

Síndromes linfoproliferativos

M. Sánchez Villalobos*, I. Español Morales y A. Cascales Hernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Palabras Clave:

- Sd. linfoproliferativos B
- Sd. linfoproliferativos T
- Linfocitosis clonal
- Pancitopenia

Keywords:

- B-cell lymphoproliferative syndromes
- T-cell lymphoproliferative syndromes
- Clonal lymphocytosis
- Pancytopenia

Resumen

Los síndromes linfoproliferativos son neoplasias hematológicas que tienen en común la proliferación clonal de las células linfoides, pudiendo ser de origen B o T. Todos ellos tienen en común la alteración de protooncogenes y/o genes supresores que otorgan de ventaja proliferativa al clon tumoral. Cada síndrome linfoproliferativo tiene unas características inmunofenotípicas y morfológicas particulares. Por ello, para establecer un diagnóstico certero será necesario el estudio morfológico, inmunológico y molecular en sangre periférica y/o del tejido afecto. Las opciones terapéuticas son diversas y dependen de las comorbilidades del paciente, el estadio de la enfermedad y las alteraciones moleculares, pudiendo emplear inmunoterapia, combinación de immunoquimioterapia e incluso trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Abstract

Lymphoproliferative syndromes

Lymphoproliferative syndromes are hematologic neoplasms that have the common trait of clonal proliferation of lymphoid cells. They can be of B-cell or T-cell origin. All have proto-oncogenic and/or suppressor gene abnormalities that give tumor clone cells an advantage in terms of proliferation. Each lymphoproliferative syndrome has specific immunophenotypic and morphological characteristics. Therefore, to establish a certain diagnosis, it is necessary to perform a morphological, immunological, and molecular study in peripheral blood and/or the affected tissue. There are various therapeutic options that depend on the patient's comorbidity, the stage of the disease, and molecular alterations. Options include immunotherapy, a combination of immunochemotherapy, or even an allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation.

Introducción

Los síndromes linfoproliferativos (SLP) crónicos son un conjunto de hemopatías malignas que tienen en común la proliferación de origen clonal de las células del sistema linfoide¹.

En esta actualización se consideran la leucemia linfática crónica (LLC) y otros SLP de evolución crónica incluidos en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 (tabla 1)^{1,2}.

TABLA 1

Clasificación de los síndromes linfoproliferativos crónicos

Origen en linfocitos B

Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
Leucemia prolinfocítica B
Tricoleucemia

Origen en linfocitos T o células NK

Leucemia prolinfocítica T
Leucemia linfocítica de linfocitos T grandes granulares
Trastorno linfoproliferativo crónico de células NK
Trastorno linfoproliferativo T indolente del tracto digestivo
Leucemia/linfoma T del adulto
Micosis fungoide/síndrome de Sézary
Síndromes linfoproliferativos CD30 positivos primarios cutáneos

NK: *natural killer*.

Adaptada de Delgado González J¹, et al y Abrisqueta P, et al².

*Correspondencia

Correo electrónico: maria29sv@gmail.com

Leucemia linfática crónica

Introducción

La LLC es un SLP ocasionado por la proliferación y acumulación de linfocitos B maduros de pequeño tamaño y origen clonal inmunológicamente incompetentes¹. Es el tipo de leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 4-5 casos por cada 100 000 habitantes/año¹⁻⁴. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 72 años, siendo más frecuente en varones de raza blanca^{1,3}.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida. No se ha establecido relación causal directa con virus ni con radiaciones ionizantes, aunque la exposición a algunos herbicidas podría ser un factor de riesgo. Además, existe un claro componente genético, presentando hasta el 10% de la población afecta antecedentes familiares^{1,3}.

Las alteraciones en diversos protooncogenes y/o genes supresores son clave en la evolución de la enfermedad. Entre las alteraciones genéticas más frecuentes se encuentran^{3,5}:

1. Deleción 13q14: es la alteración genética más frecuente (55%)³. Otorga a la célula tumoral ventaja proliferativa mediante la expresión incrementada del gen inhibidor de la apoptosis BCL-2. Es de pronóstico favorable.

2. Deleción 11q (gen *ATM*) y deleción 17p (gen *TP53*): intervienen en la regulación de la apoptosis. Se han relacionado con pronóstico adverso y progresión de la enfermedad.

3. Trisomía cromosoma 12: pronóstico intermedio. Se asocia con frecuencia con la mutación *NOTCH1*, relacionada con la transformación a síndrome de Richter y respuesta pobre a anti-CD20 y fludarabina.

4. Reordenamientos de la región variable del gen *IGHV*: curso indolente y pronóstico favorable, excepto los reordenamientos de VH3-21 que son de mal pronóstico.

Estas alteraciones pueden aparecer aisladas o coexistir. Pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o adquirirse con la evolución de la enfermedad, repercutiendo en la clínica, respuesta al tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Además, la presencia de un cariotipo complejo con 3 o más anomalías confiere un pronóstico adverso^{4,6}.

Clínica

A consecuencia de la inhibición de la apoptosis, los linfocitos tienen una supervivencia mayor, lo que se traduce en una acumulación progresiva de estos clones en tejidos linfoides, médula ósea y otros tejidos. Esto, junto con las alteraciones inmunológicas secundarias a la alteración funcional del linfocito tumoral, explica su sintomatología (tabla 2)^{1,2}.

A pesar de lo comentado anteriormente, más del 75%^{1,2} de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico, pudiendo desarrollar dichas complicaciones en el curso evolutivo de la enfermedad o a consecuencia del tratamiento inmunoquimioterápico^{1,2}.

