

doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i3.8788

## Leucemia de linfocitos grandes tipo NK en un adulto joven

### NK-type large lymphocyte leukemia in a young adult.

Frania Norzagaray Orduño,<sup>1</sup> Lluvia Sugey Sosa Quintero,<sup>2</sup> Benjamín Rubio Jurado,<sup>3</sup> Diana Alonso Gálvez,<sup>1</sup> Jesús Manuel Ramírez Acuña,<sup>1</sup> Aníbal Sánchez Soltero,<sup>1</sup> Aimee Amairani Coronado Rosales,<sup>1</sup> Gerardo García Magaña,<sup>1</sup> Jackeline Anaya Casillas,<sup>1</sup> María Fernanda Arguelles Espinoza,<sup>1</sup> Marlene Imelda Martínez Vivanco,<sup>1</sup> Jorge Daniel Maldonado Gómez,<sup>4</sup> Andrea Balmaceda Moreno,<sup>4</sup> Marco Antonio Bernal González,<sup>4</sup> Ivan Martínez Lagunes,<sup>4</sup> Daniel Alejandro Trejo Chavira,<sup>4</sup> José Israel Soto González,<sup>4</sup> José Antonio Osuna Díaz,<sup>2</sup> Brenda Leticia Rojas Aguilar<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La leucemia agresiva de células NK es un trastorno linfoproliferativo con alta implicación de la infección por virus de Epstein-Barr en su patogénesis, con mayor incidencia en la población asiática y adultos jóvenes. Es de manifestación clínica aguda y agresiva, caracterizada por síntomas B, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y coagulación intravascular diseminada (CID). El diagnóstico se basa en las características celulares y evolución clínica; su pronóstico es sombrío, con mediana de supervivencia de dos meses. En la médula ósea se encuentran células de tamaño intermedio a grande, con citoplasma basófilo, con vacuolas, núcleo muy irregular, cromatina abierta y nucléolos prominentes. El inmunofenotipo es: CD2+, CD16+, CD56+, CD3-, CD4-, CD7-, CD8-. El tratamiento se basa en pequeños ensayos clínicos, con mejores resultados con esquemas como SMILE (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, etopósido y L-asparaginasa). El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es el mejor tratamiento, con supervivencia a 2 años del trasplante en un 38% vs 0% en los que no reciben trasplante.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 23 años de edad con fiebre y diaforesis de aparición nocturna, pérdida de peso de 16 kg en 4 meses, dolor abdominal de predominio en el cuadrante superior izquierdo y debilidad de las extremidades que dificultaba la marcha, en quien se diagnosticó leucemia de células NK.

**CONCLUSIONES:** La leucemia de células NK es una enfermedad infrecuente en nuestro medio. Las características clínicopatológicas son variables. El diagnóstico se complica al carecer de un inmunomarcaje y cariotipo específico.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia agresiva de células NK; infección por virus de Epstein-Barr; coagulación intravascular diseminada; dexametasona; metotrexato; ifosfamida; etopósido; L-asparaginasa; adulto joven.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Aggressive NK cell leukemia is a lymphoproliferative disorder with high involvement of Epstein-Barr virus infection in its pathogenesis, with a higher incidence in the Asian population and young adults. It has an acute and aggressive clinical presentation, characterized by B symptoms, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and disseminated intravascular coagulation. Diagnosis is based on cellular characteristics, clinical course, and poor prognosis, with a median survival of 2 months. Intermediate to large cells with basophilic cytoplasm, vacuoles, and nuclei are found in the bone marrow, irregular, open chromatin and prominent nucleoli. Immunophenotype: CD2+, CD16+, CD56+, CD3-, CD4-, CD7-, CD8-. Treatment is based on small clinical trials, with better results with regimens such as SMILE (dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, etoposide, and L-asparaginase). Allogeneic hematopoietic cell transplanta-

<sup>1</sup> Residente del último grado de Hematología.

