LPL-B. No se observan centros germinativos, más comunes en la

LLC.

La histología del bazo muestra compromiso nodular de la pulpa blanca e infiltración de la pulpa roja por células de aspecto prolinfocítico.

En cuanto al inmunofenotipo, las células de la LPL-B expresan intensamente antígenos pan-B, CD20, CD22, CD24, CD79b y FMC 7. La monoclonalidad queda demostrada por la restricción de la cadena liviana. Presenta inmunoglobulinas de superficie (IgM o IgM/IgD). La mayoría de los casos son CD5 y CD23 negativos. Cerca de un tercio de los casos de LPL-B pueden ser CD5 +, lo que plantea el diagnóstico diferencial con el linfoma del manto en fase leucémica. El hallazgo de la translocación (11,14) y la expresión de ciclina D1 y/o SOX 11 identifican al linfoma de células del manto en su presentación leucémica. La determinación de SOX 11 cobra importancia en los casos de linfoma del manto ciclina D1 negativo, ya que este gen codifica un factor de transcripción específico para linfoma del manto⁽⁷⁾. La mitad de los casos pueden expresar ZAP 70 y CD38. Contrario a lo que se creía, ambos hallazgos no demostraron valor pronóstico. La alteración citogenética más común en LPL-B es la delección del 17p con pérdida de TP53. Se ha detectado la mutación del gen TP53 en el 50% de los casos estudiados. La presencia de esta mutación se asocia a resistencia primaria a la terapéutica basada en análogos de purinas, sin embargo, se han reportado resultados satisfactorios con Alemtuzumab. En la mayoría de los casos donde se detectó delección del TP53 se asoció la ausencia de mutación del gen de la porción variable de la cadena pesada de la Ig. La mutación del gen que codifica la proteína p53 puede ser a nivel de la secuencia que la codifica, dando una proteína anómala, o a nivel del sitio de unión de los microRNA reguladores, generando proteína normal pero disminuida⁽⁸⁾. Son pocos los casos donde el estudio citogenético resultó anormal debido a la dificultad para obtener prolinfocitos en metafase. Utilizando la técnica FISH se han detectado las siguientes alteraciones: delección 13q14, delección 17p, delección monoalélica del 11q23, translocación (6;12), y aberraciones del 1q y 1p.

El hallazgo de la translocación (11;14) fue inicialmente asociado a la LPL-B. Actualmente se sabe que se asocia a la fase leucémica del linfoma del manto. Existen diferencias clínicas y citológicas que permiten diferenciar a la LPL-B de otras entidades que se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla I: diagnóstico diferencial de leucemias y linfomas de células B maduras (adaptado de Dearden C, How I treat prolymphocytic leukemia)

	LPL-B	LLC/PL	Linfoma del manto	Linfoma marginal esplénico	Tricoleucemia variante
Recuento GB	>100.000/mm ³	Variable	<50.000/mm ³	Normal o levemente aumentado	20-40.000/mm ³
Citomorfoloía	Núcleo redondo u oval Nucléolo prominente Citoplasma levemente basófilo agranular	Doble población linfocitaria LLC (linfocitos de pequeño tamaño, citoplasma escaso, cromatina compacta) y prolinfocitos	Mayor tamaño, núcleo irregular, hendido	Citoplasma basófilo, prolongaciones delgadas cortas, unipolares	Núcleo uni o bilobulado Nucléolo prominente Prolongaciones citoplasmáticas
Inmunofenotipo	CD22 + fuerte CD79b +/- CD23 - CD5 - Smlg fuerte IgM CD10-	CD22 + suave CD79b + suave CD23 +/- CD5 +/- Smlg suave IgM/IgD CD10-	CD22 +/- CD79b +/- CD23 - CD5 +/- Smlg fuerte IgM/IgD Ciclina D1 + SOX 11 Bcl 2 +	CD22 +/- CD79b +/- CD23 + suave (30%) CD5 - Smlg +/- IgM/IgD	CD22 +/- CD79b +/- CD23 - CD5 - IgG fuerte CD11c+ CD103+ Anexina 1
Alteraciones Citogenéticas	Del 11q Del 13q Del 17p	Del 13q Del 11q Del 17p Trisomía 12	Translocación (11;14)	Delección 7q Trisomía 3 Trisomía 18	
Médula ósea	Patrón intersticial o nodular sin centros proliferativos	Patrón intersticial o nodular con centros proliferativos	Células con núcleos irregulares	Patrón nodular e intrasinusoidal	Patrón intrasinusoidal, sin aumento de fibras de reticulina
Afectación esplénica	Infiltración de pulpa roja y blanca por prolinfocitos	Compromiso de ambas pulpas con centros proliferativos	Patrón micronodular generalizado. Nódulos de la pulpa blanca aumentados de tamaño. Centros germinativos residuales en el 50% de los casos	Compromiso de pulpa roja y blanca con expansión de esta última	Expansión de la pulpa roja con lagos sanguíneos pulpa blanca atrófica