TABLA 2

Signos y síntomas de los síndromes linfoproliferativos

Síntomas B	Fiebre vespertina, pérdida de > 10% del peso en 6 meses, sudoración nocturna profusa
Insuficiencia medular	Citopenias, linfocitosis
Disregulación inmune	Hipogammaglobulinemia, fenómenos autoinmunes (síndrome de Evans), segundas neoplasias (principalmente cutáneas)
Esplenomegalia	Anemia, trombocitopenia, síntomas compresivos
Adenopatías	Síntomas compresivos, síndrome de Richter
Infecciones (hipogammaglobulinemia + neutropenia)	Bacterias, gérmenes oportunistas (<i>Pneumocystis jirovecii</i>), reactivación herpesvirus
Infiltración de otros tejidos: piel, tubo digestivo, sistema nervioso central, glándulas lacrimales y parotídeas	

Diagnóstico

Datos de laboratorio

Para el diagnóstico se precisa una analítica completa: hemograma con reticulocitos, morfología en sangre periférica, estudio de coagulación, bioquímica general con LDH y β 2-microglobulina, test de Coombs directo (TCD), proteinograma, dosificación de inmunoglobulinas, serologías (virus de la hepatitis B —VHB— y C —VHC— y virus de la inmunodeficiencia humana —VIH—) e inmunofenotipo linfocitario en sangre periférica^{1,2,6}.

En el hemograma destaca una linfocitosis absoluta superior a 5000/μl. En estadios avanzados se aprecia una anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia por infiltración medular. Un porcentaje no despreciable de pacientes presenta anemia y/o trombocitopenias autoinmunes (síndrome de Evans).

En los estudios bioquímicos pueden existir alteraciones dependientes de la infiltración orgánica por el clon linfóide, pero conviene estar atentos a la elevación de la LDH y β 2-microglobulina, dos marcadores de riesgo independientes de desarrollo de síndrome de Richter⁷.

En el proteinograma, es frecuente la hipogammaglobulinemia secundaria al trastorno funcional de los linfocitos B tumorales y ocasionalmente un componente monoclonal.

Pruebas de imagen

Las principales pruebas de imagen son las enumeradas a continuación⁶.

Ecografía abdominal. Se solicita entre las pruebas iniciales para valorar la existencia de adenopatías y/o visceromegalias.

Tomografía computarizada. Debe valorarse en pacientes con alto riesgo de progresión, con del(17p) o del(11q) debido a su asociación con adenopatías retroperitoneales y siempre que exista clínica compresiva concomitante.

Tomografía por emisión de positrones. Útil si existe sospecha de transformación a linfoma de alto grado por aumento de LDH y/o crecimiento rápido de adenopatías.

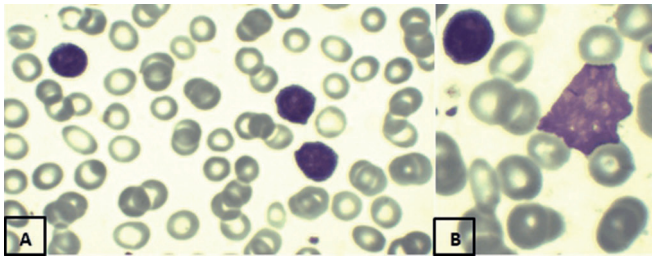


Fig. 1. A. linfocitos maduros típicos de leucemia linfática crónica. B. Sombra de Gümprecht.

Morfología de sangre periférica

Es fundamental en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Se observan linfocitos de pequeño tamaño y aspecto maduro, con núcleo redondo con la cromatina condensada y citoplasma escaso y basófilo (fig. 1)¹. Es típico encontrar restos nucleares o sombras de Gümprecht, y pueden observarse en un porcentaje inferior al 55% prolinfocitos¹.

Aspirado/biopsia de médula ósea

No se requiere de forma rutinaria, ya que el estudio inmunofenotípico en sangre periférica es suficiente para establecer el diagnóstico¹. Se recomienda en caso de citopenias de origen incierto antes de iniciar cualquier línea terapéutica o si las citopenias persisten tras el tratamiento para distinguir entre toxicidad o persistencia de la enfermedad⁶.

Biopsia ganglionar

No es necesaria para el diagnóstico de LLC, se realiza para confirmar el diagnóstico de linfoma linfocítico de células pequeñas⁶ y en caso de sospecha de transformación a linfoma de alto grado (Richter)².

Inmunofenotipo

Es una exploración clave para el diagnóstico^{1,2,4,6}. El fenotipo característico de la LLC es el de un linfocito B que coexpresa CD19, CD5 y CD23 con expresión débil de inmunoglobulinas de superficie, y restricción de cadena ligera (κ o λ), indicativo de monoclonalidad.

La expresión de CD20, CD22 y CD79b es débil, a diferencia de lo que sucede en otros SLP B. Son células CD10- y no suelen expresar FMC7. Pueden expresar CD38, CD49d y ZAP-70, siendo predictores independientes de pronóstico adverso.

Estudios citogenéticos

Hibridación *in situ* fluorescente. Se debe realizar en sangre periférica. Las alteraciones más frecuentemente identificadas son la delección del brazo largo del cromosoma 13 (13q14), la trisomía del cromosoma 12 y las delecciones del brazo largo del cromosoma 11 (11q) y del brazo corto del cromosoma 17 (17p). El estudio convencional del cariotipo no suele realizarse de forma rutinaria, aunque permite identificar alteraciones cromosómicas adicionales con posible significación pronóstica y detectar translocaciones propias de otros SLP^{1,2,6}.

Estudio molecular

En la actualidad, solo se recomienda el estudio de *TP53* y del estado mutacional de *IGHV*.

