

<sup>1</sup>Sección de Hematología,  
Hospital del Salvador. Santiago  
de Chile.

<sup>2</sup>Laboratorio de Especialidad,  
Hospital del Salvador. Santiago  
de Chile.

<sup>a</sup>Tecnóloga Médica.

Conflictos de intereses: ninguno  
por declarar.

Recibido el 8 de agosto de 2015,  
aceptado el 11 de noviembre  
de 2015.

Correspondencia a:  
Dra. Camila Peña O.  
camipena@gmail.com

## Leucemia prolinfocítica T variante de células cerebriformes. Presentación de un caso y revisión de la literatura

CAMILA PEÑA<sup>1</sup>, XIMENA VALLADARES<sup>1</sup>, CAROLINA SOTO<sup>2,a</sup>,  
ANDREA ENCINA<sup>2,a</sup>, NEDA MARINOV<sup>2,a</sup>,  
MARÍA SOLEDAD UNDURRAGA<sup>1,2</sup>, MARÍA ELENA CABRERA<sup>1,2</sup>

### Cerebriform variant type of T cell prolymphocytic leukemia. Report of one case

*T cell Prolymphocytic Leukemia (T-PLL) is a rare and aggressive mature T cell Lymphocyte Leukemia. Twenty five percent of cases present as a small cell variant, and only 5% as a cerebriform variant. We report a 58 year-old man with rapidly progressive severe leukocytosis, skin lesions, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and pleural effusion. The lymphocytes had a cerebriform type. The diagnosis of T-PLL variant was made by morphology and immunophenotype study of peripheral blood. Karyotype was found to be complex. He was refractory to chemotherapy and died two months later.*

(Rev Med Chile 2016; 144: 124-128)

**Key words:** Immunophenotyping; Leukemia Prolymphocytic T-Cell; Leukocytosis.

La leucemia prolinfocítica T (LPL-T) es una entidad muy poco frecuente y agresiva de linfocitos T maduros. Tiene una incidencia aproximada de 2/1.000.000 individuos, siendo -a pesar de esto- la leucemia crónica T más frecuente en el mundo. La variante de células pequeñas representa 25% de los casos de LPL-T. Se caracteriza por hiperleucocitosis progresiva, esplenomegalia, adenopatías, derrame pleural y lesiones cutáneas. Conlleva muy mal pronóstico, con un promedio de 7 meses de sobrevida con los tratamientos convencionales.

Presentamos el caso de un varón con diagnóstico de LPL-T variante de células cerebriformes, cuya expresión clínica fue agresiva y falleció poco tiempo después del diagnóstico.

#### Caso clínico

Paciente varón de 54 años, que ingresó al hospital por una historia de 3 meses de evolución