LPL: leucemia prolinfocítica. **LLC/PL:** leucemia linfoide Crónica variante prolinfocítica.

Edad de presentación: son similares de una patología a otra. Todas se caracterizan por presentarse en pacientes añosos.

Todos los cuadros comparados predominan en hombres a excepción del linfoma marginal esplénico, donde se iguala ambos sexos.

Es muy importante establecer los diagnósticos diferenciales debido a que el tratamiento es diferente. Al igual que en LLC, el tratamiento quimioterápico no está indicado en pacientes asintomáticos; pero a diferencia de esta entidad, es poco frecuente que los pacientes portadores de LPL-B se mantengan asintomáticos por largo tiempo.

De acuerdo con el estado funcional y la edad de la paciente, ante las manifestaciones clínicas secunda-

rias al cuadro hiperleucocitario, se realizó radioterapia esplénica en una dosis total de 500 cGy, con intención de disminuir la carga tumoral. Se inició prefase con ciclofosfamida 750 mg/m² en dosis única y dexametasona 40 mg/día por 4 días. Luego se realizó esquema con Rituximab 375 mg/m² día 1 (cada 28 días) - Bendamustina 90 mg/m² días 2 y 3; y Mitoxantrona 12 mg/m² día 2.

La primera línea de tratamiento en pacientes con

LPL-B, se basa en la combinación de inmunoterapia con Fludarabina o Bendamustina más Rituximab. El esquema Bendamustina asociado a Rituximab ha demostrado eficacia en LLC y otros síndromes linfoproliferativos B con menor toxicidad con respecto a la Fludarabina. Se ha demostrado actividad al asociar antraciclínicos como la Mitoxantrona.

En julio de 2010 la Comisión Europea aprueba el uso de Bendamustina en primera línea para el tratamiento de la LLC en pacientes no candidatos a Fludarabina, siendo la mejor opción terapéutica para pacientes añosos con múltiples comorbilidades. La Bendamustina es un derivado de la mecloretamina con estructura similar a agentes alquilantes y análogos de purinas, lo que le confiere una doble actividad. Por tres mecanismos distintos produce extenso daño del ADN causando la denominada “catástrofe mitótica”. Es un potente inductor de apoptosis dependiente de p53, lo que significa que puede inducir apoptosis en células con alteraciones funcionales de p53. Actúa sinérgicamente con los análogos de purinas. En comparación con la Fludarabina se observó que la Bendamustina es menos nociva para la población de linfocitos T⁽⁹⁾. La combinación de esta droga con Rituximab ha demostrado gran efectividad en el tratamiento de la LLC y del linfoma folicular

recaído⁽¹⁰⁾. La combinación Bendamustina más Rituximab ha sido propuesta para el tratamiento de la leucemia prolinfocítica B.

Los efectos tóxicos más comúnmente observados con bendamustina fueron la mielosupresión e infecciones.

La presencia de mutación/delección del TP53 se asocia a resistencia primaria a la terapia basada en análogos de las purinas. Se ha reportado remisión completa en dos pacientes portadores de LPL-B y alteración del TP53, que recibieron Alemtuzumab.

Pacientes con esplenomegalia masiva o aquellos que fueron refractarios a quimioterapia pueden ser tratados con esplenectomía o irradiación esplénica. Esta conducta puede a su vez disminuir los efectos del hiperesplenismo.

