

Linfoma/leucemia de células NK a propósito de un caso

NK cell leukemia/lymphoma: a case report

Cia A, Korin L, Gascon Valencia, Yoverlys A,
Vigovich F, Iotti A, Stemmelin G.

Servicio Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires

laurakorin@hotmail.com

Fecha de recepción: 23/09/2016
Fecha de aprobación: 12/11/2016



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 3: 334 - 339
Septiembre - Diciembre 2016

Palabras clave: Linfoma/leucemia de células *natural killer*-T,
Título ADN EBV,
Esquema SMILE.

Keywords: Natural killer-T cell lymphoma/leukemia,
EBV DNA titer,
SMILE regimen.

Resumen

El linfoma/leucemia de células *natural killer*-T (L/L NK-T) es una entidad poco frecuente, de comportamiento agresivo y alta mortalidad sin tratamiento. El estudio anatómo-patológico y la citometría de flujo de médula ósea son claves para el diagnóstico de certeza. La enfermedad se asocia a infección por virus Epstein Barr (VEB) y el título de ADN viral basal constituye un marcador pronóstico independiente. Uno de los tratamientos sugeridos es el esquema quimioterápico SMILE, seguido por eventual consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se presenta el caso de un paciente con L/L NK-T, su diagnóstico, tratamiento y evolución clínica.

Abstract

Natural killer cell lymphoma/leukemia is a rare disease with an aggressive behavior and high mortality rate without treatment. Bone marrow biopsy and flow cytometry are important tools for the diagnosis. This entity is related to Epstein Barr infection and the baseline DNA titer represents an independent prognostic factor. Treatment consists of a chemotherapy regimen called SMILE and eventually stem cell transplant. We report a case of a patient with NK cell lymphoma/leukemia, diagnosis, treatment and clinical outcome.

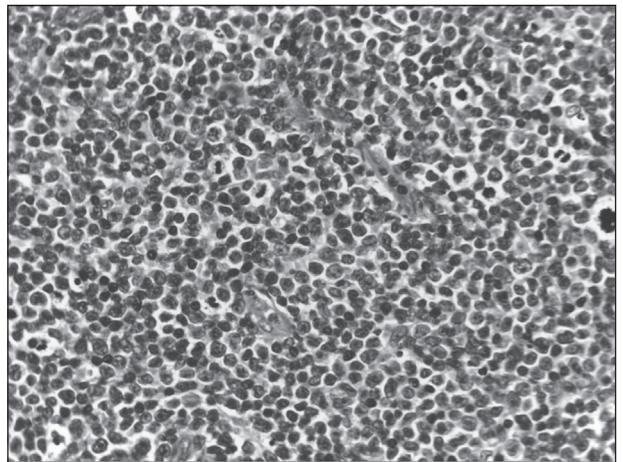
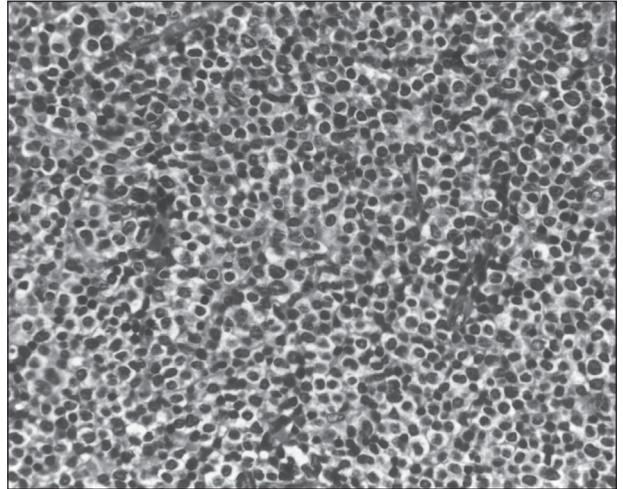
Introducción

La clasificación de la OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides incluye como una entidad independiente al L/L NK-T. Las L/L NK-T aparecen con más frecuencia en el continente asiático (China y Japón), en México y ciertos países de América del Sur. Se postula que en su patogenia intervienen factores genéticos y ambientales como el VEB. El curso natural de la enfermedad es fatal y la mayoría de regímenes de quimioterapia aplicados han fracasado debido en parte a la sobreexpresión del gen de resistencia a fármacos (MDR) por las células neoplásicas. Los protocolos que incluyen L-asparaginasa, como el SMILE, parecen ser más efectivos en el tratamiento de esta enfermedad. La consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos puede ser una opción terapéutica. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de L/L NK-T.

