

Neoplasia de células *T/natural killer*

Cell neoplasia T/natural Killer

Las células *natural-killer* (NK) son linfocitos y representan el 10-15% de todos los linfocitos circulantes y de bazo. Estas células se originan, *in vivo*, a partir de precursores hematopoyéticos de médula ósea; *in vitro* se pueden desarrollar a partir de precursores presentes en el timo (siendo el complejo IL-7 fundamental para su desarrollo) y en el hígado. Las células NK son consideradas el tercer linaje linfoide correspondiendo a un sistema inmune primitivo que actúa contra células infectadas viralmente y células neoplásicas, produciendo lisis sin necesitar previamente sensibilización¹. Las NK se definen habitualmente como linfocitos grandes granulares CD3/TCR-/CD56+ y/o CD16+ que median funciones citotóxicas no restringidas al complejo mayor de histocompatibilidad².

Presentamos el caso de un paciente con una neoplasia de células *T/natural killer* que se manifestó como linfocitosis relativa de forma mantenida. Se trata de un paciente de 81 años con antecedentes personales de diabetes mellitas tipo 2, hipertensión arterial y fibrilación auricular. Su tratamiento habitual es omeprazol, espirolactona, acenocumarol, atenolol y metformina. El paciente es remitido a consultas de Medicina Interna desde Atención Primaria ante la persistencia de linfocitosis relativa (entre 5,2 y 6,1 $\times 10^3/\text{mm}^3$) a lo largo de los últimos 18 meses. Cuando el paciente lleva a consultas se encuentra asintomático y en la exploración física no hay ningún dato significativo que reseñar, no detectándose adenopatías ni visceromegalias. Aporta hemograma: leucocitos 10,9 $\times 10^3/\text{mm}^3$, hematíes 5,18 $\times 10^6/\text{mm}^3$, hemoglobina 16,2 g/dl, plaquetas 223 $\times 10^3/\text{mm}^3$. La serie blanca en valores absolutos está formada por: neutrófilos 3,5 $\times 10^3/\text{mm}^3$, linfocitos 6,1 $\times 10^3/\text{mm}^3$, monocitos 0,7 $\times 10^3/\text{mm}^3$, eosinófilos 0,6 $\times 10^3/\text{mm}^3$, basófilos 0,1 $\times 10^3/\text{mm}^3$. VSG primera hora 7 mm. Se realizó estudio de hormonas tiroideas, ácido fólico, vitamina B12, perfil hepático y proteinograma que fueron normales. En la tomografía axial computerizada no se objetivó la presencia de adenopatías significativas ni adenomegalias. En el frotis de sangre periférica se detectó linfocitosis persistente a expensa de linfocitos maduros y linfocitos grandes granulares, con cromatina laxa, sin evidencia de nucleolo y gránulos citoplasmáticos. Se realizó inmunofenotipo en sangre periférica en el que se detectó CD3-, CD56+/CD16+ superior al 39%. Ante este hallazgo el paciente fue diagnosticado de linfocitosis crónica de células NK.

Las neoplasias de células NK son poco frecuentes y de difícil diagnóstico. La ausencia de marcadores específicos, junto con el relativo desconocimiento de las etapas tempranas de su diferenciación hace que el diagnóstico se base en criterios de exclusión de origen mieloide o linfoide T y B, y en la expresión del marcador CD56. Estos tumores se pueden originar o bien a partir de un precursor de células NK o bien de células NK ma-

duras². En la Tercera Reunión del Grupo de Estudio de Células NK (NKSG) (Japón, año 2000) se propuso la siguiente clasificación²: tumores de precursores de células NK (leucemia aguda de células precursoras NK/mieloide, leucemia linfoblástica aguda de células precursoras NK y linfoma de células blásticas NK) y tumores de células NK maduras (linfoma/leucemia agresiva de células NK, linfoma de células NK tipo nasal y linfocitosis crónica de células NK). Estas neoplasias son más frecuentes en el continente asiático (China y Japón), México y América del Sur. Se ha postulado que en su patogenia intervienen factores genéticos y ambientales como el virus de Epstein-Barr (VEB)³. Desde un punto de vista clínico, los pacientes con NK-LGL no suelen tener visceromegalias y presentan un curso indolente, durante el cual se precisa tratamiento de las posibles complicaciones asociadas a la enfermedad (aplasia pura de células rojas, síndrome vasculítico, infecciones...). Hay que tener presente que los procesos malignos originados por las células NK muestran cierta predilección por territorios extranodales, afectando fundamentalmente a la zona nasal, piel, tubo digestivo, vías respiratorias altas y testículos.

Dado que la mayoría de los pacientes afectados de proliferación crónica NK se encuentran asintomáticos se recomienda una actitud expectante⁴. En el supuesto de que aparezca un síndrome constitucional o sintomatología secundaria a citopenias se aconseja iniciar tratamiento. Se ha demostrado que prednisona es eficaz si coexiste vasculitis asociada; en el caso de que haya clínica derivada de citopenias se aconseja emplear fármacos inmunodepresores (ciclofosfamida o ciclosporina A). Por último, las formas localizadas pueden remitir temporalmente con radioterapia, combinada o no con quimioterapia⁴. En nuestro caso, dado que el paciente estaba asintomático se ha seguido una actitud expectante.

Bibliografía

1. Cocom-Góngora PC, Mut-Martín MC, García-Miss MR. Los receptores de los linfocitos de la inmunidad innata. *Rev Biomed* 2004;15:113-122.
2. Oshimi K. Leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells. *International Journal of Hematology* 2003;78:18-23.
3. Hodges E, Williams AP, Harris S, Smith JL. T-cell receptor molecular diagnosis of T cell lymphoma. *Methods Mol Med* 2005;115:197-215.
4. Valdivia-Ferruffino D, Assis MA, Pérez-Romano B, Frago-Flores J, Ruiz-Argüelles A. Neoplasias de células NK: informe de catorce casos estudiados en una sola institución. *Hematología* 2010;11(3):129-135.

Gargantilla Madera P^{1,2}, Arroyo Pardo N¹, Soladana Blanco P³, Pintor Holguín E²

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital de El Escorial (Madrid)
2. Universidad Europea de Madrid (UEM)
3. Centro de Salud de Galapagar, Madrid