La alteración de *TP53* está relacionada con un pronóstico adverso, curso agresivo y resistencia intrínseca a la quimioterapia convencional, por lo que los pacientes con dicha alteración se deben tratar con fármacos inhibidores del receptor de células B (BCR) o de BCL-2. El estudio de la mutación *TP53* se debe solicitar en el momento del diagnóstico y antes de iniciar una nueva línea terapéutica, ya que su incidencia aumenta con el curso evolutivo de la enfermedad. En contraste, las mutaciones somáticas de *IGHV* (*IGHV-M*) confieren un pronóstico favorable, no siendo necesario repetir la determinación, ya que se mantiene estable a lo largo de la evolución^{1,4,6}.

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de la LLC se esquematizan en la tabla 3.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años es superior al 80%, aunque el curso evolutivo de los pacientes es variable¹. En la práctica clínica se emplean las clasificaciones pronósticas diseñadas por Rai y Binet (tablas 4 y 5), basadas en datos semiológicos y parámetros de laboratorio^{1,2,6}. Son clasificaciones sencillas que reflejan la carga tumoral y ayudan a tomar la decisión de cuándo iniciar el tratamiento. Sin embargo, no identifican a pacientes con comportamiento agresivo, especialmente en estadios iniciales, ni predicen la respuesta al tratamiento. En el caso del linfoma linfocítico de células pequeñas, se emplea la clasificación de Lugano (modificación de la clasificación de Ann Arbor).

Recientemente, se han incorporado nuevos biomarcadores como el del(17p) y/o mutaciones de *TP53*, con gran impacto pronóstico por su implicación en la resistencia a inmunquimioterapia convencional; el estado mutacional de *IGHV* y el nivel en suero de β 2-microglobulina, que han

TABLA 3

Criterios diagnósticos de la leucemia linfocítica crónica

Para el diagnóstico de LLC se requiere^{1,2,6}

> 5 x 10 ⁹ /l linfocitos B clonales en sangre periférica durante al menos 3 meses
Demstración de la clonalidad mediante citometría de flujo y fenotipo de LLC
Presencia de < 55% de células atípicas (prolinfocitos, células hendidas) en sangre

*La detección de < 5 x 10⁹/l linfocitos B clonales con fenotipo de LLC en ausencia de otros signos o síntomas se define como linfocitosis B monoclonal (LBM), no pudiéndose catalogar de LLC

El linfoma linfocítico de células pequeñas y la LLC son la misma entidad con formas de presentación diferente. Para el diagnóstico de linfoma se requiere⁶

Presencia de linfadenopatías
Ausencia de citopenias causadas por un infiltrado medular clonal
Recuento de linfocitos B clonales en sangre periférica inferior a 5 x 10 ⁹ /l
Confirmación histológica por biopsia ganglionar o de otros tejidos

LLC: leucemia linfocítica crónica.

permitido nuevos índices pronósticos como el CLL-IPi (tabla 6) que permite identificar el riesgo del paciente, independientemente del estadio de la enfermedad, aunque aún requieren validación⁶.

Tratamiento

El tratamiento de la LLC se resume en la tabla 7.

Tratamiento farmacológico

Antes de iniciar una línea terapéutica, es necesario conocer si existen alteraciones genéticas de pronóstico adverso, la calidad de vida del paciente (ECOG) y sus comorbilidades y tratamientos concomitantes que puedan interferir con el tratamiento inmunomodulador^{1,6}. En la tabla 7 se exponen las indicaciones de inicio de tratamiento.

Agentes alquilantes. Se utilizan clorambucilo y ciclofosfamida^{1,2}.

Clorambucilo. Administración oral. Puede emplearse en monoterapia, en dosis de 4-8 mg/día o 0,8 mg/kg (40-80 mg) un día a la semana cada 3-4 semanas hasta conseguir la mejor respuesta o en combinación con anti-CD20. De elección en pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidad (*unfit*).

Ciclofosfamida. En monoterapia como alternativa al clorambucilo o combinado con análogos de las purinas y con anti-CD20, constituye la base del tratamiento de primera línea en pacientes sin comorbilidad (*fit*) menores de 65 años.

Análogos de las purinas. Se utilizan fludarabina y bendamustina^{1,2}.

Fludarabina. En combinación con alquilantes y anti-CD20 según el esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), es considerado primera línea de tratamiento en pacientes *fit* menores de 65 años sin delección de 17p y/o mutación de *TP53*. Fludarabina produce una intensa y prolongada inmunosupresión celular de linfocitos T CD4, con el consiguiente incremento de reactivaciones víricas e infecciones por gérmenes oportunistas.

Bendamustina. Estructura mixta entre análogo de las purinas y alquilante. Tiene un buen perfil de toxicidad, incluyendo insuficiencia renal, por lo que se emplea en combinación con rituximab como alternativa a FCR en pacientes mayores de 65 años.

Anticuerpos monoclonales. Se utilizan rituximab, obinutuzumab y alemtuzumab^{1,2}.

Rituximab. Anticuerpo monoclonal anti-CD20 de primera generación. Empleado en combinación con agentes alquilantes, análogos de las purinas y fármacos anti-BCR. No se emplea en monoterapia debido a la baja expresión de CD20, salvo en el tratamiento de citopenias inmunes refractarias a tratamiento esteroideo.

TABLA 4

Clasificación de Rai de la leucemia linfática crónica

Riesgo	Estadio	Descripción
Bajo	0	Linfocitosis en sangre periférica o médula ósea
Intermedio	I	Linfocitosis y adenopatías
	II	Linfocitosis con hepatomegalia o esplenomegalia
Alto	III	Linfocitosis con anemia (Hb < 11 g/dl)
	IV	Linfocitosis con trombocitopenia (< 100 x 10 ⁹ /l)

Adaptada de Abrisqueta P, et al², Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica⁶.