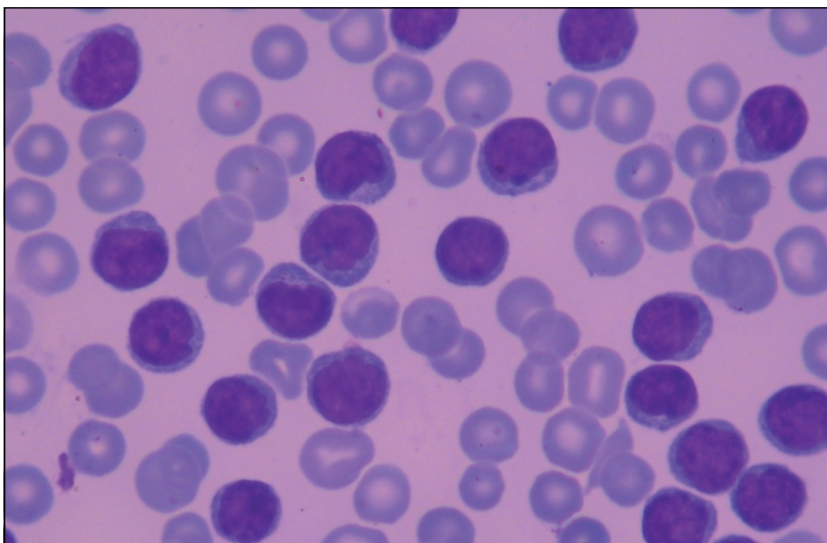
con dolor epigástrico y vómitos, baja de peso de aproximadamente 10 Kg y disnea progresiva. Se constataron regulares condiciones generales, con *performance status* ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 3 y disnea importante. En el examen físico destacó un exantema eritematoso en la región anterior del tórax, con lesiones nodulares en brazos y gran aumento de volumen tumoral en el antebrazo derecho, de 8 cm de diámetro (Figura 1). Múltiples adenopatías cervicales, axilares e inguinales bilaterales de hasta 2 cm. Además, signos de derrame pleural derecho, hígado a 15 cm bajo reborde costal (BRC) y bazo 7 cm BRC. Se realizó un *scanner* que informó un aumento de tamaño del tejido adenoideo y amígdalas palatinas, sugiriendo compromiso del anillo de Waldayer, adenopatías en el espacio submandibular de 3,3 x 3,1 cm. Los compartimentos vasculares mediastínicos se encontraron ocupados por numerosas adenopatías de 1,2 cm. Derrame pleural derecho extenso, asociado a neumotórax y atelectasia pulmonar. Hepatoesplenomegalia

(no medida), ascitis moderada y adenopatías retroperitoneales y periportaes mal definidas. Entre los exámenes de laboratorio destacaron: Hb 10,1 g/dL, leucocitos 633.700 x mm<sup>3</sup>, con 98% de