<sup>2</sup> Médico no familiar de Hematología adscrito al Departamento de Hematología.

<sup>3</sup> Médico no familiar de Hematología, adscrito y jefe del Departamento-Servicio de Hematología.

<sup>4</sup> Residente de segundo grado de Hematología. Hospital de Especialidades núm. 175, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** septiembre 2023

**Aceptado:** octubre 2023

#### Correspondencia

Frania Norzagaray Orduño  
residenciahematologia@gmail.com  
franianzay@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Norzagaray-Orduño F, Sosa-Quintero LS, Rubio-Jurado B, Alonso-Gálvez D, Ramírez-Acuña JM, Sánchez-Soltero A, Coronado-Rosales AA, García-Magaña G, Anaya-Casillas J, Arguelles-Espinoza MF, Martínez-Vivanco MI, Maldonado-Gómez JD, Balmaceda-Moreno A, Bernal-González MA, Martínez-Lagunes I, Trejo-Chavira DA, Soto-González JI, Osuna-Díaz JA, Rojas-Aguilar BL. Leucemia de linfocitos grandes tipo NK en un adulto joven. Hematol Mex 2023; 24 (3): 169-173.

tion is the best treatment, showing a 2-year survival after the transplant of 38% vs 0% in those who did not receive a transplant.

**CLINICAL CASE:** A 23-year-old male patient with fever and diaphoresis of nocturnal onset, weight loss of 16 kg in 4 months, abdominal pain predominantly in the left upper quadrant and weakness of the extremities that made walking difficult, in whom NK cell leukemia was diagnosed.

**CONCLUSIONS:** NK cell leukemia is a rare disease in our environment. The clinicopathological characteristics are variable. Diagnosis is complicated by the lack of specific immunolabeling and karyotype.

**KEYWORDS:** Aggressive NK cell leukemia; Epstein-Barr virus infection; Disseminated intravascular coagulation; Dexamethasone; Methotrexate; Ifosfamide; Etoposide; L-asparaginase; Young adult.

## ANTECEDENTES

La leucemia de linfocitos granulares grandes y células NK es una enfermedad rara y fulminante; su diagnóstico y tratamiento son un desafío. Tiene mayor incidencia en la población asiática y en población joven, con mediana de edad de 40 años.<sup>1</sup>

La manifestación clínica más común es con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y en algunos casos con coagulopatía intravascular diseminada. Es una proliferación anormal de linfocitos que expresan un inmunofenotipo característico de células NK: CD3-/CD56+/CD16+ y se ha asociado con la infección por el virus de Epstein-Barr.<sup>2,3</sup> A pesar de la quimioterapia intensiva, tiene un pronóstico sombrío, con mediana de supervivencia de menos de dos meses.<sup>3</sup>

Las características morfológicas de estas células son: tamaño intermedio a grande, con citoplasma basófilo, puede tener vacuolas, con un núcleo muy irregular, con cromatina abierta y nucléolos prominentes.<sup>4</sup>

El tratamiento se basa en pequeños ensayos clínicos y se han visto mejores resultados con los esquemas como SMILE (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, etopósido y L-asparaginasa), AspaMetDex (L-asparaginasa, metotrexato y dexametasona) o VIDL (etopósido, ifosfamida, dexametasona y L-asparaginasa).<sup>5</sup> El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas parece ser el tratamiento con mejores resultados en estos pacientes, mostrando mejor supervivencia a 2 años después del trasplante hasta en un 38%, a diferencia del 0% de los que no recibieron trasplante.<sup>6</sup>

