

Linfoma NK blástico

Presentación de un caso

Juan José Borrero Martín¹, Gloria Muñoz Arias¹, José Carlos Diéguez Otero²,
M.^a Carmen Suárez Marrero³, Virginia Porras Hidalgo¹

*Servicios de Patología¹, Hematología² y Dermatología³, Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda Norte, s/n, 21005 - Huelva.
jborreromt@wanadoo.es*

RESUMEN

El linfoma NK («Natural Killer») blástico es un tipo infrecuente de linfoma, reconocido como entidad independiente dentro de los linfomas de células T y NK en la nueva clasificación de la O.M.S. Sus características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas están relativamente bien definidas, debuta frecuentemente con afectación extraganglionar (fundamentalmente cutánea), cursa a menudo con esplenomegalia y pancitopenia, y responde inicialmente bien al tratamiento quimioterápico, aunque el pronóstico a medio plazo suele ser malo. Inicialmente se consideró originado a partir de linfocitos NK inmaduros, pero en la actualidad se postula su origen en precursores de células dendríticas plasmacitoides (monocitos o células T plasmacitoides). Presentamos las características clínico-patológicas de un nuevo caso de esta rara entidad en un paciente varón de 55 años de edad.

Palabras clave: Linfoma, leucemia, piel, célula natural killer.

Blastic Natural Killer (NK) cell lymphoma: a case report

SUMMARY

Blastic Natural Killer (NK) cell lymphoma is an infrequent type of lymphoma, listed in the recent WHO classification of lymphoid tumours in the T and NK cell group. Its clinical, morphological and immunophenotypic characteristics are relatively well defined, with extranodal involvement (usually in the form of cutaneous nodules) with most patients showing spleen enlargement and cytopenia. Though frequently it initially responds to chemotherapy, the prognosis is usually poor. Up until now, this lymphoma was considered to be of immature NK cell origin, though recently it has been related to plasmacytoid dendritic cells (also known as plasmacytoid monocytes or T-cells). We report a new case of this entity, presented in a 55-year-old male patient and review the clinical-pathological features.

Key words: Lymphoma, leukaemia, natural killer cells, skin.

INTRODUCCIÓN

La nueva clasificación de la OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides (1) incluye como una entidad independiente al linfoma/leucemia de células «natural killer» (NK) blástico, que también ha sido publicado bajo el término de «neoplasia hematodérmica agranular CD4+ CD56+» (2). Es un tipo de linfoma poco conocido e infrecuente que puede presentarse a cualquier edad (aunque predomina en la edad media y en ancianos) y suele debutar como enfermedad diseminada con frecuente afectación extraganglionar (sobre todo cutánea) y seguir un curso clínico agresivo, a pesar de haberse descrito una buena respuesta inicial con diversos regímenes quimioterápicos.

Está constituido por células de morfología blastoide, de inmunofenotipo compatible con linfocitos NK, aunque en la actualidad se discute su verdadera estirpe celular.

Presentamos un nuevo caso de esta infrecuente entidad y discutimos sus características clínico-patológicas.