El trasplante de células madres hematopoyéticas debe ser considerado en pacientes jóvenes que hayan respondido al tratamiento quimioterápico de primera línea.

La paciente que se presenta cumplió al momento 4 ciclos con Rituximab-Bendamustina. Se objetivó descenso de la leucocitosis con recuentos actuales de 80.000 linfocitos/ml. Presentó disminución de tamaño del bazo y de las adenomegalias. Los acúfenos, interpretados secundarios a la hiperleucocitosis, desaparecieron luego del primer esquema realizado.

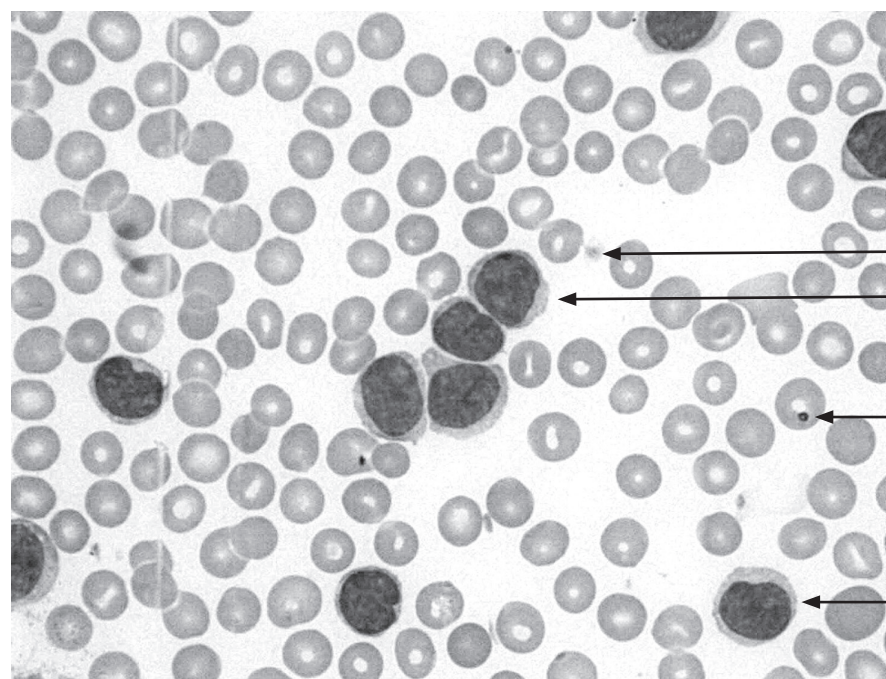
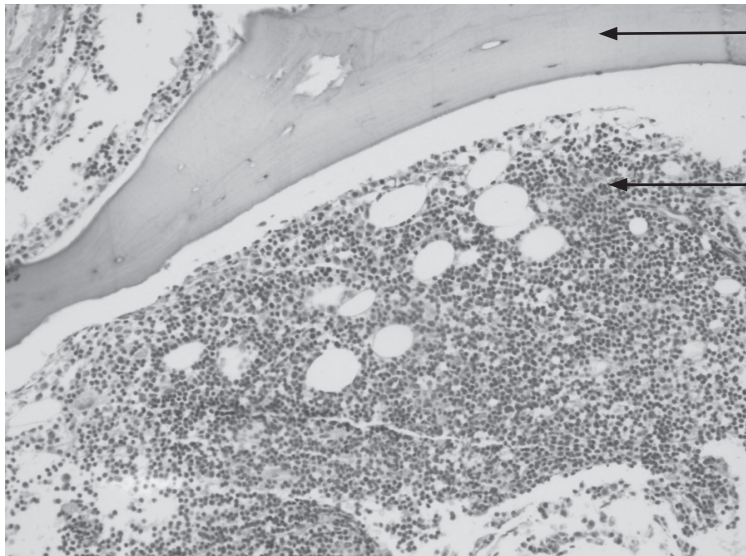


Figura 1: frotis de sangre periférica. Se observan prolinfocitos (100 x)

- ← Plaqueta
- ← Citoplasma basófilo agranular
- ← Cuerpo de Howell-Jolly
- ← Nucleólo prominente



Trabécula ósea

Infiltrado de células monomorfas contiguo a la trabécula ósea

Figura 2: corte de médula ósea a 40 aumentos. Hematoxilina eosina.