Caso clínico

Paciente de 33 años, sin antecedentes personales de relevancia, que consultó con cuadro clínico de 40 días de evolución, caracterizado por adenopatías cervicales izquierdas dolorosas. Al examen físico se constató presencia de masa adenopática cervical izquierda, adenopatías supraclaviculares, axilares e inguinales bilaterales dolorosas, duroelásticas y no adheridas a planos profundos. No presentaba visceromegalias. No refería síntomas B. Una tomografía confirmó presencia de adenomegalias a nivel cervical bilateral, occipital, submaxilar, submentoniano, en ambas regiones supraclaviculares, axilares e inguinales bilaterales más compromiso mediastinal y hepatomegalia leve homogénea. Laboratorio: hematocrito 40%, leucocitos 21.900/mm³, plaquetas 352000/mm³, LDH 514 U/l (VN 313-618 U/l). Serologías EBV IgG positiva, IgM negativa, carga viral de EBV negativa. Se realizó biopsia de adenopatía supraclavicular izquierda que informó histoarquitectura ganglionar reemplazada por una proliferación difusa de células linfoides medianas, con escaso citoplasma claro y núcleos vesiculosos, algunas con nucléolo evidente, alto recuento mitótico y compromiso focal del tejido periganglionar (**Figuras 1 y 2**).

La inmunomarcación de los cortes mostró: CD3 + citoplasmático, CD56 +, CD99 +, TdT +, BCL2, CD20, CD4, CD8, PAX5, CD10, BCL6, Ciclina D1, C-MYC, CD30, CD5, MUM-1, ALK y CD34 resul-



Figuras 1-2. Anatomía patológica de biopsia ganglionar: proliferación difusa de células linfoides medianas con escaso citoplasma claro y núcleos vesiculosos, algunas con nucléolo (400X).

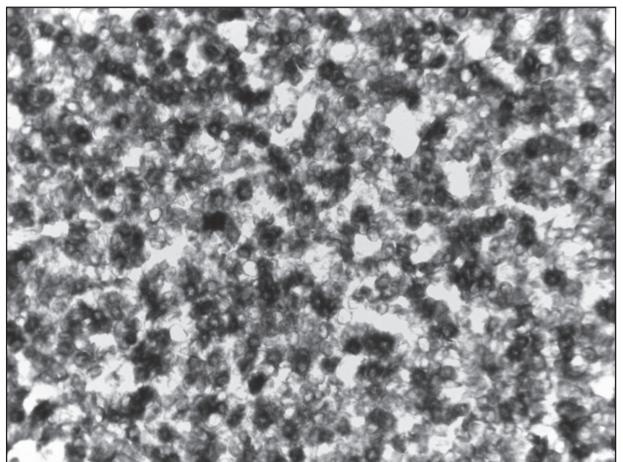


Figura 3. Inmunohistoquímica de biopsia ganglionar: inmunomarcación CD 3 positivo citoplasmático.

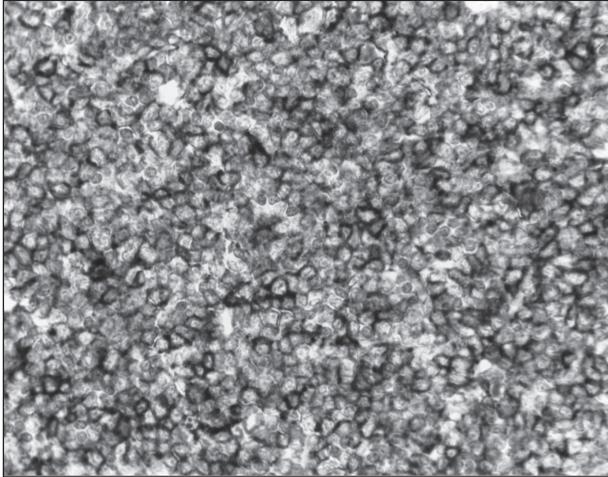


Figura 4. Inmunohistoquímica de biopsia ganglionar: CD 56 positivo.