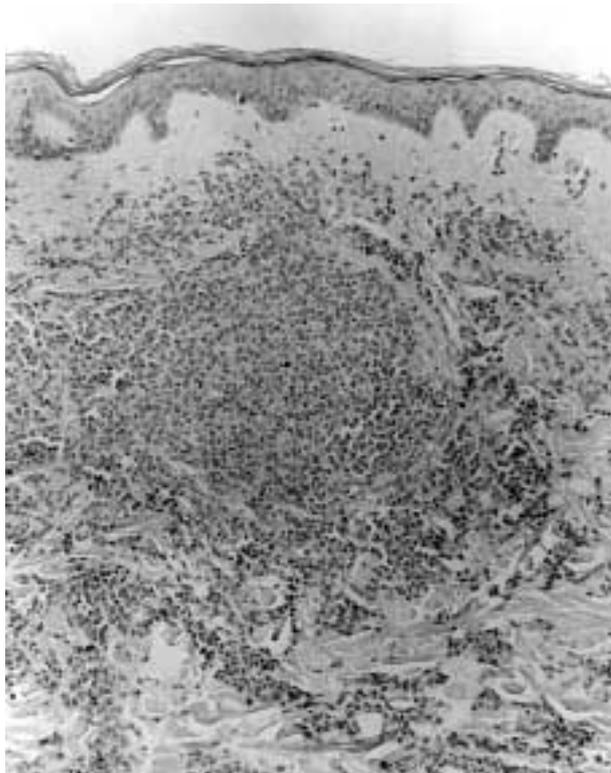


Fig. 1: Infiltración dérmica por células linfoides de tamaño mediano sin afectación epidérmica. (H-E, original x32)

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 55 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulín-dependiente, bebedor de más de 80 g de alcohol al día y con un episodio previo de pancreatitis aguda alcohólica dos años antes, que acudió a consultas externas de nuestro hospital por nódulos dolorosos en la espalda y pérdida de 6 Kg. de peso de mes y medio de evolución, sin síntomas B acompañantes.

A la exploración se observaron múltiples lesiones nodulares distribuidas en tronco y espalda, de aspecto infiltrado, así como varias adenopatías laterocervicales e inguinales de hasta 2,5 cm, hepato y esplenomegalia (de 2 y 4 traveses de dedo respectivamente). El estudio de sangre periférica mostró una pancitopenia.

Se realizó tomografía axial toracoabdominal, objetivándose adenomegalias retroperitoneales paraaórticas izquierdas, además de la hepatoesplenomegalia ya apreciada clínicamente, sin otros hallazgos de interés.

Se realizó una biopsia en ojal de 15 mm de piel de región escapular derecha, que al estudio histopatológico mostró una infiltración de hábito linfoide de todo el espesor dérmico de predominio profundo, sin afectación epidérmica (fig. 1). La celularidad era de talla mediana, con un pleomorfismo discreto, núcleos de cromatina fina con ocasionales nucleolos pequeños, siendo frecuentes las figuras de mitosis.

El ganglio biopsiado medía 2,5 cm y microscópicamente mostraba una arquitectura borrada y sustituida por una proliferación difusa linfoide de células de características morfológicas similares a la biopsia cutánea (fig. 2). Se realizó una citología por impronta que tras tinción con Giemsa rápido mostró una celularidad con unas características nucleares similares al corte histológico, sin evidencia de gránulos citoplásmicos azurófilos.

Se realizó estudio inmunohistoquímico, tanto sobre la biopsia de piel como sobre la de ganglio (tanto en tejido parafinado como de congelación), apreciándose una clara positividad para antígeno leucocitario común (ACL), CD43 (fig. 3), CD4 y CD56, con CD3 policlonal una negatividad en material de parafina y una muy leve positividad citoplásmica en cortes por con-

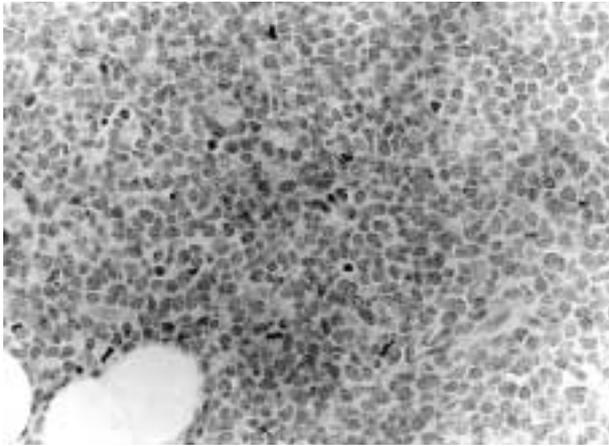


Fig. 2: Población celular linfoide blástica con frecuentes imágenes de mitosis (H-E, original x100).

gelación, siendo negativos el resto de marcadores estudiados (CD20, CD79, CD45R0, CD5, CD8, TdT, EMA, CD30, CD68, CD15, mieloperoxidasa y CD34). No observamos reordenamiento clonal del gen TCR-gamma tras estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa (Vtro). No se realizó estudio inmunohistoquímico ni de hibridación para virus de Epstein-Barr (VEB).

