

SÍNDROME DE EVANS Y ARTRITIS REUMATOIDEA COMO MANIFESTACIONES AUTOINMUNES DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS T GRANDES GRANULARES

AGUSTÍN M. MUÑOZ, JOSÉ A. OROZCO NIÑO, CRISTIAN M. SEEHAUS,
ALBERTO D. GIMÉNEZ CONCA, FERNANDO A. CHULIBER,
LUCIANO F. LO GIUDICE, GEORGINA E. BENDEK

Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen La leucemia de células T grandes granulares es un trastorno poco frecuente de linfocitos citotóxicos. Estas células juegan un rol integral en el sistema inmunológico y se dividen en 2 linajes: T CD3 positivas y *natural killer*. Su proliferación y citotoxicidad descontrolada puede generar autoinmunidad o malignidad. La artritis reumatoide es la enfermedad autoinmune más común en individuos con este tipo de leucemia, sin embargo, se ha asociado a un amplio espectro de otras enfermedades autoinmunes y afecciones hematológicas incluyendo anemia hemolítica, aplasia pura de glóbulos rojos y neutropenia, que conducen a infecciones bacterianas recurrentes. Se presenta a continuación una paciente de 72 años con antecedentes de leucemia de células T grandes granulares y manifestaciones compatibles con artritis reumatoidea, que intercorre con un Síndrome de Evans grave con buena respuesta inicial y sostenida a gammaglobulina, corticoterapia, y rituximab.

Palabras clave: Síndrome de Evans, leucemia de células T grandes granulares, artritis reumatoidea

Abstract *Evans syndrome and rheumatoid arthritis as autoimmune manifestations of large granular T-cell leukemia.* Large granular T-cell leukemia is a rare cytotoxic lymphocyte disorder. These cells play an integral role in the immune system and are divided into 2 lineages: CD3 T positive and natural killer. Its proliferation and uncontrolled cytotoxicity can generate autoimmunity or malignancy. Rheumatoid arthritis is the most common autoimmune disease in individuals with this type of leukemia, however, it has been associated with a wide spectrum of other autoimmune diseases and hematological conditions including hemolytic anemia, pure red blood cell aplasia, and neutropenia, leading to recurring bacterial infections. The following is a case of a 72-year-old female with a history of large granular T-cell leukemia and manifestations compatible with rheumatoid arthritis, which occurs with a severe Evans syndrome with a good initial and sustained response to gamma globulin, corticosteroid therapy, and rituximab.

Key words: Evans syndrome, large granular T-cell leukemia, rheumatoid arthritis

La leucemia de células grandes granulares (LGLL) es una enfermedad caracterizada por infiltración linfocítica de sangre periférica y médula con células grandes granulares, esplenomegalia y citopenias, siendo la neutropenia la más común. Contribuye del 2 al 5% de los trastornos linfoproliferativos crónicos en Norte América¹. La edad media de aparición es de 60 años y no tiene predilección por tipo de sexo².

Normalmente, los LGL corresponden entre el 10 y el 15% de las células mononucleares de sangre periférica y se dividen en 2 linajes mayores, células T CD3 + y células

natural killer. Los recuentos de estas células circulantes son en promedio $0.25 \times 10^9/l$, pero la mayoría de los pacientes con este tipo de leucemia oscilan con exceso de entre 2×10^9 y $10 \times 10^9/l^{3,4}$.

La leucemia de células T grandes granulares (LGLL-T) es el tipo más común de LGLL, representa aproximadamente el 85% de los pacientes⁵. El diagnóstico se hace con conteo de LGL en sangre periférica $> 500 \text{ mm}^3$ y con una inmunofenotipificación por citometría de flujo. Los criterios específicos para la LGLL-T incluyen: expresión de marcadores de superficie LGL compatibles con un fenotipo de células T activadas (comúnmente CD3 + / CD8 + / CD57 + y / o CD16 +) y reordenamiento clonal del gen TCR- γ usando PCR o expresión de V β específica y clonal usando FCM⁴.

Su curso suele ser indolente y presentarse con leucopenia o linfocitosis. Se asocia con artritis reumatoide

Recibido: 8-IV-2021

Aceptado: 6-VIII-2021

Dirección postal: Agustín M. Muñoz, Federico Lacroze 1950 1° A,
1426 Buenos Aires, Argentina

e-mail: agustin.munoz@hospitalitaliano.org.ar

(AR) (11-36%) y neoplasias malignas de células B (5-7%) y con menor frecuencia a otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, enfermedad celíaca, hipertensión pulmonar, y trastornos hematológicos como el síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas⁶.

La presentación clínica más común es la neutropenia (aproximadamente el 85% de los casos) a menudo acompañada de infecciones o neutropenia febril. Sin embargo, a diferencia de la neutropenia asociada con otros trastornos hematológicos, los pacientes con leucemia de células grandes granulares pueden permanecer sorprendentemente libres de complicaciones infecciosas durante períodos prolongados⁶.

En cuanto a las citopenias de origen autoinmune puede encontrarse aplasia pura de células rojas, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia y trombocitopenia autoinmune. Sin embargo, el síndrome de Evans asociado a la LGLL es infrecuente⁷.

En esta ocasión presentamos una paciente con antecedente de LGLL-T indolente y sospecha de AR que se presenta a nuestro servicio con un síndrome de Evans.