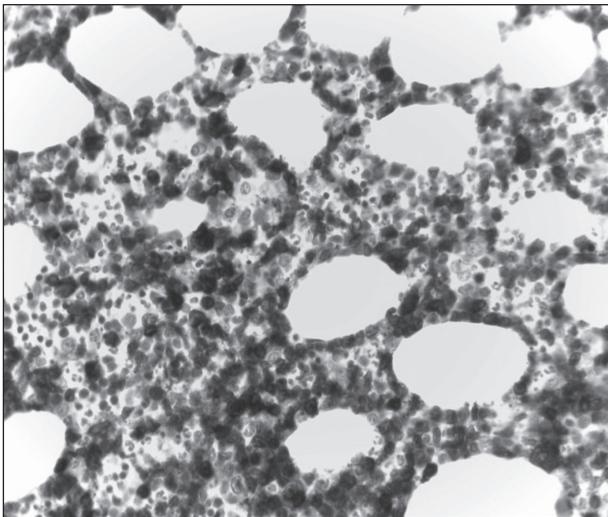


Figura 5. Inmunomarcación de biopsia de médula ósea: CD 3 positivo

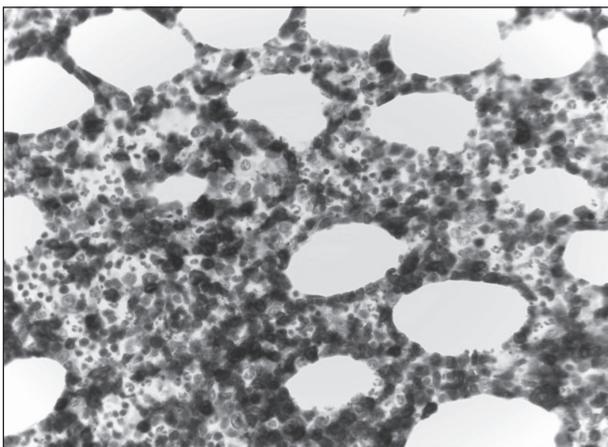


Figura 6. Inmunomarcación de médula ósea: CD 56 positivo

taron negativos. Ki67: 75% (**Figuras 3 y 4**). Inicialmente se interpretó como linfoma linfoblástico T. A posteriori se recibieron resultados de citometría de flujo de médula ósea donde se evidenció presencia de una población patológica CD34 positiva (45.34%), CD3 superficie -, CD3 citoplasmático +, CD7 + intenso, CD 56+, CD 5, CD4, CD8, CD2 y CD19 negativos (**Figuras 5-7**). Con este dato se reinterpretó el cuadro como L/L NK-T.

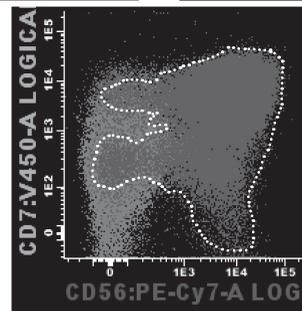
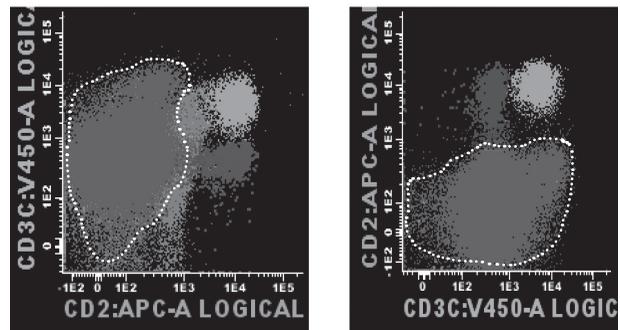
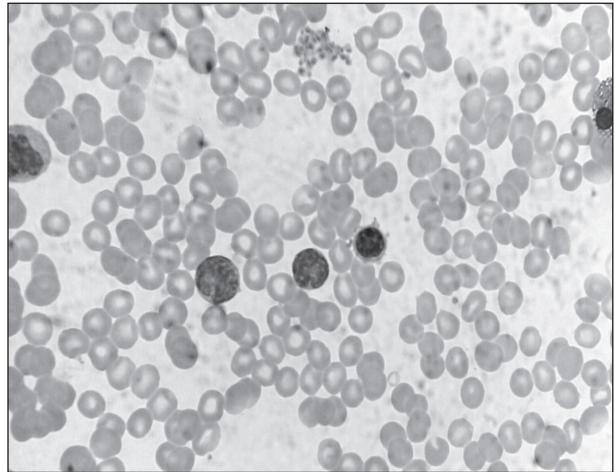