Figura 3:
TAC de abdomen.
Se observa
hepatoesplenomegalia

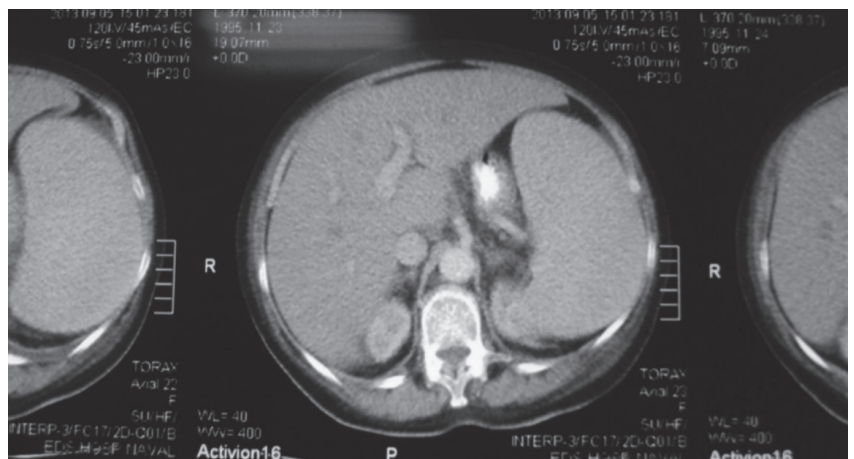


Figura 4:
TAC de abdomen.
Se observa adenomegalias retroperitoneales



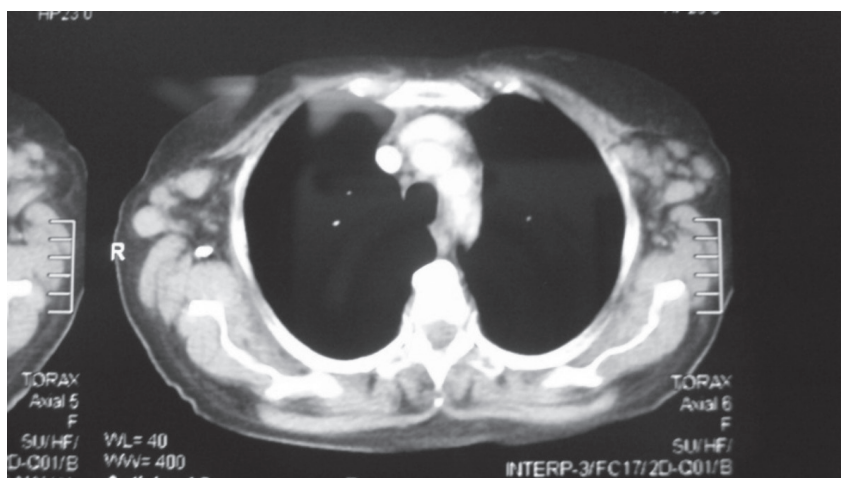


