

Linfoma NK blástico

María Calvo, Carmen González, Esther Martín, Alicia Marqués y Pedro Jaén

Servicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen.—El linfoma NK (*natural killer*) blástico es un tipo infrecuente de linfoma, reconocido como entidad independiente en la nueva clasificación de los linfomas cutáneos de la Organización Mundial de la Salud-Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (OMS-EORTC). 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 los precursores de células dendríticas plasmocitoides. Presentamos las características clínico-patológicas de un nuevo caso de esta entidad poco frecuente en un paciente varón de 78 años.

Palabras clave: linfoma, leucemia, piel, célula *natural killer*.

BLASTIC NK-CELL LYMPHOMA

Abstract.—Blastic NK («natural killer») cell lymphoma is a rare type of lymphoma, recognized as an independent entity in the new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC) classification for cutaneous lymphomas. Its clinical, morphological and immunophenotypical characteristics are relatively well defined. It frequently starts with extranodal involvement (primarily cutaneous), often presents with splenomegaly and pancytopenia, and initially responds well to chemotherapy, although the medium-term prognosis is usually poor. It was first considered to originate from immature NK lymphocytes, but now its origin is thought to be plasmacytoid dendritic cell precursors. We present the clinicopathological characteristics of a new case of this entity in a 78-year-old male patient.

Key words: lymphoma, leukemia, skin, natural killer cell.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas NK (*natural killer*), son un tipo poco frecuente de linfomas no hodgkinianos que se caracterizan por presentar marcadores celulares típicos de la célula NK, de los que el más específico es el CD56. Los principales subtipos de linfomas NK descritos en la literatura médica, son linfomas NK tipo nasal, linfoma/leucemia NK agresivo y linfoma/leucemia NK blástico¹⁻³. En la última clasificación de linfomas cutáneos de la OMS-EORTC, se ha reconocido el linfoma NK blástico como entidad independiente³⁻⁵.

Se trata de un linfoma infrecuente, que puede presentarse a cualquier edad, aunque predomina en edad media y ancianos y suele empezar con afectación extraganglionar, sobre todo cutánea, que en muchos casos es la primera manifestación de la enfermedad. Sigue un curso agresivo, ya que a pesar de haberse descrito buena respuesta inicial al tratamiento, son frecuentes las recidivas²⁻⁶.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 78 años, con antecedentes personales de artrosis, glaucoma crónico y síndrome depresivo e intervenido de lentigo maligno melanoma en la cara hacía un mes, acudió a la consulta por una lesión cutánea eritematosa, asintomática, de rápido crecimiento en 3 meses de evolución, localizada en la mejilla derecha. No refería antecedentes de picadura ni traumatismo. No presentaba fiebre ni otra sintomatología acompañante.

A la exploración se observa una placa eritematopurpúrica, infiltrada al tacto, de superficie brillante, de 4 x 3 cm de diámetro en la región malar derecha (fig. 1). No se palpaban adenopatías laterocervicales, inguinales ni hepatomegalia o esplenomegalia.

Se realizaron bioquímica sérica, función hepática y hemograma que resultaron normales. En la tomografía computarizada se observaron pequeños quistes hepáticos, que fueron posteriormente confirmados con ecografía.

La biopsia cutánea mostró una proliferación monomorfa, de aspecto difuso, localizada en la dermis, con una característica banda subepidérmica respetada (fig. 2). Dichas células eran de aspecto linfoide, tamaño intermedio y con rasgos de atipia. El estudio inmunofenotípico de la médula ósea demostró una población de células con fenotipo compatible con malignidad que suponían el 34 % de las células totales (tabla 1). La técnica de hibridación *in situ* para la detección del virus de Epstein-Barr (VEB) resultó nega-

Correspondencia:
María Calvo. Pº de los Parques, 6, portal 4, 2.º C.
28109 Alcobendas. Madrid. España.
mcalvopulido@yahoo.es

Recibido el 6 de octubre de 2005.
Aceptado el 13 de febrero de 2006.



Fig. 1.—Aspecto clínico del paciente, que presenta lesión eritemato violácea, infiltrada al tacto, de 3-5 cm de diámetro, localizada en región malar derecha.

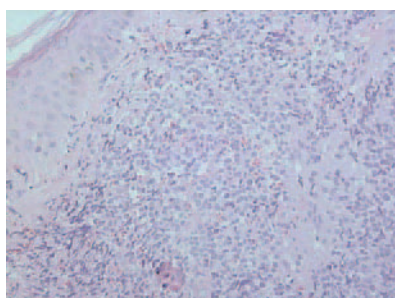


Fig. 2.—Infiltrado dérmico difuso, con respeto de banda subepidérmica, de células de aspecto linfoide con rasgos de atipia. (Hematoxilina-eosina, ×40.)