TABLA 5

Clasificación de Binet de la leucemia linfática crónica

Estadio	Descripción
A	≤ 2 áreas ganglionares afectadas
B	≥ 3 áreas ganglionares afectadas
C	Anemia (Hb < 10 g/dl) o trombocitopenia (< 100 x 10 ⁹ /l)

*Regiones linfáticas (uni- o bilateral): cabeza y cuello; axilar; inguinal; esplenomegalia palpable; hepatomegalia palpable.

Adaptada de Abrisqueta P, et al², Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica⁶.

TABLA 6

Índice pronóstico de leucemia linfática crónica

Predictores independientes de supervivencia	Puntuación	
Edad > 65 años	+1	
Estadio clínico > 0	+1	
del17 p y/o mut TP53	+4	
IGHV no mutado	+2	
β2-microglobulina en suero > 3,5 mg/dl	+2	
Riesgo	Factores de riesgo	SG a 5 años (%)
Bajo	0-1	93
Intermedio	2-3	79
Alto	4-6	64
Muy alto	7-10	23

Adaptada de Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica⁶.

TABLA 7

Indicaciones de tratamiento de la leucemia linfática crónica

Hay que iniciar tratamiento con uno de los siguientes criterios del IWCLL⁶

Empeoramiento progresivo de anemia (Hb < 10 g/dl) y/o trombocitopenia (< 100 x 10 ⁹ /l)
Esplenomegalia masiva (> 6 cm por debajo del reborde costal) progresiva o sintomática
Adenopatías de tamaño > 10 cm, de crecimiento progresivo o repercusión clínica
Duplicación del recuento linfocitario en ≤ 6 meses o incremento > 50% en 2 meses (aplicable si recuento linfocitario > 30 x 10 ⁹ /l). Es necesario haber descartado causas secundarias (infecciones, esteroides, etc.)
Anemia y/o trombocitopenias autoinmunes refractarias a tratamiento esteroideo
Afectación de otros órganos con repercusión clínica o funcional
Síntomas B

Las sucesivas líneas terapéuticas se deberán iniciar⁶

Cuando se cumpla con los criterios de enfermedad activa previamente descritos
Si no se consigue respuesta con la primera línea o en caso de persistencia de carga tumoral notable sin esperar a un criterio formal de progresión

No son criterios por sí solos para iniciar tratamiento^{2,6}

La existencia de hipogammaglobulinemia sin infecciones de repetición
La presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo de progresión
La existencia aislada de linfocitosis que no cumple con los criterios del apartado anterior

Obinutuzumab. Anti-CD20 de segunda generación empleado en combinación con clorambucilo en pacientes *unfit* no candidatos a FCR.

Alemtuzumab. Anticuerpo humanizado anti-CD52. Actualmente ha visto su uso restringido por la elevada inmunosupresión.

Inhibidores del receptor de linfocito B e inhibidores del BCL2. Ibrutinib. Inhibidor irreversible de la tirosinquinasa de Bruton de administración oral^{1,4,8,9}. La quinasa de Bruton está implicada en la vía de señalización del BCR, vía esencial para la proliferación, adhesión y migración de linfocitos B. Los efectos adversos más frecuentes son la aparición de hemorragias secundarias a trombocitopenia o alteración funcional de las plaquetas, diarrea, infecciones del tracto respiratorio superior y fibrilación auricular. Su posología es de 420 mg en dosis única y suele ser bien tolerado. Es considerado primera línea terapéutica en pacientes con delección de 17p y/o mutación de *TP53*; pacientes con *IGHV* no mutada y/o del(11q) y pacientes *unfit*, independientemente de la citogenética. Tiene también indicación en pacientes *fit* refractarios a líneas previas.

Venetoclax. Inhibidor de la proteína antiapoptótica BCL2 de administración oral^{1,4,10}. Como efectos adversos de relevancia destacan el síndrome de lisis tumoral y la mielotoxicidad con neutropenia en grado variable. La dosis se aumenta progresivamente hasta 400 mg al día. Está indicado en pacientes con alteración genética de mal pronóstico refractarios a un inhibidor de BCR (especialmente ibrutinib), y en pacientes sin delección de 17p y/o mutación de *TP53* refractarios a una línea de inmunoterapia convencional y un inhibidor de BCR.

Idelalisib. Inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol 3-quinasa delta de administración oral^{4,11}. Se administran 150 mg dos veces al día. Los efectos secundarios descritos son grados variables de neutropenia y trombocitopenia, diarrea, colitis, alteración del perfil hepático y neumonitis. En pacientes con LLC se emplea en combinación con rituximab en caso de delección de 17p y/o mutación de *TP53* cuando no se puede emplear ibrutinib o venetoclax, y en pacientes refractarios a más de una línea terapéutica previa.

Trasplante alogénico

Debe ser considerado en pacientes jóvenes con mutaciones de mal pronóstico refractarios a ibrutinib y venetoclax^{1,2,6}.

Otras medidas terapéuticas

Son las siguientes:

1. Soporte transfusional de hemoderivados.
2. Radioterapia si existen síntomas compresivos.
3. Administración de inmunoglobulinas en pacientes hipogammaglobulinémicos con infecciones de repetición.
4. Profilaxis antibiótica^{1,2}.

En la figura 2 se esquematiza el tratamiento de la LLC.