Se alcanzó un diagnóstico de linfoma NK blástico en piel y ganglio, siendo también positiva la biopsia de médula ósea, en base a un infiltrado linfoide de patrón mixto nodular e intersticial.

Se sometió al paciente inicialmente a un tratamiento convencional con CHOP, para luego realizarse un tratamiento tipo para leucemias linfoides agudas (3) (protocolo II del Memorial Sloan-Kettering Center) con una excelente respuesta inicial.

En la actualidad, a los quince meses del diagnóstico inicial y durante el cuarto ciclo de mantenimiento, el paciente ha vuelto a ingresar con un cuadro de vómitos y dolor abdominal, con esplenomegalia, sin evidencia de adenopatías ni de leucemización. Los últimos aspirados de médula ósea han mostrado un número creciente de células linfoides de hábito blástico con ocasionales gránulos azurófilos.

DISCUSIÓN

Las células NK suponen el 10-20% de los linfocitos normales de la sangre, mediando una citotoxicidad sin sensibilización previa. Se originan en la médula ósea, timo e hígado a partir de precursores

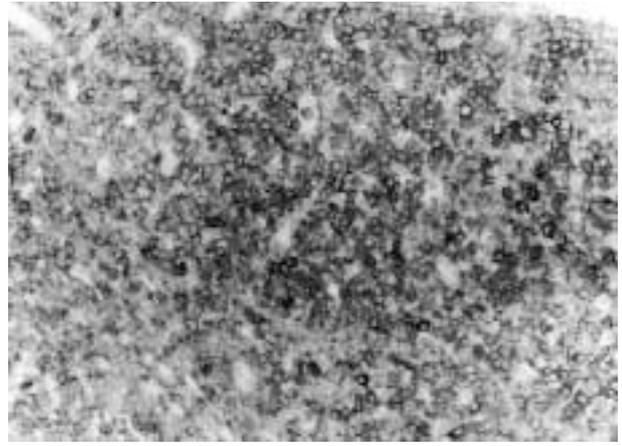


Fig. 3: Positividad generalizada para CD43 en membrana citoplásmica (CD43, original x64).

y células NK inmaduras (CD56 positivas), existiendo diversos procesos linfoproliferativos de células NK.

Sobre linfocitos NK maduros se originan la linfocitosis crónica NK así como el linfoma/leucemia agresivo NK y la mayoría de los casos de linfomas NK/T extraganglionar «tipo nasal»; todos ellos son más frecuentes en la población asiática y a menudo se asocian a VEB (1,4,5).

Por otra parte, sobre células NK inmaduras se originarían no solo el linfoma NK blástico (ver más abajo), sino también la leucemia aguda NK CD4 positiva y el linfoma linfoblástico de precursores NK o linfoma linfoblástico de fenotipo NK (6).

El linfoma NK blástico tiene unas características clínicas y morfológicas relativamente bien definidas. El estudio inmunohistoquímico muestra habitualmente una positividad con ACL, CD43, CD4 y CD56, negatividad con CD20, CD5, CD8, CD45R0, CD30, EMA, ALK-1, CD68, mieloperoxidasa y CD34, pudiendo apreciarse con CD3 una positividad citoplásmica (correspondiente a la cadena γ). Con este resultado puede sugerirse su diagnóstico, aunque ha de tenerse muy presente que la positividad para CD56 se observa frecuentemente también en otras neoplasias hematolinfoides, como leucemias mieloides y linfoides agudas o verdaderos linfomas T, por lo que puede ser necesario un estudio inmunohistoquímico y molecular más completo (6,7).

