

LINFOMA /LEUCEMIA T PEDIÁTRICO CON EXPRESIÓN DEL RECEPTOR $T\gamma\delta$ (TCR)

MÓNICA HERNANDEZ*, HORACIO CAFERRI*, EVANGELINA AGRIELLO*, ALEJANDRO LOPEZ ROMERO*, PABLO POMBO*, SUSANA GARBIERO*, ROSINA SMIT†, ANDREA BERNASCONI•.

* Servicio de Hematología y † Servicio de Patología del H.I.G. "Dr. J. Penna". Láinez 2041. (8000) Bahía Blanca,

• Servicio de Inmunología del Hospital Nacional de Pediatría Profesor "Dr. J. Garrahan". Buenos Aires.

RESUMEN

Los linfomas/leucemias $T\gamma\delta$ son poco frecuentes en la población pediátrica. Reportamos el caso de un niño de 5 años que presentó adenomegalias cervicales, supraclaviculares, axilares e inguinales induradas no dolorosas de 15 días de evolución. Hemograma de ingreso: Hto:44%; Hb:15.4g%; Leucocitos: 5900/mm³; Plaquetas: 262.000/mm³, Eritrosedimentación: 7mm. Serología negativa para Epstein-Barr, HIV, HCV, HBC. Radiografía de Tórax normal. La biopsia por anatomía patológica del ganglio mostró una infiltración por Linfoma Linfoblástico /Leucemia Linfoblástica Aguda T y por citometría de flujo una población de linfocitos TCR $\gamma\delta$ +, con expresión de CD7++, CD3+, CD5+, CD2+, CD45+, CD4-, CD8-, CD38++,

HLA-DR+ heter, CD71+. Además, se evaluaron las regiones variables δ del TCR por CF sugiriendo monoclonalidad para la V δ 3. La médula ósea mostró una infiltración del 30% de blastos con las mismas características inmunofenotípicas. El paciente recibió tratamiento para Leucemia Linfoblástica Aguda protocolo ALLIC BFM 2002. El día 15 del tratamiento presentó 5% de blastos en la médula ósea. Actualmente se encuentra en buen estado general y bajo tratamiento. Se presenta el caso por la baja frecuencia de la patología y el compromiso de médula ósea en un paciente con hemograma normal.

Palabras Claves: linfoma/leucemia, citometría de flujo, población pediátrica

ABSTRACT

$T\gamma\delta$ lymphomas/leukemias are rare in infant population. Here we report the case of a 5 year old boy who presented cervical, supraclavicular, axillary, and inguinal indurated non-painful adenomegalias with a 15 day evolution. Blood count at admission: HCT: 44%; Hb: 15.4g %; White Blood Cells: 5,900/mm³; Platelets: 262,000/mm³, Eritrosedimentation: 7mm. Negative serology for Epstein-Barr, HIV, HCV, HBC. Normal chest X-ray. Biopsy by pathological anatomy of the node revealed infiltration by Lymphoblastic Lymphoma / Acute Lymphoblastic Leukemia T and by flow cytometry a population of TCR $\gamma\delta$ + lymphocytes, with CD7++, CD3+, CD5+, CD2+, CD45+, CD4-, CD8-, CD38++, HLA-DR+ heter, CD71+ expression. In addition, the variable regions γ of TCR were assessed by flow cytometry suggesting monoclonality for V δ 3. The bone marrow showed a 30% infiltration of blasts with the same immunophenotypical characteristics. The patient underwent treatment for Acute

Correspondencia:

Dra. Mónica Hernández

E-mail: hmonica_2001@yahoo.com.ar

H.I.G. "Dr. José Penna". Láinez 2041. (8000) Bahía Blanca. Argentina.

Recibido: Noviembre 2003

Aceptado: Diciembre 2003

Lymphoblastic Leukemia protocol ALLIC BFM 2002. On the fifteenth day of treatment the patient presented 5% of blasts in his bone marrow. At present, his general condition is good and he is under treatment. This case is presented due to the rare occurrence of the pathology and the bone marrow involvement in a patient with normal blood count.

Key words: lymphoma /leukemia T $\gamma\delta$, flow cytometry, infant population.

INTRODUCCIÓN

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO), el Linfoma / Leucemia Linfoblástica T (LLT) es una neoplasia de células T precursoras. Dentro de los Linfomas No Hodgkin (LNH) la incidencia en niños del Linfoma Linfoblástico (LL) es del 35%, según la bibliografía (1). En nuestro medio es infrecuente, menor al 10%.

Los LL T presentan características de linaje específicos comunes cuya presentación y curso clínico es heterogéneo. Afectan predominantemente a niños y adolescentes, con mayor incidencia en raza blanca y varones.

Aproximadamente el 95% de los LL derivan de células T inmaduras, el resto deriva de células B precursoras que expresan antígenos pre-B tempranos y pre-B sin expresión de Inmunoglobulinas de superficie (2).

El Receptor de Células T (TCR) es una molécula heterodimérica constituida por una cadenas α y otra β o una γ y otra δ , constituyendo las dos posibilidades de receptores que expresa el linfocito T: TCR α/β y TCR γ/δ , respectivamente. Ambas estructuras son similares.