Otros síndromes linfoproliferativos crónicos

Leucemia prolinfocítica

SLP caracterizado por linfocitosis superior a $100 \times 10^9/l$, con más del 55% de prolinfocitos y hepatoesplenomegalia¹². Es poco frecuente, representando el 2% de los SLPC¹², con una edad media al diagnóstico de 67 años¹. Puede ser de estirpe B (LP-B) o T (LP-T), siendo en este último caso más frecuente la afectación cutánea, ganglionar generalizada y de serosas¹²⁻¹⁴ (fig. 3).

A nivel morfológico, los prolinfocitos son células de mediano tamaño, citoplasma basófilo y nucléolo central prominente. Los prolinfocitos B y T pueden ser indistinguibles, pudiendo presentar mayor tamaño los de estirpe B y proyecciones citoplasmáticas los T¹³.

Leucemia prolinfocítica B

En la LP-B las células expresan intensamente Ig de membrana con restricción de cadena ligera, FMC7, CD22 y CD79b, siendo frecuentemente negativas para CD5 y de CD23¹. A nivel citogenético y molecular, es frecuente encontrar delección de 17p y/o alteración de *TP53*, alteración de *MYC* y ausencia de reordenamiento de *IGHV*. A diferencia de lo acontecido en la LLC, la no mutación *IGHV* carece de valor pronóstico, y la alteración de *MYC* no implica necesariamente un curso clínico más agresivo en esta entidad^{1,12,13}.

Tiene una progresión más rápida que la LLC y respuestas más cortas a la inmunoterapia convencional y análogos de las purinas. En pacientes sin alteración de *TP53* (50%)¹³ se emplean esquemas como FC (fludarabina, ciclofosfamida) o FC más mitoxantrona o inmunoterapia empleada para otros SLP, intentando en pacientes con mutación de *TP53* tratamiento con inhibidores de BCR¹². En pacientes jóvenes y sin comorbilidades, se intentará la consolidación con auto- o alotrasplante de médula ósea de médula ósea^{12,13}.

Leucemia prolinfocítica T

En la LP-T las células expresan marcadores típicos de célula T, con fuerte expresión de CD17 y expresión de CD4/CD8 variable. Las anomalías citogenéticas y moleculares características son la inversión 14(q11q32), translocación (14;14) (q11;q32) o translocación (X;14)(q28;q11) con afectación de los oncogenes *TCL-1* o *MTCP1*; la trisomía del cromosoma 8 y mutaciones en el gen *ATM* en el locus 11q23. También se han descrito mutaciones en la vía de señalización de JAK/STAT¹²⁻¹⁴.

El curso clínico también es agresivo. En pacientes con enfermedad activa, la primera línea de tratamiento es alemtuzumab (anti-CD52), en pacientes menores de 65 años se intenta consolidar con auto- o alotrasplante de médula ósea^{1,12,13}.

Tricoleucemia

La tricoleucemia (TL) es un tipo de SLP B clonal inusual que afecta frecuentemente a varones en la quinta década de

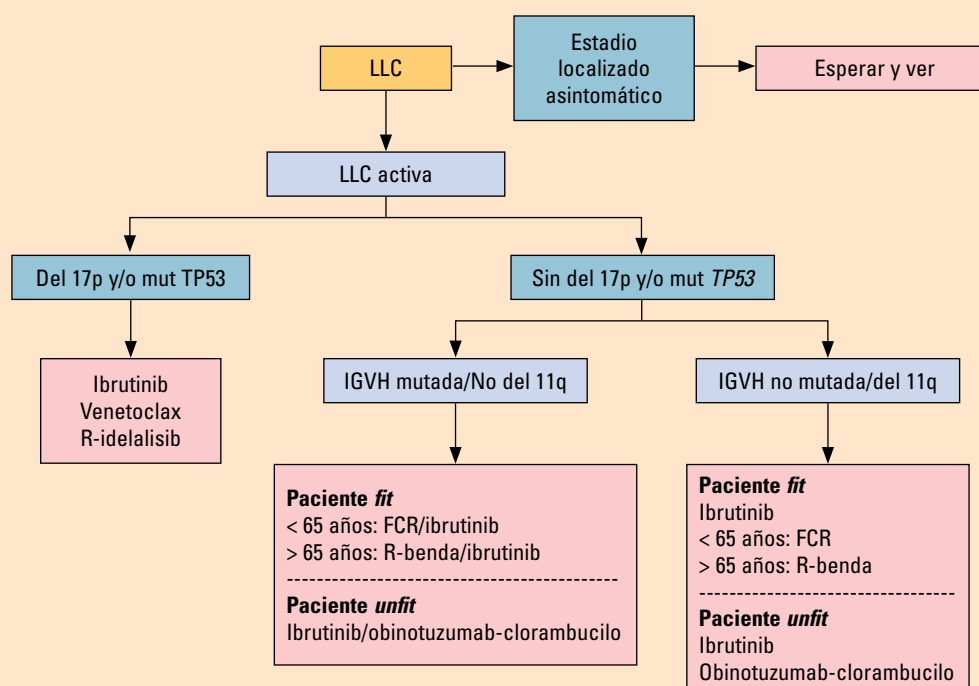
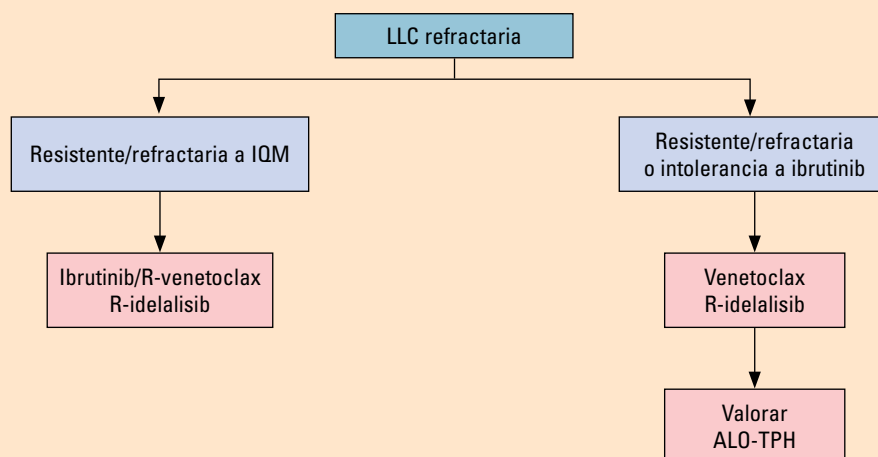
Esquema terapéutico de 1ª línea⁶Esquema terapéutico en pacientes en recaída o refractariedad^{2,6}

