

LINFOMA T/NK EXTRAGANGLIONAR EBER+ EN PACIENTE CON LINFOCITOPENIA CD4 IDIOPÁTICA

FEDERICO S. CATALDO¹, FERNANDO WARLEY¹, VICTORIA OTERO¹,
DANA KOHAN², SILVINA ODSTRCIL¹, ERIKA BRULC¹

¹Sección de Hematología, ²Servicio Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen La linfocitopenia CD4 idiopática (ICL) no relacionada al HIV es una condición grave e infrecuente sin una etiología aún definida. La presencia de una enfermedad subyacente, especialmente un proceso oncohematológico, podría tener relación en la fisiopatología del proceso inmunológico. Por otro lado, el virus Epstein Barr (VEB) es bien conocido por ser un patógeno oncogénico descrito en el desarrollo de diversos tipos de linfomas, el cual podría ser reactivado en estados de inmunosupresión severa como la ICL. No existe aún un tratamiento específico para este síndrome, por lo que el objetivo terapéutico en estos pacientes radica en el manejo profiláctico y activo de las distintas enfermedades oportunistas ante las cuales son susceptibles. Se presenta un paciente con un déficit grave de linfocitos CD4 de causa idiopática, y un diagnóstico posterior de linfoma T/NK extraganglionar con detección de RNA nuclear de VEB por hibridización *in situ* (EBER), una asociación poco descrita en la literatura médica.

Palabras clave: linfocitopenia T, linfocitopenia T idiopática CD4- positiva, infecciones por virus Epstein Barr, linfoma, célula T-NK extraganglionar

Abstract *EBER+ extranodal T/NK lymphoma in patient with idiopathic CD4-lymphocytopenia.* Idiopathic CD4 lymphocytopenia (ICL) not related to HIV is an infrequent and severe condition with no etiology defined until now. The concomitant presence of an underlying disease, especially an onco-hematological process, could be related to the immune physiopathology and development of the immunosuppressive state. On the other hand, Epstein Barr virus is a well-known oncogenic pathogen described in the development of several types of lymphoma which might be reactivated in the ICL. There is still no specific treatment for this syndrome, so the therapeutic scope for these patients is the treatment of opportunistic diseases and the administration of specific antimicrobials as prophylaxis. We present a patient with an uncommon association of an ICL and an extranodal T/NK lymphoma with detection of VEB nuclear RNA by *in situ* hybridization (EBER). Diagnosis was challenging which led the health team to carry out many studies over several months.

Key words: T-lymphocytopenia, idiopathic CD-4 positive T-lymphocytopenia, Epstein-Barr virus infections, lymphoma, extranodal T-NK-cell

La linfocitopenia CD4 idiopática (ICL) es considerada una condición inmunológica infrecuente, reportada en el año 1993 por Smith DK. y col en una cohorte con individuos que presentaban esta enfermedad¹. Se definió a la ICL como un recuento de células T CD4 menor a 300 cel/mm³ en más de una oportunidad dentro de un periodo de 2 a 3 meses; o menos del 20% del total de linfocitos. Dicho hallazgo debe ocurrir en ausencia de una infección por HIV-1 o HIV-2 (principal causa de inmunodeficiencia de células T), otro tipo de inmunodeficiencias congénitas o cualquier esquema de terapia inmunomoduladora que justifique el estado patológico².

La fisiopatología de la enfermedad aún es objeto de debate. Desde la década de 1990 hay estudios que sugieren que esta enfermedad es rara, no emergente y no está causada por ningún virus conocido siendo distinta al HIV desde la clínica, la inmunología y la epidemiología³. Desde el punto de vista biológico una sobreexpresión de CD95 y una disminución del co-receptor CXCR4 podrían explicar el aumento de la apoptosis de los linfocitos T CD4 + en estos pacientes⁴.