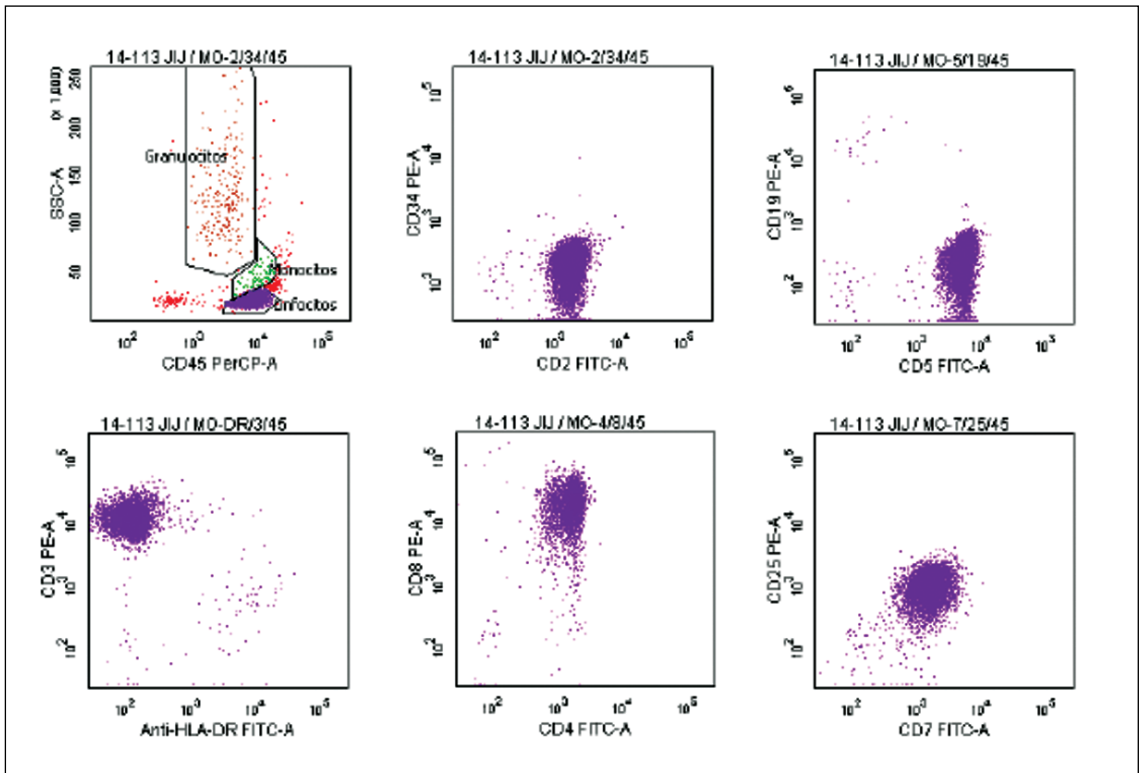


**Figura 1.** Gran lesión tumoral en antebrazo derecho del paciente.

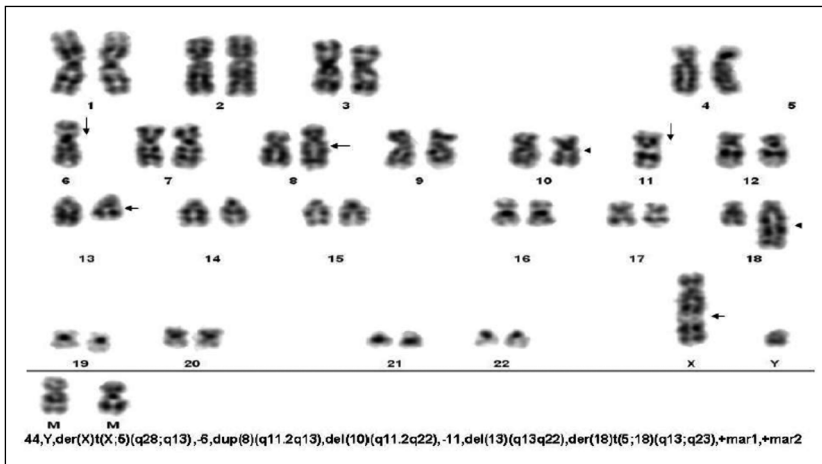
linfocitos y plaquetas de 37.000 x mm<sup>3</sup>, calcio y función renal normales, albúmina sérica 2,4 g/L, B2 microglobulina de 7,9 mg/l (0,8-3,0) y LDH 1.250 U/l (240-430). Frotis de sangre periférica: 90% linfocitos pequeños maduros pleomórficos, citoplasma basófilo y núcleo irregular, algunos cerebroideos (Figura 2). Punción del derrame pleural: linfocitos con las mismas características que en sangre periférica. El mielograma mostró 90% de similares linfocitos. El inmunofenotipo por citometría de flujo informó 95% de células estirpe linfocite T madura, CD45 intenso, CD2 (+), CD3 (+), CD5 (+), CD7 (+), CD25 (+), coexpresión CD4/CD8 (Figura 3) y CD3 citoplasmático (+). Marcadores CD34, HLA-DR y TdT negativos. La citogenética mostró alteraciones cromosómicas complejas, con alteración estructural en los cromosomas X, 5, 8, 11, 13, 18 y monosomía 6, 10, 11, 12 y 13 (Figura 4). Serologías virales para VHB/VHC/VIH/HTLV1 fueron negativas. Se hizo el diagnóstico de leucemia prolinfocítica T variante de células cerebriformes y se inició quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Esta logró desaparición transitoria de las lesiones cutáneas, derrame pleural y de la leucocitosis, que reaparecieron en el día 8 de la quimioterapia. Se decidió iniciar quimioterapia de rescate ESHAP (etopósido, citarabina, cisplatino, metilprednisolona), sin respuesta clínica. El paciente falleció dos meses después del diagnóstico, por enfermedad progresiva.



**Figura 2.** Células pequeñas cerebriformes observadas en frotis de sangre periférica del paciente. Tinción May Grunwald Giemsa. Aumento 100X.