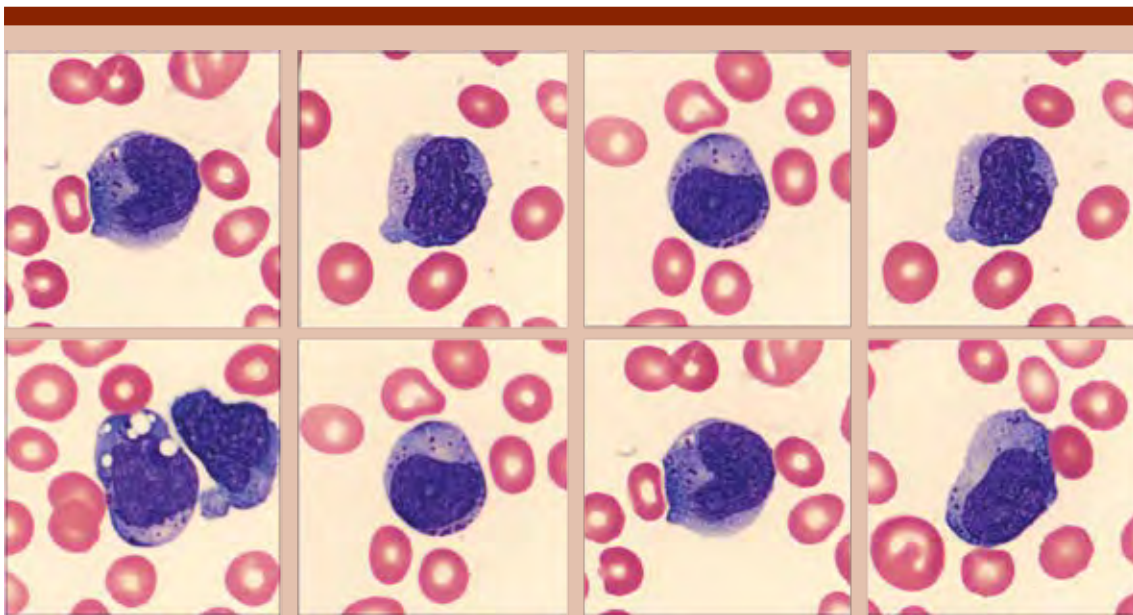
## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 23 años de edad, originario de Colima, Colima. Uso de cristal en una ocasión, enfermedad por reflujo desde los 18 años y exposición a fertilizantes y solventes por 3 años. En julio de 2021 inició con fiebre y diaforesis de aparición nocturna, pérdida de peso de 16 kg en 4 meses, dolor abdominal de predominio en el cuadrante superior izquierdo y debilidad de las extremidades que dificultaba la marcha. A la exploración física se detectó