Figura 7. Extendido de médula ósea: se observan elementos linfoides de mediano tamaño con núcleo hendido. Citometría de flujo: CD 3 citoplasmático positivo. CD 56 positivo. Población patológica: área homogénea señalada con las líneas punteadas.

Se inició tratamiento con esquema SMILE (metotrexate 2 gr/m², etopósido 100 mg/m² x 3 dosis,

ifosfamida 1.5 gr/m² x 3 dosis + MESNA, L-asparaginasa 6000 UI/m² x 7 dosis). Completó 3 ciclos de tratamiento y luego se realizó PET SCAN corporal total que no evidenció actividad metabólica del proceso linfoproliferativo. Se realizó estudio de histocompatibilidad con hermanos, no contando con donante relacionado histoiéntico. El paciente fue sometido a consolidación con trasplante autólogo de médula ósea.

Discusión

Los L/L NK-T constituyen una patología altamente agresiva y de rara incidencia, representan el 5% de todas las neoplasias linfoides⁽¹⁾. Son más prevalentes en países de Asia, Centro-América y algunos de América del Sur, como Perú. Es infrecuente en países de Europa y Norteamérica, donde representan menos del 1% de los LNH⁽²⁾.

Esta diferencia en la distribución geográfica podría explicarse en parte por la alta asociación de los L/L NK-T con la infección por VEB, la cual es más prevalente en población asiática y en países subdesarrollados⁽²⁾.

Esta enfermedad se presenta usualmente entre la tercera y cuarta década de la vida, con igual incidencia en ambos sexos. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, pérdida de peso, ictericia, hepatoesplenomegalia y poliadenopatías. El laboratorio cursa con pancitopenia, LDH elevada y alteración del hepatograma.

Puede presentar síndrome hemofagocítico al diagnóstico o durante el curso de la enfermedad como resultado de la activación descontrolada de monocitos-macrófagos por citoquinas producidas por las células neoplásicas. La evolución es tórpida, con una sobrevida sin tratamiento medida en semanas⁽²⁾. Se ha demostrado la asociación de L/L NK-T con infección por VEB. Esto se sustenta en el hallazgo de material génico viral y ARN codificados por el VEB, y en la expresión de proteínas latentes de membrana por inmunohistoquímica en la mayoría de estos tumores⁽⁴⁾.

La anomalía citogenética más frecuente es la delección del cromosoma 6(q21q25). En esta región se encuentran los genes supresores de tumores FOXO3, PRDM1 y HACE1. El gen PRDM1 (BLIMP1) es particularmente importante ya que está implicado en la regulación de la maduración, homeostasis y proliferación de células NK⁽⁶⁾.

Se demostró que el patrón de expresión génica en los tumores de células NK difiere de las células NK normales y otros linfomas T. Distintas vías oncogénicas se encuentran activadas, incluyendo Notch1, Wnt, JAK-STAT, AKT y factor nuclear KB. El perfil de expresión de micro ARN en estos tumores también es distintivo, y conduce a disregulación en la expresión de la proteína supresora de tumores p53, en el ciclo celular y vías de señalización de MAPK. Se ha demostrado la presencia de mutaciones del gen JAK3 en el 35 % de los L/L NK-T, lo que resulta en la activación constitutiva de la vía de señalización JAK-STAT7.

La histología de los tejidos afectados se caracteriza por presentar infiltración angiocéntrica y con angiodestrucción, resultando en necrosis tisular. Las células neoplásicas tienen un tamaño variable, en general son de aspecto inmaduro y presentan gránulos azurófilos en su citoplasma. La presencia de necrosis y un fondo inflamatorio característico dificultan el diagnóstico y plantean diagnóstico diferencial con procesos inflamatorios⁽⁵⁾.