La inmunidad celular radica en el funcionamiento de las células T contra las células anormales o infectadas destruyendo las mismas por medio de citotoxicidad o la inducción de apoptosis. Esto es efectuado por linfocitos T CD8 citotóxicos y linfocitos NK. Los linfocitos T CD4 producen mediadores que provocan la mayoría de estos procesos activando a las células efectoras. La depleción de esta estirpe celular puede generar en el humano una

Recibido: 19-VIII-2020

Aceptado: 15-XII-2020

Dirección postal: Federico S. Cataldo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. General J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: federico.cataldo@hospitalitaliano.org.ar

predisposición muy grave a infecciones oportunistas y afecciones oncohematológicas, con alta tasa de mortalidad². Sin embargo, es importante destacar que en la ICL la población de linfocitos B no suele encontrarse afectada, por ende, el nivel de inmunoglobulinas y la inmunidad humoral suele desarrollarse normalmente¹.

El Virus Epstein Barr (VEB) es un conocido patógeno oncogénico descrito en el desarrollo de diversos tipos de linfomas. El primer caso de relevancia clínica asociada a VEB fue un linfoma B de ocurrencia epidémica en niños africanos, señalado por D. Burkitt en 1956⁵. Posteriormente se mostró la asociación con los linfomas de estirpe T/NK⁶. La correlación de una infección latente por este herpesvirus y el desarrollo de la ICL fue y es objeto de estudio para entender la fisiopatología del proceso inmunológico en cuestión.

Presentamos un paciente con un déficit grave de linfocitos CD4 de causa idiopática asociado al diagnóstico posterior de un linfoma T/NK extraganglionar EBER positivo, una asociación poco descrita en la literatura médica.

Caso clínico

Varón de 77 años con antecedentes de enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa, quien inició estudios en agosto del 2019 por un cuadro de astenia, adinamia y descenso de peso de 8 meses de evolución, asociado a candidiasis orofaríngea. Al ingreso de dicha internación presentaba linfopenia grave, menor al 6% de los leucocitos totales (8200 cel./mm³), con un recuento absoluto de 450 cel./mm³ y sin otras alteraciones en el hemograma (hematocrito 39.3% y plaquetas 363 000 cel./mm³). Se realizaron durante su internación serologías virales para HIV, HTLV, HBV, HCV y CMV que fueron negativas. Los valores de ácido fólico y B12 fueron normales (14 ng/ml y 850 pg/ml respectivamente); los anticuerpos para enfermedad celíaca resultaron negativos y el dosaje de gammaglobulinas se encontró dentro del rango normal (1.45 g/dl). Las subpoblaciones linfoides B y T fueron analizadas evidenciando un recuento de linfocitos CD4 con un porcentaje de 14% y un valor absoluto de 85 células/mm³ (valor de referencia 800-1200). Se realizó una punción aspiración de médula ósea que fue normal y un PET-TC donde solo se evidenciaron pequeños ganglios cervicales y mediastinales hipermetabólicos de carácter inespecífico. Ante la mejoría clínica se decidió el alta hospitalaria continuando seguimiento ambulatorio.

Dos meses después, el paciente reingresó al hospital con un cuadro compatible con abdomen agudo quirúrgico, con dolor localizado en fosa iliaca derecha y signos de reacción peritoneal. Se realizó una TC que presentaba signos de neumoperitoneo, engrosamiento parietal de asas de intestino delgado asociado a alteración de planos grasos adyacentes, sin evidenciarse claramente el apéndice. Mediante una laparotomía exploratoria se diagnosticó una peritonitis purulenta presentando, además, el hallazgo de una lesión puntiforme en íleon terminal por lo que se realizó resección de 10 cm de intestino delgado con posterior enteroanastomosis. Luego de un postoperatorio prolongado con múltiples interurrencias infecciosas, fue dado de alta.

Los resultados de anatomía patológica del material quirúrgico mostraron una lesión ulcerada extensa con presencia de infiltrados linfoides patológicos constituidos por células de

tamaño intermedio a grande, con moderado pleomorfismo, dispuestas en playas asociada a ganglios linfáticos con distorsión de la histoarquitectura a expensas de una expansión de células linfoides T CD8. La inmunohistoquímica mostró positividad con CD3, CD8, granzima, CD30 y CD56; resultando negativas con CD20, CD4 (con control positivo en macrófagos), y ALK. La técnica de hibridación *in situ* para la detección del VEB se realizó con una sonda (probe) EBER 1 DNP (Ventana, Roche), dicha prueba fue positiva intensa (Fig. 1). Se realizó un estudio de clonalidad linfocito T con técnica de PCR que evidenció reordenamiento monoclonal del receptor TCR gamma en los segmentos VJA del gen que codificaba dicho receptor (TCR Gamma Rearrangements Molecular Analysis Kit, Master Diagnóstica, España). Con dichos resultados se definió el diagnóstico de linfoma T/NK extraganglionar con fenotipo nasal EBER +⁷.