**Figura 3.** Inmunofenotipo por citometría de flujo. Destaca la coexpresión del CD4 y CD8.



**Figura 4.** Citogenética compleja encontrada en el paciente.

**Discusión**

La LPL-T es una leucemia crónica muy infrecuente, siendo la información que existe en la literatura escasa y básicamente basada en presen-

tación de casos. El estudio con mayor número es uno de 78 pacientes<sup>1</sup>. La LPL-T es más frecuente en hombres y la edad promedio de presentación es de 65 años, siendo nuestro paciente más joven que lo descrito.

Entre 82 y 92% de los pacientes presentan esplenomegalia, la mayoría además presenta hepatomegalia y adenopatías generalizadas, tal como ocurrió en nuestro caso.

Otras asociaciones descritas también se presentaron en nuestro paciente: las lesiones cutáneas en 27% y derrame pleural en 14%<sup>2</sup>. La infiltración cutánea se produce en la dermis, alrededor de los apéndices y sin epidermotropismo<sup>3</sup>. La médula ósea generalmente está infiltrada (intersticial o difuso) por prolinfocitos y puede haber aumento de reticulina en estos pacientes.

En cuanto al diagnóstico, generalmente se presentan con anemia, trombocitopenia y marcada leucocitosis, frecuentemente mayor a 100.000 x mm<sup>3</sup>. Esta leucocitosis, además, presenta progresión rápida, describiéndose su doblaje dentro de semanas. En este caso se presentó con leucocitosis mayor de 700.000 x mm<sup>3</sup>, consistente con otras publicaciones. Típicamente, la morfología que se describe en el frotis es de prolinfocitos de tamaño mediano, con citoplasma intensamente basófilo, núcleo redondo o irregular y nucléolo prominente. Sin embargo, existe una variante morfológica de esta enfermedad, conocida como variante de células pequeñas. Esta ocurre en 20 a 25% de los casos de LPL-T<sup>1</sup>, y se caracteriza por células más pequeñas y el nucléolo puede no ser visible. De esta variable, se describe 5% de casos donde el núcleo se observa irregular, incluso cerebriforme<sup>4,5</sup>, como ocurrió en nuestro inusual caso. Estas variantes morfológicas, sin embargo, no parecen tener diferencias en cuanto a la clínica ni el laboratorio.

El estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo no presenta diferencias entre ambas entidades y se caracteriza por expresar marcadores de células T postímicas, es decir, maduras. El TdT y el CD1a son negativos. Los marcadores T positivos son CD2, CD3 (los de membrana pueden ser marcados débilmente) y CD5. El CD7 generalmente es intensamente positivo. El CD52 también está presente generalmente, lo que tiene implicancia en el tratamiento. El 65% de los pacientes presentan CD4+, CD8-, y 13% son CD4-, CD8+. En nuestro caso existió una coexpresión de CD4/CD8, lo que no es frecuente, pero es bastante característico de esta enfermedad<sup>1,6</sup>. De hecho, esta coexpresión sólo existe en LPL-T y en casos de leucemia/linfoma T del adulto (LLTA), que en este paciente se excluyó por tener serología negativa para HTLV-1. Además, en estos casos (LLTA) el CD7 es carac-

terísticamente débil o negativo, lo que no ocurrió en nuestro paciente.

En cuanto al estudio citogenético, se describen principalmente alteraciones complejas, siendo lo más frecuente de observar las alteraciones del cromosoma 8, 11, 14 y X. En 80% se describe la inversión del cromosoma 14 (inv (14) (q11;q32)). También se describe la traslocación (14;14) (q11;q32) en aproximadamente 10% de los casos. El *locus* 14q11 y el 14q32 codifican para el gen del TCR $\alpha$  y el protooncogen TCL-1, con propiedades oncogénicas. Alteraciones del cromosoma 8 (traslocaciones, trisomías) también son frecuentes, observándose en 70 a 80% de los casos<sup>7-9</sup>. Otras alteraciones frecuentes son la monosomía o deleción del 11q, alteraciones del 5q, 7q, 12p, 13q y 17p<sup>10,11</sup>. Muchas de estas se observaron en nuestro paciente. En lo molecular se ha descrito una alta prevalencia de mutaciones de JAK-1 y JAK-3<sup>12</sup>. No se estudiaron estos genes en nuestro caso.