TABLA 1. INMUNOFENOTIPO DE MÉDULA ÓSEA DEL PACIENTE

Serie celular	%	Aspecto antigénico
Eritroide	19,5	Perfil madurativo correcto
Linfoide	5,1	Linfocitos B disminuidos
Plasmáticas	0,1	Perfil madurativo correcto
Monocíticas	2	Perfil madurativo correcto
Mieloide	33	Perfil madurativo correcto
Otras células	34	Población maligna

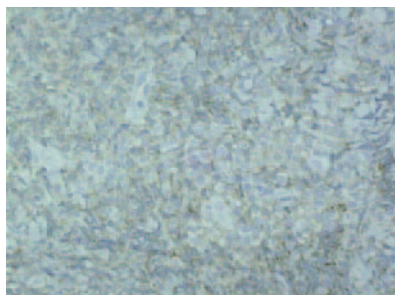


Fig. 3.—Estudio inmunohistoquímico de la biopsia cutánea que de muestran positividad para el marcador CD56.

tiva. Por último se realizó estudio inmunohistoquímico en la piel (fig. 3), sangre periférica y médula ósea, apreciándose en las tres muestras, proliferación de células con clara positividad para CD56 y CD4, así como negatividad para CD2 y CD3 (tabla 2).

Se comenzó tratamiento con poli quimioterapia CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), con remisión parcial de la clínica cutánea tras cinco ciclos de la misma. En el momento actual el paciente sigue en remisión clínica después de 10 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Las células NK suponen el 10-20 % de los linfocitos normales de la sangre periférica. Se originan en la médula ósea, timo e hígado, a partir de precursores de células NK inmaduras (CD56+), por lo que existen diversos procesos linfoproliferativos de células NK en función del estadio de maduración de la célula de la que proceda^{6,7}.

A partir de los linfocitos NK maduros se originan la leucemia/linfoma NK agresivo, en cuya histología se observa proliferación de células medianas con núcleos redondos CD56+ y marcadores de maduración de las células NK, como Granzima B y TIA-1 y el linfoma NK tipo nasal que presenta proliferación celular polimórfica, CD56, Granzima B y TIA-1 positivos. Ambos procesos son más frecuentes en la población asiática y se asocian prácticamente siempre al VEB^{1,3,6,8,9}.

A partir de las células NK inmaduras, con marcadores TIA-1 y Granzima B negativos, se originan los linfomas NK blásticos (tabla 3).

El linfoma NK blástico suele diagnosticarse en personas de edad media o ancianos. Comienza frecuentemente con afectación extraganglionar, fundamentalmente cutánea, que sucede a lo largo del curso de la enfermedad en el 100 % de los casos publicados. Puede presentarse como lesión única (mácula, placa o nódulo) o bien como lesiones múltiples diseminadas en forma de placas o nódulos infiltrados eritematosos^{3,6,8-12}. Otros órganos frecuentemente afectados en el curso de esta enfermedad son bazo, hígado, sangre, ganglios linfáticos y médula ósea.

Histológicamente se observa una proliferación monomorfa de células mononucleares de mediano tamaño, que presentan positividad para marcadores de células NK inmaduras, como son CD56, CD4, CD43 y CD68 y marcadores de antígenos de células dendríticas, como TCL1 (*T-cell leukemia 1*), CLA (*cutaneous lymphocyte associated antigen*) y CD123, siendo negativos para los antígenos panT (CD2, CD3, CD5, CD7), antígenos B (CD19, CD20, CD30), marcadores de células NK maduras (TIA-1, Granzima B), mieloperoxidasa y reordenamiento para el receptor de las células T (TCR), así como hibridación *in situ* para VEB. Estos parámetros inmunohistoquímicos, se observan en el 90 % de los casos publicados anteriormente (tabla 3)^{3,4,6,8-12}.

La estirpe celular de la que procede está todavía en discusión. En un principio, se postuló su origen en las células NK inmaduras, debido fundamentalmente a su positividad para CD56 y su negatividad para marcadores

de maduración de dichas células (Granzima B y TIA-1). Sin embargo, el marcador CD56 no es específico de las células NK, sino que se puede expresar en otras estirpes celulares mieloides y linfoides inmaduras, como los

TABLA 2. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO EN NUESTRO PACIENTE

	<i>Marcadores positivos</i>	<i>Marcadores negativos</i>
Piel	CD56, bcl2	CD2,3,20,5,30,10, TIA1, granzima, mieloperoxidasa
Médula ósea	CD56,4,123,45, 3313, DR	CD2,3,20,5,34,10,19,20,16. TdT.
Sangre periférica	CD56,4,123,45,33.	CD2,5,13,16,57,7.