El diagnóstico diferencial debe realizarse fundamentalmente con linfomas de células T (linfoblásticos o no) así como linfomas de células NK maduras. En este último sentido en el linfoma NK

blástico se describe negatividad para marcadores de células NK maduras como TIA-1 y granzima-B, así como para VEB, frecuentemente detectable en linfomas NK/T extraganglionares. A diferencia de los linfomas T, el estudio molecular muestra una configuración germinal del gen TCR, no observándose habitualmente positividad en el estudio inmunohistoquímico para TdT, siendo algo más variables los resultados con CD2 y CD7, expresados éstos normalmente por células NK inmaduras, al igual que la cadena (de CD3 (detectable con antisuero policlonal).

El presente caso muestra una gran similitud con otros publicados, tanto en su forma de presentación como en su evolución. Así, nuestro caso se presentó con una afectación cutánea nodular sin sintomatología sistémica, con una evidente esplenomegalia y pancitopenia, siendo inicialmente buena la respuesta al tratamiento para actualmente recaer, de forma similar a lo descrito en la literatura (8). Es interesante reseñar que en muchos otros casos se han observado recaídas en el sistema nervioso central, por lo que se postula la administración de quimioterapia intratecal.

La estirpe celular de la que procede el linfoma NK blástico está en discusión. Inicialmente se postuló su origen sobre linfocitos NK en base a la positividad para CD56. Por otra parte dado que esta molécula puede apreciarse en otras estirpes celulares y que se han apreciado similitudes con los blastos de la leucemia aguda, algunos autores han sugerido un origen en precursores hematopoyéticos medulares de diferenciación hacia célula dendrítica plasmacitoide (célula dendrítica tipo 2, DC2), previamente conocidas como células T plasmacitoides o monocitos plasmacitoides (9-11). Asimismo, el grupo europeo EORTC ha publicado recientemente una revisión de linfomas cutáneos citotóxicos/NK, prefiriendo el empleo del término «linfoma cutáneo CD4+ CD56+» en vez de la terminología OMS, y separando los linfomas NK blásticos en este linfoma cutáneo CD4+ CD56+ y en un linfoma NK blastoide, sin expresión de CD4, considerándolos entidades distintas (12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkaier E. Blastic NK-cell lymphoma. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization

Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001. p. 214-5.

2. Petrella T, Dalac S, Maynadié M, Mugneret F, Thomine E, Courville P, et al. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct haematological entity? Groupe Francais d'Etude des Lymphomes Cutanes (GFELC). *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 137-46.
3. Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, Meyers P, Tan C, Heller G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. *Cancer* 1993; 72: 3120-30.
4. Chan JKC, Sin VC, Wong KF, Tsang WYW, Chan CH, Cheung MMC et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89: 4501-13.
5. Mori KL, Egashira M, Oshimi K. Differentiation stage of natural killer cell-lineage lymphoproliferative disorders based on phenotypic analysis. *Br J Hematol* 2001; 115: 225-8.
6. Bayerl MG, Rakozy CK, Mohamed AN, Vo TD, Long M, Eilender D, et al. Blastic natural killer cell lymphoma/leukaemia. A report of seven cases. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 41-50.
7. Rakozy CK, Mohamed AN, Vo TD, Khatib G, Long M, Eilinder D et al. CD56+/CD4+ lymphomas and leukemias are morphologically, immunophenotypically, cytogenetically and clinically diverse. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 168-76.
8. Feuillard J, Jacob M-C, Valensi F, Maynadié M, Gressin R, Chaperot L, et al. Clinical and biologic features of CD4+ CD56+ malignancies. *Blood* 2002; 99: 1556-63.
9. Herling MH, Teitell MA, Shen RR, Medeiros LJ, Jones D. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. *Blood* 2003; 101: 5007-9.
10. Chaperot L, Bendriss N, Manches O, Gressin R, Maynadié M, Trimoreau F et al. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2001; 97: 3210-7.
11. Petrella T, Comeau MR, Maynadié M, Couillault G, De Muret A, Maliszewski CR et al. «Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm» (Blastic NK-Cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg pathol* 2002; 26: 852-62.
12. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, Meijer CJLM, Müller-Hermelink HR et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 2003; 97: 610-27.