

Coexistencia de leucemia linfática crónica y micosis fungoide

J. C. López Aguilar¹, F. Mellado del Rey², J. García Ezquerro³, A. Montero Oliden⁴

Med Mil (Esp) 2002; 58 (3): 45-47

RESUMEN

En esta nota clínica se presenta el caso de coincidencia de leucemia linfática crónica y micosis fungoide en un mismo paciente. Este hallazgo fue corroborado por estudios inmunohistoquímicos, que muestran células linfoides con un inmunofenotipo típico. Este hallazgo es muy infrecuente y hay pocos casos en la literatura.

PALABRAS CLAVE: Células B, células T, leucemia, micosis fungoide, coincidencia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfática crónica en un síndrome linfoproliferativo caracterizado por el acúmulo y proliferación de linfocitos inmunoincompetentes, de pequeño tamaño y fenotipo B en su forma clásica (90% del total).

Su etiopatogenia es desconocida, pero se han implicado factores genéticos, factores inmunológicos y alteraciones cromosómicas, la más frecuente la trisomía 12 (1,2,3).

Complicaciones relativamente frecuentes son la transformación de la célula B leucémica (síndrome de Richter) (4) y segundas neoplasias (tumores sólidos, neoplasias hematológicas) (5).

La micosis fungoides (MF) es un linfoma T cutáneo (CTCL) postmítico, que inicialmente debuta con placas eritematosas, papulosas e incluso escamosas, situación que se prolonga varios años, al cabo de los cuales aparecen tumores cutáneos ulcerados con diseminación a ganglios linfáticos superficiales. Alrededor de un 10% de las MF se leucemizan generando el síndrome de Sézary.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de un varón de 78 años que acude a urgencias por presentar varios días antes disnea progresiva que ha evolucionado a disnea de reposo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Entre sus antecedentes destaca cardiopatía isquémica, linfoma no Hodgkin de grado intermedio, mixto de células grandes y pequeñas, patrón difuso, origen B con expresión leucémica, diagnosticado cinco años antes y que tras tratamiento con 12 ciclos de CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona), se mantuvo en remisión completa hasta el momento de la consulta.

La exploración física muestra signos de insuficiencia cardíaca y adenopatía axilar derecha de 3 x 1 cm e inguinal izquierda de 1 x 1 cm, abdomen con hepatomegalia de 3-4 cm, blanda y no dolorosa, no esplenomegalia. Hemograma con 151×10^6 /l leucocitos, 96% de linfocitos, Hb 8 gr/dl, VCM 114 fl, 177×10^6 /l plaquetas. Bioquímica con urea 81 mg/dl, creatinina 1,26 mg/dl, LDH 511 UI y bilirrubina total 2,3 mg/dl e hipogammaglobulinemia. Con estos datos y con la sospecha clínica de una leucemia linfática crónica se realizan pruebas específicas orientadas al diagnóstico de este cuadro, objetivándose reticulocitos 80 por mil, test de Coombs directo positivo (++)/+++; el frotis de sangre periférica mostraba linfocitosis, predominando linfocitos de aspecto maduro con sombras de Grümpech (Fig. 1). Se estudia el inmunofenotipo de las poblaciones linfocitarias mediante anticuerpos monoclonales, obteniendo que el 97% de los linfocitos son B (CD 19+), y que de éstos, el 93% son linfocitos B leucémicos (CD 19+/CD 5+) (Fig. 2).

En resumen, el paciente presentaba una insuficiencia cardíaca congestiva agudizada y una leucemia linfática crónica de células B en estadio III de Rai o C de Binet (Tablas 1 y 2).