El pronóstico es ominoso, presentándose como una neoplasia resistente a la quimioterapia convencional. Con CHOP se describe hasta 40% de respuesta; sin embargo, ésta no es sostenida en el tiempo. Ello explica la nula respuesta a las quimioterapias CHOP y ESHAP de nuestro paciente, con una sobrevida promedio en esta neoplasia de sólo 7 meses.

Actualmente se han probado nuevas terapias, tal como el alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti CD52. Con este manejo se han obtenido sobrevidas de hasta 2 años, siendo la respuesta también transitoria y por lo tanto insuficiente. Hasta ahora la progresión es inevitable, con sobrevida a 5 años menor a 5%<sup>13</sup>.

Se han reportado casos que han ido a trasplante de progenitores hematopoyéticos luego de la remisión, tanto autólogos como alogénicos, con resultados un poco más sostenidos en el tiempo, de aproximadamente 48 meses<sup>14</sup>. Cabe mencionar en este punto que dada la mayor edad reportada en estos pacientes, pocos son elegibles para trasplante.

Creemos interesante reportar el caso de esta infrecuente entidad, recalando que a pesar de los avances en el área hemato-oncológica, no existe en la actualidad un tratamiento efectivo.

## Referencias

1. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morrill R, Dearden C, et al. Blood 1991; 78 (12): 3269-74.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon 2008.
3. Valbuena JR, Herling M, Admirand JH, Padula A, Jones D, Medeiros LJ. T-cell prolymphocytic leukemia involving extramedullary sites. *Am J Clin Pathol* 2005; 123 (3): 456-64.
4. Matutes E, García Talavera J, O'Brien M, Catovsky D. The morphological spectrum of T-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1986; 64 (1): 111-24.
5. Pérez-Vila MF, Espinet B, Solé F, Pedro C, Woessner S, Florensa L. A new case of Sézary cell leukemia: a morphologic variant of prolymphocytic leukemia, *Haematologica* 2000; 85 (7): 775-6.
6. Chen X, Cherian S. Immunophenotypic Characterization of T-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2013; 140 (5): 727-35.
7. Otero MD, Matutes E, Valgañón M, Cigudosa JC, Bengoechea E, Calasanz MJ. Complex karyotype in one patient with small cell variant of T-prolymphocytic leukemia. Analysis by G-banding and comparative genomic hybridization. *Haematologica* 2001; 86 (3): 324-5.
8. Heinonen K, Mahlamaki E, Hamalainen E, Nousiainen T, Mononen I. Multiple karyotypic abnormalities in three cases of small cell variant of T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 78 (1): 28-35.
9. Brito-Babapulle V, Catovsky D. Inversions and tandem translocations involving chromosome 14q11 and 14q32 in T-prolymphocytic leukemia and T-cell leukemias in patients with ataxia telangiectasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 55 (1): 1-9.
10. Tirado CA, Starshak P, Delgado P, Rao N. T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL), a heterogeneous disease exemplified by two cases and the important role of cytogenetics: a multidisciplinary approach. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1 (1): 21.
11. Costa D, Queralt R, Aymerich M, Carrió A, Rozman M, Vallespi T, et al. High levels of chromosomal imbalances in typical and small-cell variants of T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 147 (1): 36-43.
12. Bellanger D, Jacquemin V, Chopin M, Pierron G, Bernard OA, Ghysdael J, et al. Recurrent JAK1 and JAK3 somatic mutations in T-cell prolymphocytic leukemia. *Leukemia* 2014; 28 (2): 417-9.
13. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 120 (3): 538-51.
14. Herling M. Are we improving the outcome for patients with T-cell prolymphocytic leukemia by allogeneic stem cell transplantation? *Eur J Haematol* 2015; 94 (3): 191-2.