La médula ósea muestra infiltración por células leucémicas que puede ser difusa o en focos y puede acompañarse de histiocitos reactivos y fenómeno de hemofagocitosis. También puede observarse angiainvasión, angiodestrucción, apoptosis y necrosis. El inmunofenotipo constituye una clave diagnóstica. Igual que las células NK normales, las células tumorales no expresan el complejo del receptor T en forma completa; sin embargo, tienen la cadena epsilon de CD3 en el citoplasma y por lo tanto, pueden marcar positivamente para CD3 en la inmunohistoquímica. Esto plantea el diagnóstico diferencial con leucemia/linfoma de células T. En estos casos, la citometría de flujo permite diferenciar las distintas entidades.

De los marcadores utilizados para identificar células NK, el CD56 es el expresado en forma más consistente, sin embargo no es específico y puede ser expresado en otras neoplasias de células T. También expresan gránulos citotóxicos como TIA1, perforina y granzima B.

Respecto a los factores pronósticos, tres índices pronósticos han sido evaluados en L/L NK-T⁽¹⁾.

1) El Índice Pronóstico Internacional (IPI) diseñado para linfoma difuso de células grandes B predice respuesta, pero es de dudoso valor para discriminar pronóstico en los pacientes con estadio IV. La ma-

yoría de ellos presentan valores de LDH aumentados y síntomas B. Además, la edad y un bajo puntaje en las escalas de rendimiento no alcanzan a tener impacto en las sobrevida de los pacientes con L/L NK-T debido a la agresividad de la enfermedad⁽⁸⁾.

2) En el índice pronóstico coreano (NKPI) se identificaron cuatro factores pronósticos: estadio, síntomas B, LDH y presencia de adenopatías. Los pacientes con cero, uno, dos, tres o cuatro factores adversos mostraron tasas de sobrevida global a 5 años de 81, 64, 34 y 7%, respectivamente⁽⁹⁾.

3) Un estudio retrospectivo propuso cuatro factores de riesgo: tipo no nasal, estadio III o IV, estado funcional ECOG ≥ 2 y más de un sitio extranodal. Pacientes con cero, uno, dos o más de dos factores mostraron sobrevida global a cuatro años de 55, 33, 15 y 6%, respectivamente⁽¹⁰⁾.

Las limitaciones de estos índices es que toman en cuenta solo parámetros de presentación y no han sido validados en forma prospectiva. Además, los pacientes en estos estudios fueron tratados de forma heterogénea, incluyendo regímenes con antraciclínicos⁽¹⁾.

Recientemente se han identificado parámetros pronósticos biológicos, como el título de ADN de EBV circulante pretratamiento. Pacientes con título alto mostraron menor sobrevida global, por lo que podría funcionar como un marcador biológico útil para predecir respuesta en pacientes con linfoma de células NK estadio IV⁽⁸⁾.

El L/L NK-T se caracteriza por presentar alta expresión de glicoproteína-P, una bomba de eflujo de drogas quimioterápicas que le confiere resistencia a regímenes de tratamiento que contienen antraciclínicos. Con los esquemas de tratamiento convencionales para linfoma no Hodgkin (esquema CHOP) la mayoría de los pacientes con L/L NK-T estadio IV tiene menos de un año de sobrevida. Por este motivo, se han utilizado nuevos esquemas de tratamiento basados en L-asparaginasa que permiten sobrellevar la resistencia a drogas, dada la baja expresión de sintetasa de asparagina que presentan estas células. El régimen SMILE (dexametasona, metotrexate, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido) es un esquema intensivo de quimioterapia que no contiene antraciclínicos, desarrollado para pacientes con enfermedad avanzada o recaída/refractaria en un estudio de fase I⁽¹¹⁾ (CITA). Un estudio posterior de fase II con SMILE evaluó 38 pacientes (53% con estadio IV al

diagnóstico) y mostró una tasa de respuesta global del 79% y remisión completa en el 45% de los casos. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global a un año fueron del 47% y 39%, respectivamente. Veintiocho pacientes completaron el protocolo de tratamiento y 19 realizaron consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas⁽¹²⁾. Resta por determinarse en nuevos estudios clínicos el número recomendado de ciclos de SMILE y el momento óptimo para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Con el advenimiento de nuevos esquemas de tratamiento más efectivos, se revaluó el rol de la consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes con L/L NK-T con estadios avanzados al diagnóstico para disminuir la probabilidad de recaída.