Se realiza tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca, y la leucemia linfática crónica es tratada con clorambucil más prednisona (6), pero tras 15 días y ante la ausencia de respuesta se

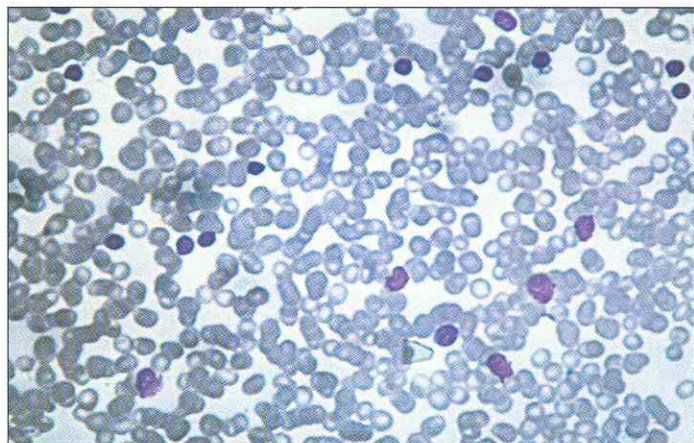


Figura 1. Tinción de Giemsa de sangre periférica.

¹ Capitán. CMS. Escuela Militar de Sanidad.

² Comandante. CMS. Hospital Militar del Aire.

³ Capitán. CMS. Hospital Militar de Valencia.

⁴ Teniente Coronel. CMS. Hospital Militar del Aire.

Dirección para correspondencia: Dr. J.C. López Aguilar. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital del Aire. Arturo Soria, 82. Madrid.

Aceptado: 25 de agosto de 2000.

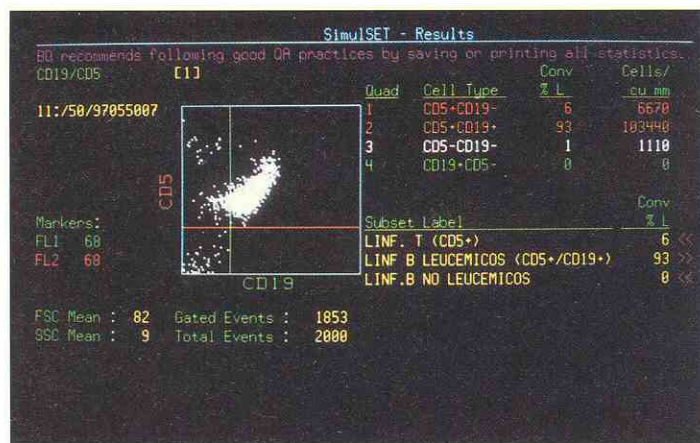


Figura 2. Citometría de flujo de las poblaciones linfocitarias en sangre periférica.



Figura 3. Biopsia cutánea marcada con UHCL.

Tabla 1. Estadios clínicos de Rai.

Estadio	Criterios	Supervivencia
0	Linfocitosis sangre periférica	>120
I	Linfocitosis+adenopatías	85
II	Linfocitosis+hepato y/o esplenomegalia	60
III	Linfocitosis+anemia*	24
IV	Linfocitosis+trombopenia»	24

*Anemia Hb<110 gr/L. **Trombopenia< 100x10⁹ /L.

Tabla 2. Estadios clínicos de Binet.

Estadio	Criterios	Supervivencia
A	Sin anemia ni trombopenia < 3 áreas linfoides afectas	>120
B	Sin anemia ni trombopenia 3 o más áreas linfoides afectas	50
C	Anemia* y/o trombopenia**	24

*Anemia< 100 gr/l Hb. ** Trombopenia < 100x10⁹/L1.

inicia tratamiento con monofosfato de fludarabina (25 mg/m²/d en ciclos de 5 días) (8), administrándose dos ciclos separados por cuatro semanas, obteniéndose una respuesta parcial amplia, permaneciendo el paciente asintomático.

Tras cinco meses del inicio de la quimioterapia el paciente presenta prurito y dermatografismo con lesiones cutáneas papulosas que son biopsiadas y la histología presenta una proliferación de linfocitos de estirpe T, maduros con CD4+,CD7-,CD25- CD8+ y microabscesos de Poirrier (6), todo ello compatible con una micosis fungoide (Figs. 3, 4 y 5).