Fig. 2. Tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC). IQM: inmunoterapia; FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

la vida. Representa el 2% de las leucemias y el 8% de los SLP. Hay una forma variante infrecuente (0,4%), de peor pronóstico, con una mediana de aparición de 71 años y que no guarda relación biológica con la TL típica^{1,15-17}.

A nivel morfológico, las células de la TL típica son relativamente grandes, con cromatina laxa, núcleo en forma arriñonada o bilobulado, sin nucléolos y con prolongaciones citoplasmáticas en forma de pelos (fig. 4A)^{1,15,18}. Son células positivas para la tinción de la fosfatasa ácida que es resistente al tartrato (FATR), aunque dicha actividad puede verse modificada tras el tratamiento (fig. 4B)^{1,18}.

El tricoleucocito de la forma variante presenta un núcleo regular con cromatina más densa y un nucléolo prominente, similar al prolinfocito^{15,17}.

Inmunológicamente, las células de la TL típica expresan fuertemente Ig de superficie, CD22 y CD200. Son positivas también para FMC7, CD103, CD123, CD25, CD11c y HC2, siendo negativas para CD5 y CD23^{15,16}. En la forma variante, expresan también CD11c y CD103, siendo negativas en cambio para CD123, CD25 y HC2. A nivel molecular, en la forma típica es característica la mutación V600E en el gen *BRAF*, mientras que en la forma variante es frecuente



Fig. 3. Derrame pleural y pericárdico en paciente con LP-T.

encontrar la mutación de *TP53*, pudiendo encontrar en ambas clases mutaciones de *MAP2K1*^{15,17}.

En cuanto a los hallazgos clínicos y analíticos más relevantes, destacan la presencia de pancitopenia periférica con neutropenia, monocitopenia y tricoleucocitos en proporción variable y una esplenomegalia prominente (fig. 5). Además, puede haber adenopatías, especialmente en la forma variante¹⁵⁻¹⁷. En la médula ósea, existe infiltración por tricoleucocitos y presencia de fibrosis reticulínica.

Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar clínica secundaria a la gravedad de las citopenias como hemorragias, síndrome anémico o infecciones (micobacterias, gérmenes oportunistas, reactivaciones víricas, etc.), y presentar cuadros autoinmunes como vasculitis o artritis, siendo muy infrecuentes las citopenias inmunes. También puede haber un incremento de segundas neoplasias como cáncer de tiroides o melanoma, pudiendo guardar relación con la mutación de *BRAF*^{1,15,16}.

En los pacientes con TL típica con enfermedad activa y/o sintomáticos, la primera opción terapéutica son los análogos de las purinas, claridribina (0,1 mg/kg/día intravenoso durante 7 días o 0,14 mg/kg/día subcutáneo durante 5 días) o pentostatina (4 mg/m² cada 14 días hasta su remisión)^{15,16}, con altas tasas de respuestas completas y respuestas duraderas. En caso de falta de respuesta o de recaídas se podrían emplear inhibidores de *BRAF* (vemurafenib), ibrutinib o un anti-CD22 combinado con la toxina de la difteria (moxetumomab)^{1,15}.

El pronóstico es bueno, con una supervivencia global similar a la de población general, aunque los pacientes pueden experimentar recaídas en el curso evolutivo de la enfermedad.

En la forma variante, la primera opción terapéutica es la esplenectomía. En segunda línea, análogos de las purinas o combinaciones de inmunosupresión^{15,17}.

Leucemia de linfocitos granulares

La leucemia de linfocitos granulares (LLG) es un SLP consecuencia de la expansión clonal de linfocitos T o células

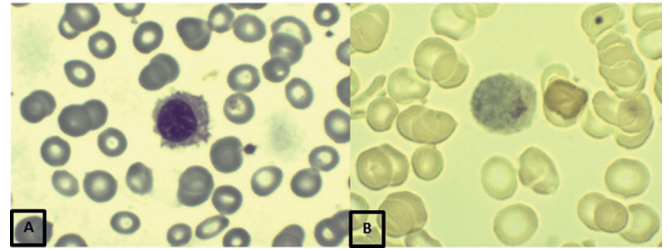


Fig. 4. A. Tricoleucocito típico en sangre periférica. B. Tricoleucocito FATR.