La distribución de las células T γ/δ está limitada y restringida a ciertos tejidos: 1-10% en sangre periférica, 2-4% en ganglios linfáticos, 3-5% de timocitos en médula ósea y 15% en la pulpa roja esplénica y tracto gastrointestinal, cumpliendo un rol importante en la defensa contra microorganismos invasivos de amplio espectro (2,3).

Citológicamente el LL es indistinguible de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Las células son de pequeño a mediano tamaño, uniformes, con núcleo grande y redondo, con cromatina de distribución fina, nucléolo pequeño o indiferenciable, con escaso citoplasma basófilo (2). El 80% de los casos evolucionan a formas leucémicas que se asocian a un mayor grado de diseminación. De hecho, la distinción entre los LL y LLA se realiza a través del compromiso de la médula ósea mayor a un 25% de blastos.

Existen varias teorías acerca de la patogénesis molecular de LL, basadas en estudios de LLA T. La similitud en el origen celular, inmunofenotipo y características morfológicas y clínicas sugieren que son manifestaciones diferentes de una misma entidad (2).

El pronóstico de los pacientes pediátricos con LNH ha mejorado sustancialmente en los últimos años con la introducción de regímenes de quimioterapia agresivos. En pacientes con LL T se utilizan altas dosis de metotrexato (5 gs/m² en la fase M) con la correspondiente profilaxis del Sistema Nervioso Central, agregando quimioterapia intratecal y radioterapia craneana, esta última según la edad del niño. Reportamos el caso de un niño de 5 años que presentó adenomegalias cervicales, supraclavi-

culares, axilares e inguinales induradas, no dolorosas de 15 días de evolución, sin visceromegalias y con compromiso de médula ósea.

MATERIALES Y METODOS

Se evaluaron parámetros hematológicos rutinarios y el perfil serológico al ingreso del paciente.

Análisis anátomo-patológico: Un fragmento del ganglio fresco se fijó en formol al 10% y en solución de Bouin, incluido en parafina y coloreado con hematoxilina-eosina (H-E). Posteriormente se realizó inmunomarcación con CD3 y CD5.

Estudio inmunológico por citometría de flujo: Otro fragmento ganglionar se disgregó mecánicamente, se lavó dos veces y se inmunomarcó por 20 minutos a temperatura ambiente con un panel multiparamétrico, utilizando las siguientes combinaciones: CD4/CD8/CD3, CD7/CD5/CD3, CD3/CD16+56/CD19, CD10/CD5/CD19, CD2/CD3/CD45, TCR $\alpha-\beta$ β /TCR $\gamma\delta$ /CD3, HLADR/CD38/CD3, CD71/HLADR/CD45, κ /CD20/CD19 y /CD20/CD19, e intracitoplasma: IgG1/IgG2a/CD45, Tdt /CD3/CD45, CD3/CD1a/CD45. También, se analizaron por citometría de flujo las regiones variables δ (V δ): V δ 1, 2 y 3.

En la médula ósea se evaluaron los perfiles anteriores, además de combinaciones panorámicas: CD71/CD33/CD45.

Biología molecular: el DNA se obtuvo a partir de células de ganglio linfático y amplificación por PCR multiplex del fragmento de la región variable de la cadena del Receptor T, utilizando cebadores de las regiones V γ I

(V2,V3,V4,V8) y V γ II(V9) y de la región de unión (JGT1,2, JGT3; JGT4). Control de integridad del ADN (gen de la actina humana).

Análisis citogenético convencional: de médula ósea

Tratamiento: El paciente recibe el tratamiento para LLA: Protocolo ALLIC BFM 2002 estirpe T, riesgo estándar, con buen estado general, buena respuesta al tratamiento y sin intercurencias.

RESULTADOS

Laboratorio de ingreso: Hto: 44%, Hb: 15.4g%, Leucocitos: 5900/mm³. Los valores de la Fórmula Leucocitaria fueron: N:48%; L:35%; M:8%; E:9%; Plaquetas: 262.000/mm³; Velocidad de Sedimentación Globular: 7mm. Los parámetros que evalúan el Medio Interno estuvieron dentro de los límites de normalidad. Los estudios serológicos fueron negativos: Eptein Barr; HIV, HCV, HBC. La Radiografía de Tórax fue normal. La biopsia del ganglio por anatomía patológica mostró una infiltración por

LLT. Los estudios por Citometría de flujo del ganglio linfático detectaron una población que representa el 86%, con expresión de CD3+dim, CD45+dim, CD4-, CD8-, CD5+, CD2+, Tcr $\gamma\delta$ + dim, CD7++, HLA DR+ heterogéneo, CD38++, CD71+, CD45ro+ e intracitoplasma Tdt- y CD1 α -. En la médula ósea se detectó un 30% de infiltración con el tipo L1-L2 del mismo perfil inmunofenotípico (Figura.1). El análisis de las regiones variables δ del TCR (V δ) mostró expresión de V δ 8 en el 96% en la población CD3 dim, CD45 dim (Figura 2).

Los estudios de biología molecular mostraron un control positivo para actina; no se determinó producto de amplificación de la cadena α del RC de LT.