DISCUSIÓN

La distinción entre la leucemia y el linfoma es muy difícil, ya que prácticamente todos los linfomas pueden tener expresión leucémica (9) con una frecuencia variable según el tipo de linfoma. En el presente caso se plantea la distinción entre la leucemización de los linfomas foliculares y la leucemia linfática crónica, ambos de estirpe B, pero en la primera entidad orienta el diagnóstico la pre-



Figura 4. Biopsia cutánea con tinción de Giemsa.

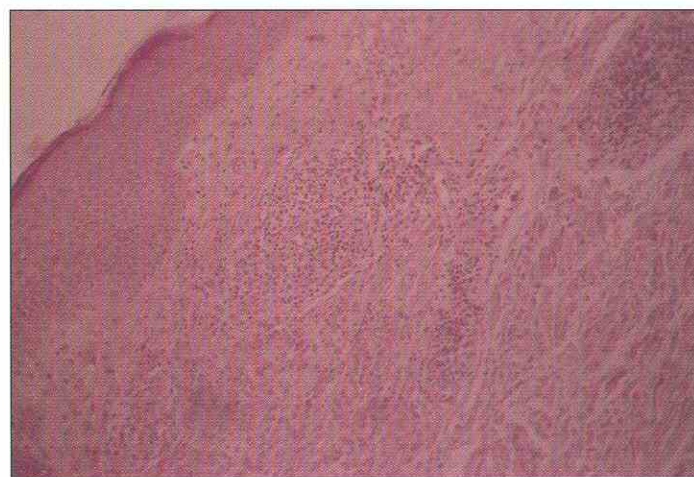


Figura 5. Biopsia cutánea marcada con MT1.

sencia de células centrolímbicas, con núcleos hendidos, fuerte positividad para la SmIg, CD20, CD22, HLA-DR y ocasionalmente CD10 y CD5 negativo. En cuanto a la distinción específica con el linfoma intermedio, mixto de células grandes y pequeñas, presenta CD5 positivo al igual que la leucemia linfática crónica, pero con CD20, CD22 y HLA-DR positivos y existen en ambas diferentes alteraciones cromosómicas, que no son específicas pero la t(11;14)(q13;q32) con cambio de posición del gen BCL-1 se da más en la leucemia linfática crónica, mientras la t(14;18)(q32;q21) es más frecuente en el linfoma. Todo lo anterior concluye que el diagnóstico de estas entidades es multifactorial, resultado de la suma de los datos clínicos, bioquímicos, inmunológicos, inmunofenotípicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y anatomopatológicos.

En este caso encontramos dos clones linfoides coexistiendo simultáneamente en tejidos separados, concretamente una clona T en piel y una clona B en sangre. Esta asociación es infrecuente y existen escasas referencias bibliográficas sobre la misma.

El hallazgo de una proliferación linfocítica T cutánea en el seno de un síndrome linfoproliferativo crónico B totalmente confirmado por técnicas inmunohistoquímicas plantea la duda de si se trata de cuadros independientes, si provienen de la misma clona proliferante, o si se trata de un fenómeno de segunda neoplasia, donde la inmunodepresión generada por la leucemia linfática crónica provocaría una disminución de la vigilancia inmunológica sobre las transformaciones neoplásicas que ocurren de manera continua a lo largo de la vida. Hay descritos en la literatura algunos casos de coexistencia de leucemia linfática crónica y micosis fungoide (10-11), aunque la naturaleza de su asociación aún está en estudio.

La asociación podría no ser tal sino dos cuadros independientes y no relacionados entre sí, ya que en ningún desorden linfoproliferativo encontramos células que coexpresen marcadores B y T; sin embargo, no hemos encontrado en la literatura ningún estudio concluyente a este respecto y en todo caso a esta conclusión sólo puede llegarse por exclusión de otras posibilidades.

Otra posibilidad que simula esta asociación es una proliferación de células T reactiva a una infiltración cutánea de células B del proceso linfoproliferativo sistémico (12), pero esta eventualidad fue descartada por que en la biopsia cutánea no existan células B neoplásicas y se observaban células T atípicas, formando microabscesos de POITRIER, característicos de la micosis fungoide.