TABLA 3. CASOS PUBLICADOS DE LINFOMAS CD4/CD56+ (1994-1999)

Caso	Histología	Afectación al diagnóstico	TdT	VEB	CD2	CD4	CD7	CD16	CD56	DR
1	Linfoblastoide Pequeña-mediana	Piel, ganglios, médula	ND	ND	-	+	ND	-	+	+
2	Linfoblastoide Mediana-grande	Piel, músculo	+	+	-	+	-	-	+	+
3	Pleomórfica Mediana-grande	Piel, ganglios, hígado	ND	ND	-	+	+	ND	+	ND
4	Pleomórfica Mediana-grande	Piel	ND	ND	-	+	-	-	+	ND
5	Inmunoblástica Mediana-grande	Nasofaringe	ND	LMP1+	-	+	-	-	+	+
6	Inmunoblástica Mediana-grande	Médula	ND	LMP1+	-	+	-	-	+	+
7	Pleomórfica Mediana-grande	Piel	ND	LMP1-	-	+	+	-	+	+
8	Pleomórfica Mediana-grande	Ganglios, piel	ND	LMP1+	-	+	+	-	+	+
9	Blastoide Pequeña-mediana	Piel	+	ISH-	-	+	-	ND	+	ND
10	Atípica. Redonda	Piel, ganglios	ND	ISH-	-	+	ND	-	+	ND
11	Pleomórfica Pequeña-mediana	Piel	-	ISH-	-	+	-	-	+	+
12	Pleomórfica Pequeña-mediana	Piel	-	ISH-	-	+	-	-	+	+
13	Pleomórfica Pequeña-mediana	Piel	-	ISH-	-	+	-	-	+	+
14	Pleomórfica Pequeña-mediana	Piel, médula	-	ISH-	-	+	-	-	+	+
15	Pleomórfica Pequeña-mediana	Piel, ganglios	-	ISH-	-	+	-	-	+	+
16	Pleomórfica Pequeña-mediana	Piel, ganglios	-	ISH-	-	+	-	-	+	+
17	Pleomórfica Pequeña-mediana	Piel	-	ISH-	-	+	-	-	+	+
18	Pleomórfica Pequeña-mediana	Piel, médula	-	ISH-	-	+	-	-	+	+

TdT: terminal deoxinucleotidil transferasa; VEB: virus de Epstein-Barr; ND: no determinado; LMP1: *latent membrane protein 1*; ISH: *in situ hybridation*.

blastos de las leucemias agudas monocíticas, que expresan también CD4, CD56 y CD68^{2,3,6,9}. Estudios más recientes, demuestran una gran similitud inmunohistoquímica de estas células con las células dendríticas plasmocitoides tipo 2^{2,4} al expresar ambos marcadores comunes como CD123, TCL1 y CLA. Este último, expresado en el 90 % de los casos, parece el responsable del tropismo cutáneo que presenta esta neoplasia.

Por todo esto, es posible que esta neoplasia cuyos criterios clínicos, morfológicos e inmunohistoquímicos coinciden con el denominado en clasificaciones anteriores de la Organización Mundial de la Salud (OMS), linfoma NK blástico, proceda de una subpoblación de células dendríticas plasmocitoides que aún no están muy bien caracterizadas. Quizá por eso, en las reuniones de consenso mantenidas por la OMS y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), se ha elaborado una nueva clasificación de los linfomas cutáneos donde se clasifican estas lesiones como entidades independientes con el término de linfoma cutáneo o neoplasia hematodérmica CD4/CD56⁺³⁻⁵.

Se han tratado con diversas pautas de quimioterapia y buena respuesta inicial a la misma. Aun así, la evolución suele ser generalmente fatal, ya que a pesar del buen estado general del paciente en el inicio de la enfermedad, la ausencia de afectación extracutánea y la buena respuesta inicial al tratamiento, suele haber una rápida recaída, que se manifiesta de forma casi constante con una recidiva cutánea y rápida afectación hematológica (invasión medular y fase de leucemización), y menos frecuentemente con afectación del sistema nervioso central. La supervivencia es habitualmente breve, entre 1 y 3 años a partir del diagnóstico³.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Radonich M, Lazova R, Bologna J. Cutaneous natural killer/T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:451-6.
2. Petrella T, Meijer C, Dalac S, et al. TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphoma) and leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:307-13.
3. Machet L, De Muret A, Wiezberka E, et al. Localisations cutanées révélatrices d'une hématodermie CD4 CD56 CD123+:2 cas. *Ann Dermatol Venerol*. 2004;131:969-73.
4. Willenze R, Jaffe E, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
5. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol*. 2005;153:874-80.
6. Borrero Martín J, Muñoz Arias G, Dieuez Otero J, Suárez Marrero C, Porras Hidalgo V. Linfoma NK Blástico. Presentación de un caso. *Rev Esp Patol*. 2004;37:205-8.
7. Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. Classification of Cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. *Semin Hematol*. 2003;40:175-84.
8. Bekkenk MW, Jansen PM, Meije CJ, Willenze R. CD56 hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from literature. *Ann Oncol*. 2004;15:1097-108.
9. Hernández A, Ruiz-Genao D, Fraga J, García-Díez A, Fernández-Herrera J. Infiltración cutánea por linfoma-leucemia de células T CD56+. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:251-4.
10. Berger T, Vall R, Miklos JR, Kiesewetter F. Blastic CD56+ Natural Killer-cell lymphoma with primary cutaneous manifestation. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:53-6.
11. Ginarte M, Abalde MJ, Peteiroc, Fraga M, Alonso N, Toribio J. NK cell leukemia/lymphoma with cutaneous involvement. *Dermatology*. 2000;201:268-71.
12. Kato N, Yasukawa K, Kimura K, et al. CD2- CD4+ CD56+ hematodermic/hematolymphoid malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:231-8.