Estudio citogenético: el cariotipo fue normal: 46 XY (análisis de 20 metafases).

CONCLUSIONES

Se presenta el caso por la baja frecuencia del Linfoma/Leucemia Linfoblástica T $\gamma\delta$ en la niñez. El cuadro clínico de presentación con poliadenopatías sin visceromegalias, pero con

hemograma normal, inicialmente no sugerían compromiso de médula ósea, con un porcentaje de blastos del 30%.

Utilizando las diferentes técnicas complementarias de laboratorio logramos estudiar en forma completa el caso, distinguir esta entidad e implementar la intensificada quimioterapia. Se llegó al diagnóstico con técnicas de laboratorio disponibles en nuestro país, desde un servicio de hematología general de un hospital público.

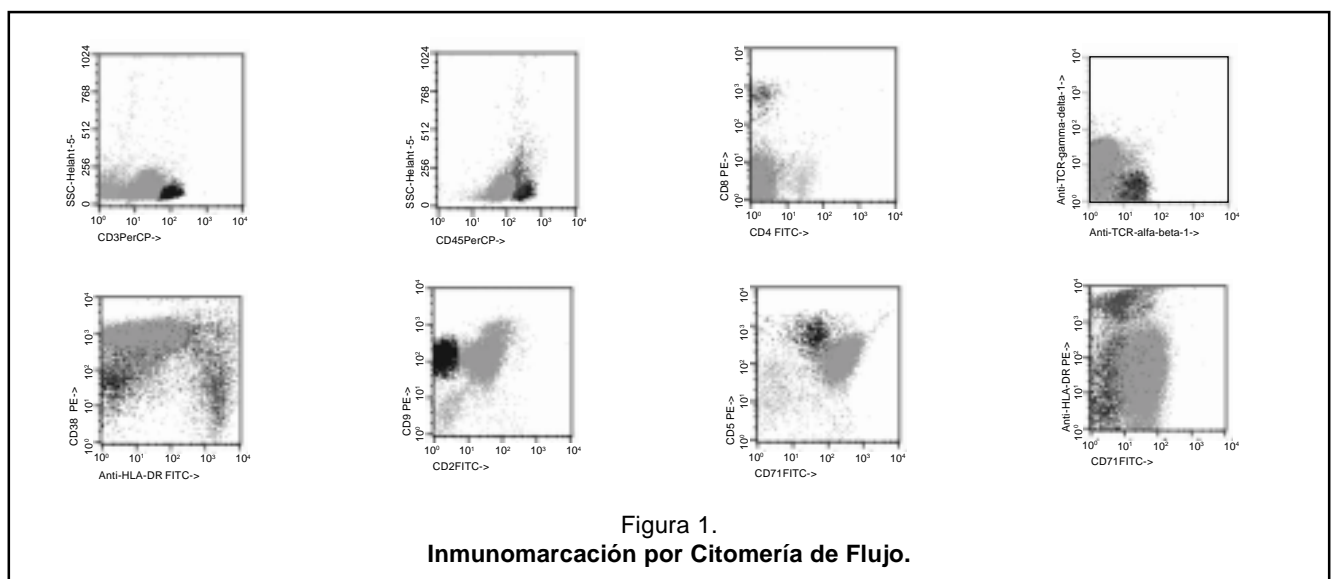


Figura 1.
Inmunomarcación por Citometría de Flujo.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathan and Oski's. Hematology of infancy and childhood, lymphoblastic lymphomas. 5th edition, 2:1327-8.
2. Sanlund J, Downing J and Crist W. Non Hodgkin's Lymphoma in childhood. N Engl J Med Review. 1996;1238-48.
3. Saito T, Matsuno Y, Tanosaki R, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K. Gamma delta T- cell neoplasms: a clinicopathological study of 11 cases. Ann Oncol 2002;13:1792-8.

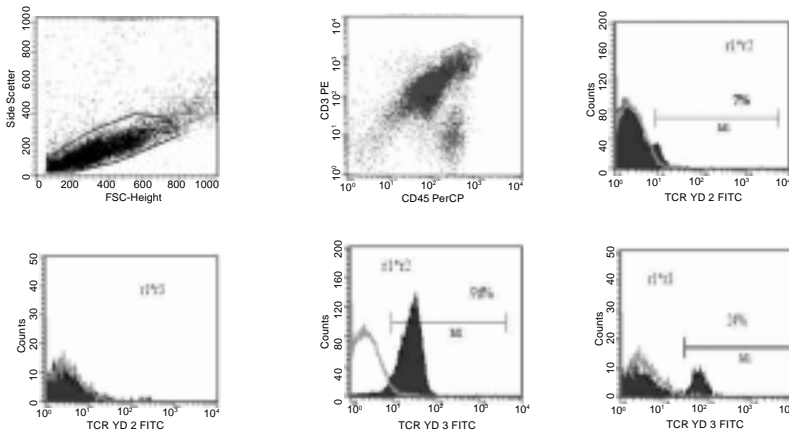


Figura 2.

Análisis por Citometría de Flujo de regiones variables δ del TCR ($V\delta$).