Un estudio prospectivo evaluó el rol del trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en primera remisión completa. Se incluyeron 27 pacientes con linfoma de células NK estadio IV que realizaron tratamiento de inducción con 3 ciclos de SMILE. La tasa de respuesta global al tratamiento fue del 59%. Sólo 11/16 pacientes que evidenciaron respuesta pudieron continuar con TAMO en primera línea. Con una mediana de seguimiento de 28,4 meses, sobrevivieron 9/27 pacientes. 63% de los pacientes que realizaron consolidación con TAMO (7/11) estaban vivos sin evidencia de recaída versus 40% de los que no lo hicieron (2/5). Si bien el número de pacientes es bajo, la diferencia en el punto final de sobrevida puede implicar un efecto positivo del trasplante autólogo en el tratamiento⁽⁸⁾.

Por otra parte, un estudio retrospectivo analizó 18 pacientes que realizaron consolidación con trasplante alogeneico. La mayoría de los pacientes presentaron estadios avanzados al diagnóstico (74%) y realizaron tratamiento de inducción con esquema SMILE (74%) estando en remisión completa (89%) al momento del trasplante. La sobrevida global y libre de enfermedad a los 5 años fue 57% y 51%, respectivamente. Llamativamente, los pacientes en primera y en segunda remisión completa tuvieron resultados similares. Dado que la probabilidad de alcanzar remisión completa con esquema SMILE en pacientes recaídos/refractarios es alta, y la importante morbimortalidad asociada al trasplante alogeneico, no parece justificable su uso como op-

ción terapéutica en primera línea. Se sugiere reservarlo para pacientes en primera o segunda remisión completa/remisión parcial con alta probabilidad de recaída, por ejemplo, aquéllos con persistencia de títulos detectables de ADN viral o para aquéllos con riesgo aumentado en los índices pronósticos⁽¹³⁾.

Conclusión

Consideramos de interés la presentación de este caso clínico ya que la L/L NK-T, es una entidad de baja incidencia, difícil diagnóstico y alta agresividad que representa un desafío en la práctica hematológica. Es indispensable llegar al diagnóstico adecuado en forma rápida. Remarcamos la importancia de la citometría de flujo e inmunomarcación como herramienta fundamental que permite el diagnóstico diferencial con otras patologías.

Con respecto al tratamiento, los esquemas terapéuticos tradicionales con drogas antracíclicas no constituyen la mejor opción terapéutica en estas neoplasias dado la sobreexpresión de glicoproteína P-170. El esquema SMILE basado en L-asparaginasa ha demostrado mejores tasas de sobrevida global y libre de enfermedad.

La consolidación con TAMO es una opción terapéutica, aunque aún queda por determinar cuál es el mejor momento para realizarlo. El trasplante alogéneo, dada su alta morbilidad, no estaría recomendado en primera remisión, reservándolo como alternativa terapéutica ante una posible recaída.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés

Bibliografía

1. Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):4997-5005.
2. Lima, M. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;8-95.
3. Ho J et al. Frequent detection of Epstein-Barr virus-infected B cell in peripheral T-cell lymphomas. *J Patol*. 1998;185:7985.
4. Ho J et al. Differential cytokine expression in EBV positive peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Pathol (Lond.)*. 1999;52: 269-274.
5. Vijnovich B. Linfomas NK. *Anatomía patológica. Hematología*, 2008;12: 46-47.
6. Kallies A, Carotta S, Huntington ND, Bernard NJ, Tarlinton DM, Smyth MJ, Nutt SL. A role for Blimp1 in the transcriptional network controlling natural killer cell maturation. *Blood*. 2011;117(6):1869-1879.
7. Koo GC, Tan SY, Tang T et al. Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Discov*. 2012;2(7):591-597.
8. Kim SJ et al. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. *Ann Hematol*. 2015 Jan;94(1):71-8.
9. Lee J et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2006;24(4):612-618.
10. Suzuki R et al. NK-cell Tumor Study Group. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol*. 2010; 21(5):1032-1040.
11. Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci*. 99(5):1016-20.
12. Yamaguchi M et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*. 2011;29:4410-4416.
13. Tse E et al. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Bone marrow transplantation*. 2014;49:902-906.