En esta segunda internación se realizó un nuevo dosaje de linfocitos T CD4 siendo este valor de 54 cel./mm³, aún menor al previo. Pese a que la serología para VEB fue IgG positiva, la carga viral fue negativa.

Por el mal estado general clínico del paciente luego de la prolongada internación, sumado a las comorbilidades crónicas y un *performance status* > 2, no se lo consideró apto para quimioterapia sistémica de alta intensidad. Finalmente, se acordó continuar con cuidados paliativos. El paciente falleció 4 meses después por progresión de enfermedad.

Discusión

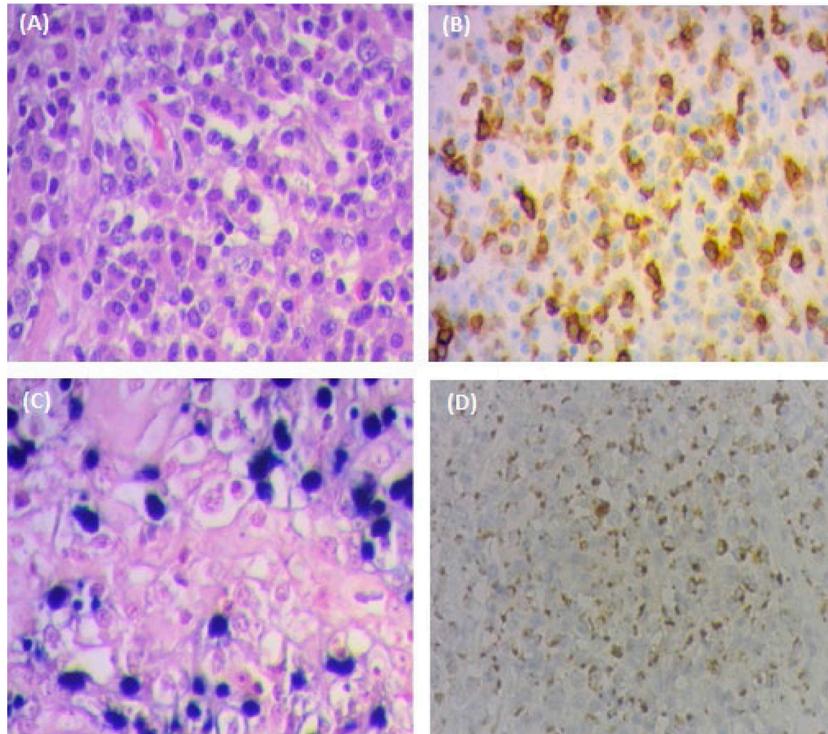
Se desconoce al momento la fisiopatología exacta de la linfocitopenia CD4 idiopática, sin embargo se interpreta que se debería a una combinación de múltiples desórdenes inmunológicos que llevarían a una producción ineficaz, un aumento de la destrucción y al secuestro tisular de los linfocitos T⁸. La hipótesis principal se centra en una producción defectuosa de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma, que llevaría a disminuir la linfogénesis de las células CD4 y a un aumento de su apoptosis^{8,9}.

La presentación clínica de la ICL se caracteriza por la aparición de enfermedades oportunistas graves como la criptococosis diseminada, las infecciones por micobacterias atípicas, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o la candidiasis orofaríngea. También se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y procesos oncohematológicos como el sarcoma de Kaposi o distintos tipos de linfomas⁴.

No existe aún un tratamiento específico para este síndrome, aunque se han desarrollado diversas alternativas terapéuticas con el propósito de promover y aumentar el pool total de linfocitos CD4, como la administración de IL-2, IFN y IL-7⁸. El trasplante de células hematopoyéticas podría ser otra opción solo recomendable para casos específicos. El tratamiento estándar es el manejo de las infecciones oportunistas y la administración específica de profilaxis antimicrobiana (la cual es similar a la indicada en los pacientes con HIV)¹⁰.