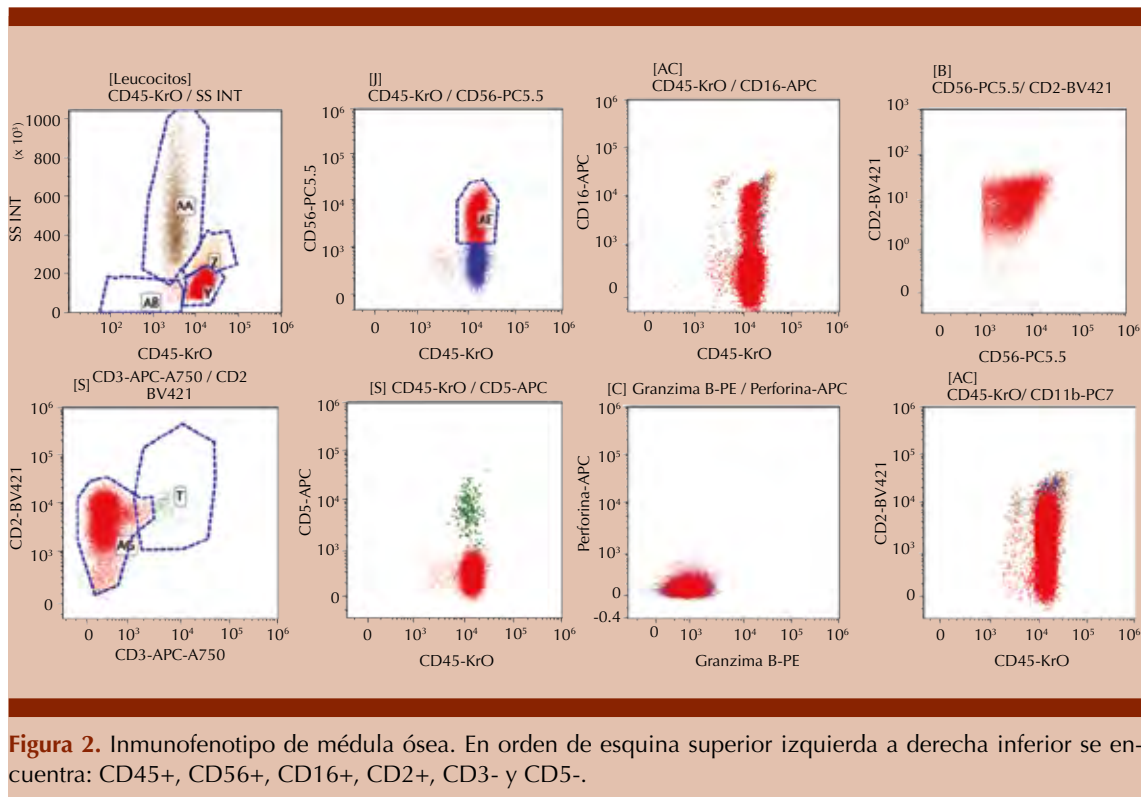
esplenomegalia, adenopatías cervicales bilaterales y axilar derecha. La citometría hemática indicó hemoglobina de 7 g/dL, cuenta leucocitaria de 18,550/ $\mu$ L y cuenta plaquetaria de 34,000/ $\mu$ L. De las serologías virales tenía estudio de anticuerpos IgM contra EBV de 134 U/L. El ultrasonido abdominal reportó hígado de 15 cm y bazo de 17.2 cm. El EGO fue positivo para infección de vías urinarias. El estudio de médula ósea reveló a la microscopia células anormales con características atípicas de linaje linfoide (**Figura 1**). El estudio de médula ósea reportó inmunofenotipo con población del 50% con fenotipo positivo de CD45+, CD2+, CD3-CD4- CD5-, CD7+, CD8-, CD16+, CD56+ (**Figura 2**). En la biopsia de médula ósea se observó normocelular para la edad, maduración adecuada de las 3 series, con infiltración (30%) por pequeños grupos de células de tamaño mediano a grande, mononucleadas, de citoplasma moderado con nucléolos visibles localizadas

en el intersticio, positivas para CD2 y CD56, negativas para mieloperoxidasa, CD34 y virus de Epstein-Barr; compatible con leucemia de linfocitos grandes NK.

Se inició tratamiento con SMILE, durante el cual tuvo complicación con pancreatitis medicamentosa y coagulopatía intravascular diseminada. Se suspendieron las dosis de L-asparaginasa y se indicó tratamiento de soporte con lo que se observó mejoría en el día 25. Se valoró respuesta al tratamiento el día 28 con citometría de flujo con población clonal reportada del 1.2%. Por decisión del paciente se envió a segundo nivel donde se indicó segunda línea de tratamiento con esquema GELOX modificado (sin L-asparaginasa), sin alcanzar remisión de la enfermedad en su valoración de respuesta en diciembre de 2021. Recibió tercera línea de tratamiento con 2 ciclos de esquema VIC hasta el 29 de enero de 2022 cuando se documentó nuevamente falla



**Figura 1.** Aspirado de médula ósea. Células grandes de 18 a 20 micras. Citoplasma irregular basófilo con gránulos primarios y secundarios. Algunos con vacuolas en su citoplasma. Núcleo pleomorfo con cromatina abierta, 1-3 nucléolos.



