

"Neoplasias de células NK"

Alberto Orfao, Margarida Lima, Julia Almeida, Paloma Barcena,
María del Carmen Alguero, Belén Vidriales, Jesús F San Miguel

Servicio General de Citometría, Departamento de Medicina y Centro de Investigación del Cáncer, de la Universidad de Salamanca; Servicio de Hematología y Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca y Unidad de Citometría, Serviço de Hematologia, Hospital Geral Santo Antonio, Porto (Portugal).



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 7 N° 2: 67-69
Mayo-Octubre, 2003

INTRODUCCIÓN

Las células natural-killer (NK) son linfocitos grandes granulares (LGG) que representan aproximadamente el 10-15% de todos los linfocitos circulantes y de bazo. In vivo, las células NK se originan a partir de precursores hematopoyéticos de médula ósea (MO) pudiendo además in vitro desarrollarse a partir de precursores presentes en el timo y el hígado. Funcionalmente, estas células proporcionan una defensa auxiliar a los linfocitos T mediando respuestas citolíticas no restringidas al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) además de llevar a cabo funciones reguladoras de la respuesta inmune.

Hasta la fecha se han identificado varios tipos de neoplasias linfoides relacionadas con la línea de células NK y que de acuerdo a las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)/REAL incluyen: el linfoma blástico NK, la leucemia agresiva de células NK, el linfoma extranodal NK, tipo linfoma nasal NK y la enfermedad linfoproliferativa/linfocitosis crónica de linfocitos grandes granulares de línea NK (NK-LGL).

Pese a la definición de neoplasias de precursores relacionadas con la línea NK, en la actualidad la contrapartida normal a partir de la que estas se originan no ha sido identificada con claridad o analizada en profundidad, siendo por el momento, los conocimientos sobre la diferenciación NK relativamente escasos. Por otra parte, aunque en los últimos años se han identificado familias de moléculas asociadas a la actividad citotóxica NK con un repertorio amplio y restringido a algunas subpoblaciones de células NK maduras, como es el caso de la familia

de los receptores inhibidores de la actividad killer (KIR), hasta la fecha seguimos sin disponer de marcadores inequívocos de clonalidad NK, si exceptuamos las anomalías citogenéticas detectables en menos de la mitad de los casos u otros marcadores de uso menos extendido como el patrón de inactivación del cromosoma X o los estudios de clonalidad de EBV incorporado al genoma de las células NK.

Por todo lo anterior, la definición exacta de los estadios iniciales de la diferenciación NK y la identificación de nuevos marcadores de clonalidad NK junto a un mejor conocimiento de las células NK normales, representan hoy un importante reto cuyo abordaje sin duda contribuirá a un diagnóstico más preciso de las neoplasias de células NK y a su correcta clasificación. En este curso abordaremos de forma secuencial tres aspectos relacionados con los avances en el diagnóstico de las enfermedades linfoproliferativas de células NK: 1) El fenotipo de las células NK normales, 2) La diferenciación NK normal y 3) Las características de los grupos de neoplasias asociadas a la línea NK establecidas de acuerdo con las clasificaciones de la OMS/REAL de las neoplasias linfoides.

FENOTIPO DE LAS CÉLULAS NK NORMALES

Las células NK se definen habitualmente como LGG CD3/TCR-/CD56+ y/o CD16+ que median funciones citotóxicas no restringidas al CMH. Dentro de ellas se han identificado de forma inequívoca dos subpoblaciones diferentes: células CD56+d y células NK CD56++. Mientras que las primeras predominan en sangre las últimas serían mas abundan-

tes en diferentes órganos y tejidos incluida la placenta. Algunos autores sugieren que pese a las similitudes existentes entre ambos tipos celulares estos podrían surgir a partir de vías de diferenciación distintas. Desde el punto de vista fenotípico, ambas subpoblaciones de células NK muestran rasgos distintos que sugieren que las células CD56+ podrían corresponder a una subpoblación de células NK previamente activada (muestran una mayor expresión de las cadenas del receptor de la IL2 CD25 y CD122, de HLADR y CD45RO junto con menor reactividad para CD45RA) con mayor granularidad ("sideward light scatter" o SSC), un patrón de reconocimiento de moléculas del CMH distinto (las células CD56+ muestran mayor expresión de CD94 y menor reactividad para CD158a y NKB1 que los linfocitos NK CD56+d) y con diferentes requerimientos para su proliferación o para desencadenar funciones citotóxicas (las células CD56+ muestran una mayor expresión de CD2 y CD7 junto a una menor reactividad para CD16). Además las diferencias en el patrón de expresión de moléculas de adhesión (CD2, CD11c, CD44 y CD56) podrían explicar la diferente distribución tisular encontrada para ambas subpoblaciones de células NK. Algunos autores han descrito la existencia de una tercera subpoblación de células NK agranulares CD16+/CD56- raramente presente en la circulación sanguínea y que podría corresponder a una subpoblación de células más inmaduras o funcionalmente distintas.

DIFERENCIACIÓN NK NORMAL

En la actualidad los conocimientos sobre la diferenciación in vivo de células NK a partir de precursores hematopoyéticos, sigue siendo escasa. Hoy se cree que las células NK provienen de un precursor común T/NK/célula dendrítica. Estudios secuenciales in vitro ha sugerido un modelo hipotético de diferenciación NK a partir de células CD34+. Así los precursores NK expresarían inicialmente CD161, las células NK inmaduras serían CD161+/CD56+ y, al diferenciarse a linfocito NK maduro, expresarían además de CD161 y CD56, las moléculas CD16 y CD94.