Figura 5:
TAC de tórax.
Obsérvense las adenomegalias axilares bilaterales

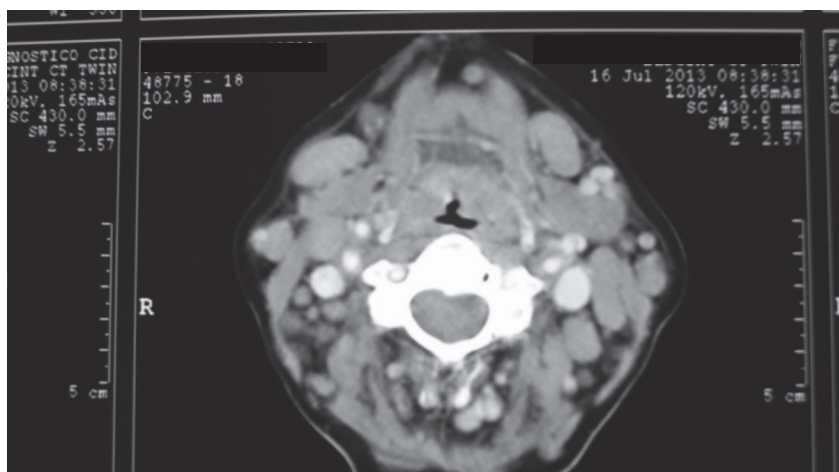
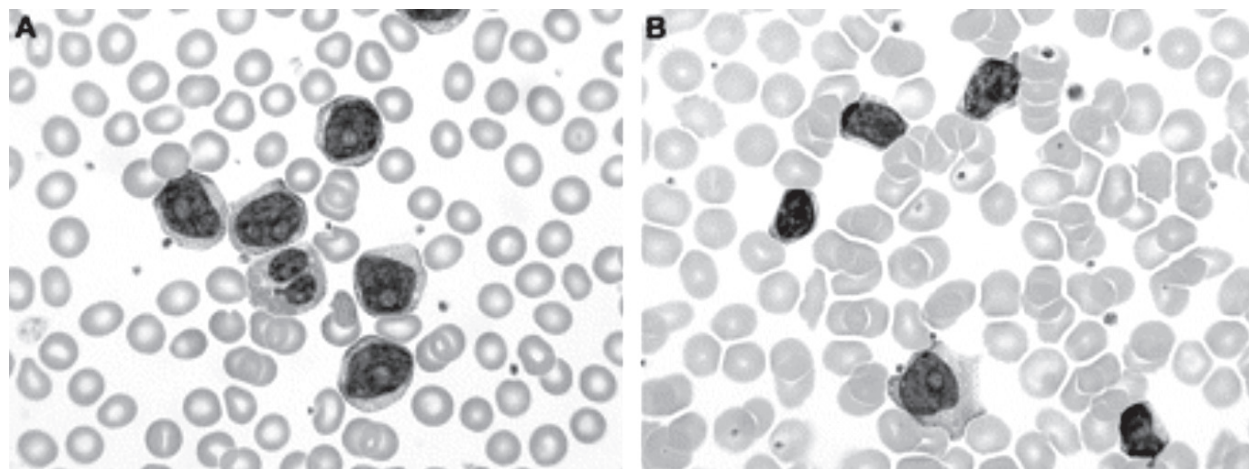
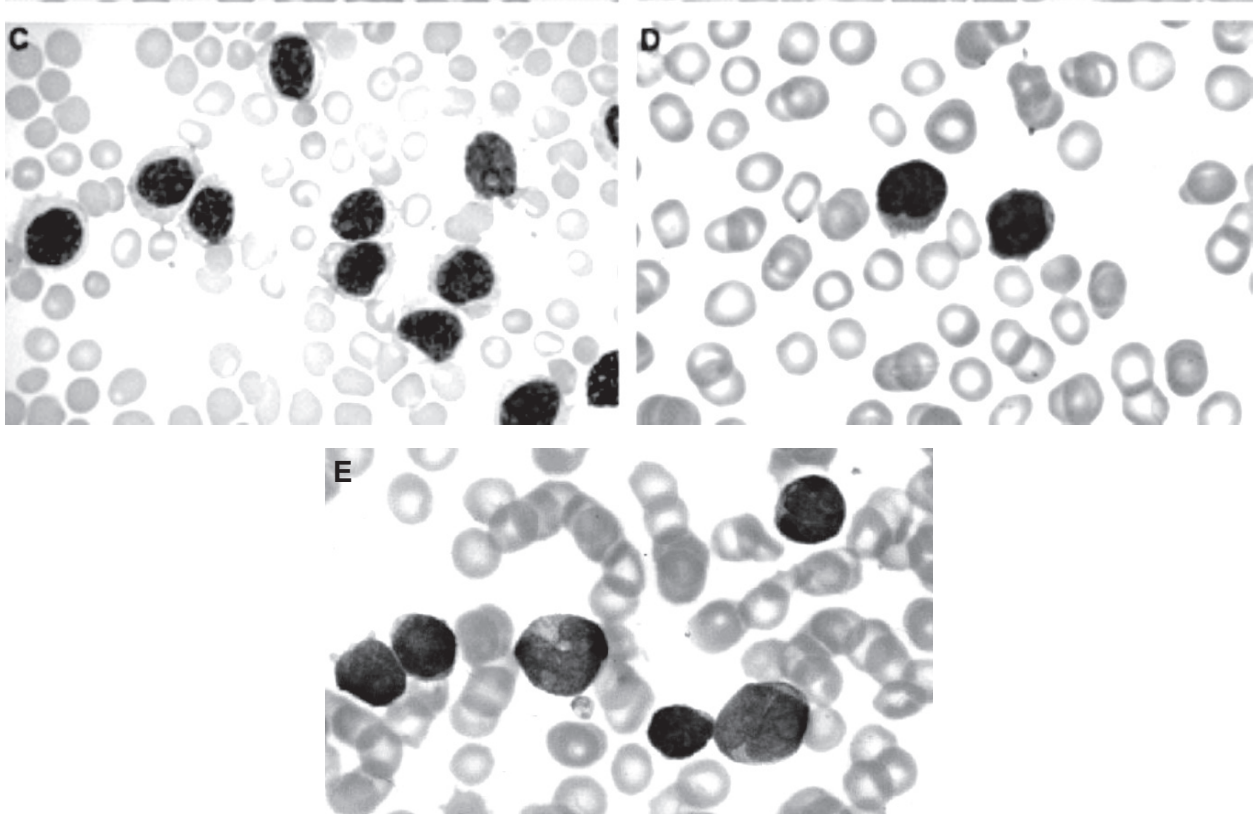