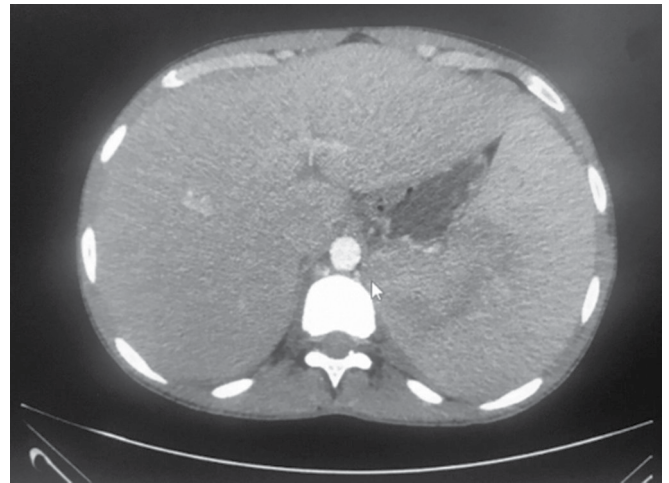


Fig. 5. Esplenomegalia en paciente con tricoleucemia.

natural killer (NK). La clasificación de la OMS distingue entre LLG T y SLP crónicos de células NK, aunque comparten la misma presentación clínica biológica y tratamiento. La LLG T es la forma más frecuente de presentación (85%), mientras que el SLP crónico de NK representa menos del 10%^{19,20}.

Los linfocitos en la LLG T y NK son grandes, con núcleo excéntrico y citoplasma abundante con gránulos azurófilos en su interior (fig. 6).

Son morfológicamente indistinguibles de los linfocitos citotóxicos reactivos de individuos sanos, por lo que los frotis han de examinarse con cuidado en pacientes con recuentos linfocitarios normales¹⁹. El inmunofenotipo frecuente de la LLG T es RCT- β+, CD2+, CD3+, CD4-, CD8+, CD5+/-, CD7+/-, CD16+, CD27-, CD28-, CD57+, CD45RA+, TIA-1+, granzima M/B y expresión variable de CD94 y CD161^{19,20}.

El inmunofenotipo de la LLG NK es mCD3-, CD2+, CD4-, CD8+, CD16+, CD56+, y tanto LLG T como en la LLG NK pueden expresar Kir. A nivel molecular, se han descrito tanto en la LLG T como en la LLG NK mutaciones en *STAT3* y, en un bajo porcentaje de los casos, en *Stat5b* asociado con progresión de la enfermedad^{19,20}.

Los pacientes se presentan con una neutropenia variable con o sin anemia asociada y una linfocitosis variable (2-20 x 10⁹/l). En la exploración física destaca una esplenomegalia moderada, siendo infrecuentes las adenopatías. Se asocia con la aplasia pura de serie roja, fenómenos autoinmunes como la artritis reumatoide y segundas neoplasias, explicables por la disregulación inmune existente^{1,19,20}.

La base del tratamiento es la inmunosupresión, empleándose metotrexate (10 mg/m²/semana), ciclofosfamida (300-500 mg/semana) o ciclosporina (3 mg/kg/día), junto con terapia de soporte con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) y eritropoyetina. La indicación para iniciar tratamiento es la existencia de neutropenia severa (menos de 0,5 x 10⁹/l), neutropenia moderada (más de 0,5 x 10⁹/l) con infecciones de repetición, anemia sintomática y enfermedades autoinmunes^{19,20}.

Leucemia/linfoma T del adulto

Es una proliferación clonal de linfocitos T relacionada directamente con la infección por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1)¹.

Existen formas de presentación indolentes (crónicas) y formas más agresivas (agudas y linfomatosas). Las formas de presentación agudas son las más frecuentes, manifestándose con adenopatías generalizadas, infiltración variable en sangre periférica y médula ósea por linfocitos atípicos, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, lesiones óseas y síntomas secundarios al daño orgánico como infecciones oportunistas, LDH elevada e hipercalcemia^{1,21}.

A nivel morfológico, las células presentan núcleo polilobulado en forma de «hoja de trébol» con cromatina condensada, nucléolos pequeños o ausentes y citoplasma basófilo y sin gránulos. Su inmunofenotipo es CD3+ CD4+ CD5+ CD7- CD8- CD25+²¹.

Es un SLP de mal pronóstico, especialmente las formas agresivas. El tratamiento de elección en formas crónicas y agudas es la combinación de interferón alfa (IFN-α) y zidovudina, en las formas linfomatosas se suele emplear poliquimioterapia junto a tratamiento antirretroviral, mientras que en formas indolentes asintomáticas se puede optar por «esperar y ver». Los pacientes con formas agudas y linfomatosas en primera respuesta completa podrían beneficiarse de alótrasplante. Actualmente, se está empleando en Japón un anticuerpo monoclonal anti-CCR4 (mogamulizumab)^{1,21}.

Trastorno linfoproliferativo T indolente del tracto digestivo

Se trata de un SLP T que afecta principalmente al intestino delgado y al colon. Su etiología es desconocida, sin asociación con celiaquía. Se presenta principalmente en varones adultos con clínica abdominal (dispepsia, diarrea, vómitos, pérdida de peso, etc.), y no suelen responder a inmunoterapia convencional.

A nivel molecular, se ha observado en pacientes con inmunofenotipo CD4+ la existencia del gen de fusión *JAK-STAT3*, pudiendo ser una diana terapéutica²².

Linfomas cutáneos T

La micosis fungoide y el síndrome de Sezary son SLP T con inmunofenotipo de linfocito T cooperador (CD4). El diag-

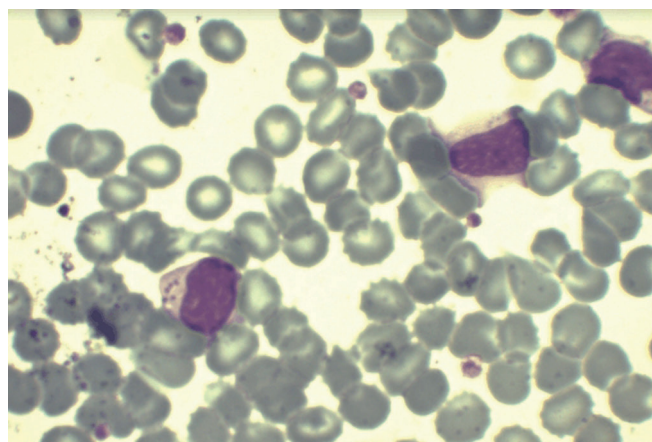


Fig. 6. Linfocito de la leucemia de linfocitos granulares (LLG) T en sangre.

nóstico se basa en la clínica y en la biopsia de piel, aplicando técnicas inmunológicas y moleculares^{23,24}.