Pensamos, al igual que Harland y Grange (10,11), que se trata de dos poblaciones con una clonalidad común que proceden de una misma *stem cell* que sufrió una transformación maligna inicial generando dos clones, una con diferenciación B y otra T. Este fenómeno estaría favorecido o potenciado por el efecto carcinogénico que ejercería la quimioterapia y la radioterapia previas administradas al paciente y por el estado de inmunodepresión generado por el proceso linfoproliferativo inicial y la terapia aplicada inicialmente sobre él. Estos autores apoyan esta teoría sobre el hallazgo en el genoma de ambas clonas de los mismos reagrupamientos genéticos de la región constante de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y de los receptores de las células T. Este hecho

se ha constatado por algunos autores a través de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El escaso número de casos descritos pensamos que se debe a que es enmascarado por el proceso neoplásico inicial y su terapia, o bien a que el paciente fallece antes de poder desarrollar otro cuadro linfoproliferativo.

En las series descritas se encuentran datos contradictorios en cuanto a la sucesión clínica de los cuadros linfoproliferativos, la existencia previa de historia familiar, infección por virus de Epstein-Barr (EBV) o por el virus linfotrópico humano I (HTLV-I), inmunodepresión, radioterapia, quimioterapia y neoplasias.

En este caso la sucesión fue inicialmente la LLC-B y posteriormente el linfoma cutáneo T, sin embargo no fue posible encontrar historia familiar, infección por EBV, inmunodepresión o de radioterapia, presentando por el contrario datos previos de quimioterapia y de neoplasia que supone un dato a favor de las especulaciones que mantienen que la proliferación B influyera en la proliferación T a través del papel carcinogénico de la quimioterapia o radioterapia aplicada sobre el cuadro linfoproliferativo inicial que en el caso que describimos sí existió.

El estudio más exhaustivo de este tipo de asociaciones requiere el análisis de sedes más amplias de un modo protocolizado para dar homogeneidad a los resultados que en muchos casos son contradictorios de unos casos a otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dyer MJS, Zani VJ, Lu WZ et al. BCL-2 translocation in leukemias of mature B cells. *Blood* 1994;83:3682-3688.
2. Que TH, García Marco J, Ellis J et al. Trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia detected by immunophenotype, and morphology. *Blood* 1993;82:571-575.
3. Julinsson G, Oscier D, Fitchett M, et al. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl Med* 1990;323:720-727.
4. Matolcsy A, Inghirami G, Knowles DM. Molecular genetic demonstration of the diverse evolution of Richter's syndrome: chronic lymphocytic leukemia and subsequent large cell lymphoma. *Blood* 1994;83:1363-1372.
5. Foon KA, Rai KR, Gale RP. Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112:525-539.
6. Monserrat E, Rozman C. Chronic lymphocytic leukemia. *Treatment. Blood Reviews* 1994;64-175.
7. Keating M, O'Brien S, Kantargian H, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993; 81, No 11 (June 1): 2878-84.
8. Sansville EA, Eddy JL, Makuch RW et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Ann Intern Med* 1988;109:372-382.
9. Come SE, Jaffe ES et al. Non-Hodgkin's lymphomas in leukemic phase: clinicopathologic correlations. *Am J Med* 1990;69:667-679.
10. Harland CC, Whittaker SJ, Holden CA, et al. Coexistent cutaneous T-cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 1992; 127:519-523.
11. Grange F, Avril MF, Esteve E et al. Coexistent cutaneous T-cell lymphoma and B-cell malignancy. French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *J. Am. Acad. Dermatol* 1994 Nov; 31 (5 Pt 1):724-31.
12. Michael S, Metzman MD, Seth R et al. A Clinical and histologic mycosis fungoides simulant occurring as a T-cell infiltrate coexisting with B-cell leukemia cutis. *J. Am. Acad. Dermatol*, 1995 Aug; 33(2 Pt 2): 341-45.