Figura 6:
TAC de cuello.
Se observan numerosas adenomegalias bilaterales





- A- Leucemia prolinfocítica: son de mayor tamaño que los linfocitos maduros, con núcleo redondo, nucléolo prominente y citoplasma basófilo claro.
- B- LLC/PL: se observa un prolinfocito junto a linfocitos LLC (son de menor tamaño, cromatina condensada y citoplasma escaso).
- C- LCV variante: núcleo redondo o ligeramente escotado, más voluminoso y de cromatina más laxa que lo normal. Nucléolo conspicuo y citoplasma basófilo con prolongaciones citoplasmáticas en toda su circunferencia.
- D- SMZL: citoplasma basófilo con prolongaciones citoplasmáticas polares. Núcleo.
- E- Linfoma del manto: el núcleo ocupa casi toda la célula, con cromatina moderadamente condensada, de aspecto punteado muy característico, el núcleo presenta 1 ó 2 hendiduras poco profundas (aunque menos que en LF), que la asemejan al centrocito centrofolicular. El citoplasma es escaso.

(adaptado de Dearden C, How I treat prolymphocytic leukemia)

Conclusiones

La leucemia prolinfocítica B es una entidad poco frecuente con características propias.

Destacamos que, ante la presencia de un cuadro hiperleucocitario, la evaluación del frotis de sangre periférica permite sospecharla.

El estudio de sangre periférica por citometría de flujo confirma el diagnóstico.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. Dearden C, How I treat prolymphocytic leukemia 2012; 120: 538-551
2. Grignaschi V, Larripa I, Lucero G, Slavutsky I, Diagnóstico citológico de las hemopatías 1991: 132-168
3. Bezares L, Bistmans A, Cabrejo M, Fernández Grecco H, Gamberale R, Giordano M, y col. Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología 2013 184-185

4. Bezares L, Slavutsky I, Gabus R, Giordano M, Opezzo P, Las neoplasias linfoides 2009: 27-31
5. Monserrat E, Significación biológica y marcadores pronósticos de la leucemia linfática crónica y entidades relacionadas, Servicio de Hematología, Hospital Clinic Provincial de Barcelona.
6. Dearden C, B- and T- cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches Hematology 2012; 645-651
7. Mozos A, Royo C, Hartmann E, De Jong D, Baró C, Valera A y col. SOX 11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype; Haematologica 2009,94(11) 1555- 1562
8. Jardín F, Coiffier B, TP53 and outcome in DLBCL: not only the coding region Blood 2013 121: 4433-4434
9. Bezares RF, Solessi MS, Ledesma LI Bendamustina Hematología , Vol 16 N° 3: 193-199, 2012
10. Chang JF, Kahl BS, Bendamustina for treatment of chronic lymphocytic leukemia, University of Wisconsin - Medicine, Madison WI, USA 2012, 1-8.