**Figura 2.** Inmunofenotipo de médula ósea. En orden de esquina superior izquierda a derecha inferior se encuentra: CD45+, CD56+, CD16+, CD2+, CD3- y CD5-.

del tratamiento. El paciente tuvo hiperleucocitosis con más de 200,000 células/μL, agregándose síntomas neurológicos con estudios de imagen con lesiones sugerentes de infiltración al sistema nervioso central. Recibió el último esquema con gemcitabina y oxaliplatino como intento de quimioterapia citorreductora y recibió en total 3 quimioterapias por vía intratecal sin alcanzar respuesta hematológica, por lo que, ante la mala respuesta al tratamiento, se decidió dar tratamiento paliativo con hidroxycarbamida, analgesia y apoyo transfusional.

**DISCUSIÓN**

La leucemia de células NK es una enfermedad catalogada como agresiva e infrecuente en nuestro medio, ya que la mayoría de los casos se ha regis-

trado en la población asiática. No obstante, hay registro de casos en otras poblaciones. Las características clínico-patológicas de esta enfermedad suelen ser variables, mostrándose con síntomas B, crecimiento de hígado y bazo, adenopatías y algunas alteraciones bioquímicas. Un limitante para su diagnóstico es que carece de un inmunomarcaje y cariotipo específico. Sin embargo, la evolución y manifestación clínica, las características del inmunofenotipo y la edad de aparición son piezas clave para el diagnóstico. La infección por virus de Epstein-Barr puede asociarse con esta enfermedad, pero no en todos los casos.

**CONCLUSIONES**

Como parte del protocolo de estudio de las enfermedades linfoproliferativas de células

NK, la manifestación clínica agresiva en pacientes jóvenes nos debe hacer sospechar este padecimiento, para entonces solicitar el inmunomarcaje específico que ayude a confirmarlo. Será siempre necesario investigar la infección por virus de Epstein-Barr activa, así como integrar la insuficiencia multiorgánica debida a la tormenta de citocinas que pueden manifestar estos pacientes, ya que estas características tienen relación directa con el pronóstico del paciente. Debido a que no es muy alta su eficacia, el tratamiento para estos pacientes aún no se ha establecido. Sin embargo, en la mayor parte de los ensayos clínicos suelen responder mejor a los esquemas de quimioterapia combinados con L-asparaginasa. En el mejor de los casos, el paciente es sometido a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, lo que mejora la supervivencia a 2 años hasta en el 38% de los pacientes. Aun así, el 70% de los pacientes fallecen, por lo que todavía queda mucho camino por recorrer en el manejo de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. El Hussein S, Patel KP, Fang H, Thakral B, Loghavi S, Kana-gal-Shamanna R, Konoplev S, Jabbour E.J, Medeiros L.J, Khoury J.D. Genomic and immunophenotypic landscape of aggressive NK-cell leukemia. *Am J Surg Pathol* 2020; 44 (9): 1235-1243. doi: 10.1097/PAS.0000000000001518..
2. Royal College of Pathologists of Australasia. Extranodal NK/T cell lymphoma and aggressive NK cell leukaemia: evidence for their origin on CD56**bb**right CD16/**pdim** NK cells. 2015; 47 (6): 503-514.
3. Song S-Y, Kim WS, Ko YH, Kim K, Lee MH, Park K. Aggressive natural killer cell leukemia: clinical features and treatment outcome. *Haematologica* 2002; 87: 1343-1345.
4. El Hussein S, Medeiros J, Khoury JD. Aggressive NK cell leukemia: Current state of the art. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (10):2900. doi: 10.3390/cancers12102900.
5. Jung KS, Cho SH, Kim SJ, Ko YH, Kang ES, Kim WS. L-asparaginase-based regimens followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improve outcomes in aggressive natural killer cell leukemia. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 41. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0271-4>.
6. Hamadani M, Kanate AS, DiGilio A, Ahn KW, Smith SM, Lee JW, Ayala E, Chao N, Hari P, Bolanos-Meade J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for aggressive NK cell leukemia. A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 853-856. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.01.082.