Durante los últimos 20 años, hubo escasas comunicaciones que asociaron la ICL con el desarrollo de linfomas,

Fig. 1.– Biopsia de nódulo linfático en íleon terminal



(A): Tinción con hematoxilina y eosina del tejido linfóide, 10x. (B): Marcación inmunohistoquímica que evidencia expresión de células CD3, 10x. (C): Positividad para ARN del virus Epstein Barr en las células neoplásicas, analizado con técnica de EBER (hibridación in situ), 40x. (D) Marcación positiva para granzima de las células patológicas, 4x.

sin poseer una estirpe ni subtipo neoplásico predominante. Es llamativo, como en la mayoría de casos, el síndrome linfoproliferativo se encuentra asociado al VEB, lo cual jerarquiza el inmunocompromiso en este tipo de pacientes¹¹. Con respecto al mecanismo fisiopatológico, se podría formular la hipótesis de que la alteración en las citoquinas inflamatorias que provocan un déficit de linfocitos CD4, generaría una menor respuesta T citotóxica necesaria para evitar la reactivación latente del VEB en las células del huésped infectadas, lo que contribuiría a la linfomagénesis y el desarrollo tumoral⁸.

Actualmente la Organización Mundial de la Salud en su revisión de neoplasias linfoides del 2016 clasificó a los linfomas T/NK extraganglionares de tipo nasal dentro del grupo de neoplasias maduras T y NK⁷. El diagnóstico se realiza por anatomía patológica de la lesión donde se ve un marcado compromiso vascular y abundante componente inflamatorio con presencia de linfocitos de tamaños variables, mezclados con eosinófilos, plasmocitos o histiocitos. La inmunohistoquímica es positiva para CD2, CD3 citoplasmático y CD56, además de moléculas citotóxicas como perforina y granzima¹². El tratamiento consiste en poliquimioterapia con o sin la combinación de radioterapia; habitualmente se usan regímenes como

el esquema SMILE que utiliza una combinación de metotrexate, etopósido, asparaginasa e ifosfamida¹³.

Presentamos esta casuística ya que existen pocos casos comunicados de ICL asociados a linfoma T/NK extraganglionar EBER+^{14,15}. Al no poseer un tratamiento específico ni una clara patogenia del proceso, la sospecha clínica resulta de vital importancia para un diagnóstico prematuro que ayude a prevenir las infecciones oportunistas y los procesos oncohematológicos en estadios avanzados.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4 T-lymphocytopenia without HIV infection: An investigation of cases in the United States. *N Engl J Med* 1993; 328: 373-9.
2. Hu Z, Zou Q, Su B. Regulation of T cell immunity by cellular metabolism. *Front Med* 2018; 12: 463-72.
3. Fauci AS. CD4+ T-Lymphocytopenia without HIV infection: no lights, no camera, just facts. *N Engl J Med* 1993; 328: 429-31.
4. Régent A, Autran B, Carcelain G, et al. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: clinical and immunologic characteristics and follow-up of 40 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 61-72.

5. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958; 46: 218-23.
6. Hue SS-S, Oon ML, Wang S, Tan SY, Ng SB. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology* 2020; 52: 111-27.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
8. Zonios D, Sheikh V, Sereti I. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 222.
9. Sheikh V, Porter BO, DerSimonian R, et al. Administration of interleukin-7 increases CD4 T cells in idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Blood* 2016; 127: 977-88.
10. Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 374-8.
11. Kojima M, Sakurai S, Morita Y, Nakamura N, Sugihara S, Shimano SI. EBV(+) B-cell lymphoproliferative disorder associated with subsequent development of Burkitt lymphoma in a patient with Idiopathic CD4(+) T-lymphocytopenia. *J Clin Exp Hematop*. 2008; 48: 55-9.
12. Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 85.
13. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012; 120: 2973-80.
14. Sasidharanpillai S, Khader A, Puravoor J, Riyaz N. Cutaneous T-cell non Hodgkin lymphoma in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 831-3.
15. Moreno M, Pierzchalski J, Vereza M, Ivanov M, Torchiari F. Linfoma extraganglionar de células T/NK: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol* 2014; 64: 57-60.