Micosis fungoide

Es el linfoma cutáneo T más frecuente. Se manifiesta al inicio como una erupción eritematosa descamativa. Conforme progresa, aparece prurito y placas induradas, presentándose en la evolución de la enfermedad grandes nódulos, tumores cutáneos y la infiltración de otros órganos.

La supervivencia global es de 10 años, aunque puede variar según el grado de afectación. En cuanto al tratamiento, en estadios iniciales se emplean terapias tópicas (corticoides, NH2 tópica, radioterapia, etc.) y tratamientos sistémicos para estadios evolucionados (IFN-α +/- bexaroteno, PUVA, anti-CD4, etc.)^{23,24}.

Síndrome de Sezary

Se manifiesta con una eritrodermia pruriginosa, cuadro poliadenopático generalizado e infiltración por linfocitos T pleomórficos cerebriformes en piel, ganglios y en sangre periférica.

Presenta un curso agresivo, con diseminación precoz y una supervivencia global del 10-20% a los cinco años. El tratamiento es sistémico, con fotoaféresis extracorpórea, bexaroteno, IFN-α, quimioterapia, anti-CD52, anti-CD4, etc.^{23,24}.

Síndromes linfoproliferativos CD30 positivos primarios cutáneos

Se incluyen el linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes, la papulosis linfomatoide y otras variantes límite. Tienen un comportamiento indolente. Se suelen tratar mediante cirugía o radioterapia²⁵.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
 - ✓ Ensayo clínico controlado
 - ✓ Epidemiología
 - ✓ Artículo de revisión
 - ✓ Guía de práctica clínica
1. Delgado González J, Hernández Rivas JA. Síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica. Leucemia linfocítica crónica. En: Moraleda Jiménez JM, editor. Pregrado de hematología. 4 ed. Madrid: Luzan 5; 2017. p. 335-62.
 2. Abrisqueta P, Bosch F. Leucemia linfática crónica. En: Rovira M, Sanz J, coords. Manual práctico de hematología clínica. 6° ed. Barcelona: Antares; 2019. p. 291-8.
 3. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2018;391:1524-37.
 4. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. Am J Hematol. 2016;91(3):330-40.
 5. Krober A, Bloehdorn J, Hafner S, Bühler A, Seiler T, Kienle D, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and vh mutation status in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2006;24:969-75.
 6. ●● Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica. Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico. 4° ed. 2020.
 7. Allan JN, Furman RR. Current trends in the management of Richter's syndrome. Int J Hematol Oncol. 2019;7(4):IJH09.

8. Deeks ED. Ibrutinib: a review in chronic lymphocytic leukaemia. drugs. 2017;77(2):225-36.
9. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2019;136:56-63.
10. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: a multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(1):65-75.
11. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. Leuk Lymphoma. 2015;56(10):2779-86.
12. Matutes E. Leucemia prolinfocítica. En: Rovira M, Sanz J, coords. Manual práctico de hematología clínica. 6 ed. Barcelona: Antares; 2019. p. 313-8.
13. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;361-7.
14. Staber PB, Herling M, Bellido M, Jacobsen ED, Davids MS, Kadia TM, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. Blood. 2019;134(14):1132-43.
15. Matutes E. Tricoleucemia. En: Rovira M, Sanz J, coords. Manual práctico de hematología clínica. 6° ed. Barcelona: Antares; 2019. p. 299-304.
16. Grever MR, Blachly JS, Andritsos LA. Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances. Blood. 2014; 28:197-203.
17. Matutes E, Wotherspoon A, Brito-Babapulle V, Catovsky D. The natural history and clinico-pathological features of the variant form of hairy cell leukemia. Leukemia. 2001;15(1):184-6.
18. Brain BJ, Clark DM, Lampert IA. Bone marrow pathology. 5° ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019.
19. Matutes E. Leucemia de linfocitos granulares. En: Rovira M, Sanz J, coords. Manual práctico de hematología clínica. 6° ed. Barcelona: Antares; 2019. p. 319-22.
20. Lamy T, Moignet A, Loughran TP. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. Blood. 2017;129(9):1082-94.
21. Hermine O, Ramos JC, Tobinai K. A review of new findings in adult t-cell leukemia- lymphoma: a focus on current and emerging treatment strategies. Adv Ther. 2018;35(2):135-52.
22. Sharma A, Oishi N, Boddicker RL, Hu G, Benson HK, Ketterling RP, et al. Recurrent *STAT3-JAK2* fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. Blood. 2018;131(20):2262-6.
23. Arranz Sáez R, Canales Albendea MA. Linfomas no Hodgkin. En: Moraleda Jiménez JM, editor. Pregrado de hematología. 4° ed. Madrid: Luzan 5; 2017. p. 383-95.
24. Estrach T. Linfomas cutáneos. En: Rovira M, Sanz J, coords. Manual práctico de hematología clínica. 6° ed. Barcelona: Antares; 2019. p. 371-9.
25. Shikama N. Local radiation for cutaneous T-cell lymphoma other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. Chin Clin Oncol. 2019; 8(1):8.