Más evidente es la demostración de los cambios fenotípicos en células NK maduras circulantes tras su activación. Así, hoy se sabe que una vez activadas las células NK muestran importantes cambios fenotípicos en el patrón de expresión de diferentes antígenos de los que merece destacar CD2, CD7, CD57, CD11c, CD38, CD11b, CD45RA, CD45RO, CD11a y HLADR. Tales cambios, en procesos de activación aguda/temprana, se reflejan en un aumento de la expresión de HLADR, CD11a y CD38 con descenso de la reactividad para CD11b y CD45RA,

expresión clara de CD11c y escasa de CD57. A su vez, la activación crónica/tardía de células NK circulantes se asociaría a un aumento de la expresión de CD2, y CD57 y a una disminución acentuada de la reactividad para CD7, CD11c, CD38, CD11b y HLADR. Estos hallazgos relacionados con la definición del fenotipo de las células NK activadas facilitan una mejor comprensión del papel funcional de las células NK a la vez que permiten establecer las bases necesarias para distinguir entre células NK normales/reactivas y neoplásicas, en ausencia de marcadores de clonalidad.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS NK:

Las neoplasias de células NK son en general poco frecuentes y de difícil diagnóstico. Habitualmente podemos encontrar referencia a neoplasias de precursores NK que incluirían la leucemia mieloblástica aguda (LMA)/NK y el linfoma blástico NK y enfermedades linfoproliferativas y leucemias de células NK maduras como la leucemia agresiva de células NK, el linfoma NK extranodal tipo linfoma NK nasal y las leucemias de linfocitos grandes granulares NK (LGL-NK).

Desde el punto de vista diagnóstico, el mayor problema en las neoplasias presumiblemente derivadas de precursores NK radica en poder establecer de forma inequívoca el origen NK de las células neoplásicas. La ausencia de marcadores específicos de células NK unido al relativo desconocimiento de las etapas tempranas de la diferenciación NK hacen que habitualmente el diagnóstico de estas entidades se base en criterios de exclusión de un posible origen mielóide o linfóide T y B, en la presencia de expresión de marcadores asociados a célula NK, especialmente CD56. Al tratarse de células precursoras se admite la posibilidad de que la expresión de otros marcadores asociados a la línea NK como CD16, granzima o CD94, pueda estar ausente. No obstante, merece destacar que CD56 es un marcador de expresión amplia detectable en prácticamente todas las líneas hematopoyéticas (T, B y mielóide) y en células no hematopoyéticas. Por ello la positividad para CD56 en ausencia de otros marcadores relacionados con la línea NK hace que exista controversia sobre el posible origen NK de algunas neoplasias de precursores hematopoyéticos como la LMA/NK. A su vez, trabajos recientes demuestran que al menos una parte importante de los linfomas blásticos de células NK caracterizados por la coexpresión de CD56+/CD4+/7.1+/HLADR++ y CD123++ en ausencia de CD16, CD94 u otros marcadores de célula citolítica podrían en realidad corresponder a neoplasias de precursores de células dendríticas linfoplasmocitoides.

Más evidente es el origen NK de las neoplasias de células NK maduras que en ausencia de reordenamientos de los genes del receptor de la célula T (TCR) y de expresión del complejo CD3/TCR muestran positividad para marcadores característicos de célula NK como TIA1, CD94, CD16, granzima B, CD7 y/o CD2 entre otros. Pese a ello, dentro de este grupo de neoplasias de células NK maduras, es especialmente problemático el diagnóstico de las LGL-NK por la ausencia de marcadores de clonalidad universales y bien establecidos.

La LGL es de todos los procesos de células maduras relacionadas con la línea NK el más frecuente. Suele presentarse en individuos adultos a partir de la 5ª década de la vida y su diagnóstico con frecuencia se realiza en un hemograma de rutina ante la presencia de una linfocitosis leve o moderada ($< 20 \times 10^9$ linfocitos/L) persistente asociada o no a neutropenia y en menor medida a anemia. En sangre periférica los linfocitos muestran un aspecto maduro con la presencia de granulos citoplasmáticos. Fenotípicamente se distinguen dos grupos de expansiones de células NK CD16+ por la expresión de CD56 y CD7: 1) CD56-/CD7-/ +débil/CD2+/CD11b- y 2) CD7++, CD56+/++/CD2++/CD11b-/+. El primer grupo es ligeramente menos frecuente (aproximadamente 40% de los casos)

y suele asociarse con una mayor infiltración periférica. Aunque en el primer grupo las células NK muestran un fenotipo aberrante, que probablemente refleja la existencia de anomalías citogenéticas subyacentes de carácter clonal, en el segundo grupo el fenotipo es habitualmente superponible al de células NK normales/reactivas. Ello hace con frecuencia necesario la investigación de clonalidad mediante otros métodos como la citogenética, el análisis de los patrones de inactivación del cromosoma X o la demostración de la incorporación al genoma de las células NK de ADN clonal del EBV. Aunque algunos autores han sugerido que el patrón de expresión de proteínas de la familia de p58 en células NK podría constituir un marcador de gran ayuda a la hora de establecer clonalidad, sus hallazgos preliminares no han podido ser confirmados por otros autores.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con NK-LGL no suelen mostrar organomegalias y presentan un curso evolutivo indolente que habitualmente requiere únicamente tratamiento de las complicaciones asociadas a la enfermedad (infecciones, aplasia pura de células rojas o síndrome vasculítico entre otros), independientemente del tipo de célula NK (CD56-/CD7-/ +débil o CD56+/CD7++) expandida.