Caso clínico

Mujer de 72 años con antecedente de LGLL-T diagnosticada en diciembre de 2019 en contexto de linfomonocitosis crónica, con recuento leucocitario de 7836/mm³, 29.9% de neutrófilos segmentados, 49.2% de linfocitos y 20.57% de monocitos (Tabla 1). Para arribar al diagnóstico, se realizó frotis de sangre periférica que mostró un 60% de linfocitos predominantemente grandes granulares con abundante citoplasma con gránulos azurófilos, citometría de flujo de sangre periférica que detectó un 16.3 % de linfocitos T CD3+ CD4+ CD8- maduros con perfil de marcación aberrante, es decir, que presentó un fenotipo distinto cuando se comparó con la población normal remanente, debido a la sobreexpresión de CD5 y CD7, y evaluación de clonalidad T que detectó una población con patrón de reordenamiento monoclonal bialélico en el gen del receptor de linfocitos T (TCR) (Fig. 1). No presentó criterios de tratamiento en ese momento.

Consultó a nuestro centro a principios de marzo de 2021 por disnea, fatiga, astenia, adinamia y registros febriles vespertinos de aproximadamente dos meses de evolución. Al interrogatorio dirigido refirió pérdida de peso de aproximadamente 10 kilos en los últimos dos meses, artralgias y artritis de 1 año de evolución, bilateral, simétrica, con compromiso de pequeñas y grandes articulaciones a predominio de manos, acompañado de rigidez matinal de 1 hora de duración. En el laboratorio de ingreso se destacó hemoglobina de 4.4 g/dl, hematocrito 12.8%, leucocitos totales 16 000/mm³ (neutrófilos segmentados 64.4%, linfocitos 12.5%, y monocitos 22.5%), plaquetas 9000/mm³, recuento de reticulocitos 206 000/mm³ (18.8%), LDH 466 UI/l, bilirrubina 3.9 mg/dl a predominio indirecto, y haptoglobina sérica menor a 5.83 mg/dl (Tabla 1). Se decidió internación para estudio y tratamiento. La prueba de Coombs directa fue positiva, a expensas de la presencia en la membrana eritrocitaria de inmunoglobulinas G. Se realizó tomografía de tórax y abdominopelviánica con doble contraste que presentó como único hallazgo relevante esplenomegalia leve homogénea de 131mm. En relación con los antecedentes

articulares, con un alto índice de sospecha de AR, y para descartar causas secundarias de síndrome de Evans, se solicitó prueba de látex que resultó positiva de 31.47 UI/ml (método: turbidimetría, referencia: negativo menor a 12.50), anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA) negativos 6.9 CU (método quimioluminiscencia, referencia: negativo menor a 20), anticuerpos antinucleares 1/80 patrón citoplasmático granular fino (método: inmunofluorescencia indirecta, sustrato: HEp 2, dilución de corte en adultos: 1/80), anticuerpos anti Sm negativo (método: Enzimo Inmuno Ensayo), anti ds-ADN negativo (método: inmunofluorescencia indirecta, sustrato: Crithidia luciliae, dilución de corte: 1/10), anticoagulante lúpico negativo, anticardiolipina negativo, anti B2 glicoproteína negativo, antiRo y antiLA negativos, con C3 y C4 de 60 mg/dl y 14 mg/dl respectivamente (referencia: 83-177 y 10-40), proteinograma con hipergammaglobulinemia policlonal 3.53 g/dl (referencia: 0,70-1,47), IgA sérica 92 mg/dl (referencia: 70-400), y orina completa sin particularidades. Como otras causas secundarias de anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmune se descartaron hepatitis virales y HIV. La radiografía de manos y pies no presentó evidencia de enfermedad erosiva ni osteopenia en banda, y la ecografía reumatológica no demostró actividad inflamatoria.

Se practicó una punción aspiración de médula ósea con anatomía patológica que demostró un aumento de celularidad, hiperplasia de serie eritroide, cambios displásicos en la serie mielóide y megacariocítica, y 4% de linfocitos T con la misma marcación por citometría que la hallada previamente en sangre periférica (Fig. 1).

Se interpretaron estos resultados como un síndrome de Evans, secundario a LGLL-T, por lo que se inició meprednisona a 1 mg/kg/día e inmunoglobulina humana 1 g/kg por 2 días. Durante las primeras 72 horas de internación se realizaron transfusiones de glóbulos rojos (5 unidades), y plaquetas (7 unidades), logrando mejoría sintomática. Debido a la gravedad del cuadro, el riesgo de recaída y pensando en acelerar el descenso progresivo de corticoides en el corto plazo, se decidió iniciar rituximab 375 mg/m²/dosis/semana por 4 semanas, a los 14 días de internación. Se otorgó el alta hospitalaria al día 15 de internación por buena evolución clínica y de laboratorio (Tabla 1).

A los 90 días de iniciado el cuadro, la paciente continuó mejorando los parámetros del laboratorio (Tabla 1). Se repitió la prueba de látex que resultó positiva de 18.82 UI/ml, con nuevos ACPA, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti Sm, y anti ds-ADN negativos. En contexto de descenso progresivo de meprednisona (2 mg/día), se exacerbó el compromiso articular con dolor, edema y rigidez matinal de 1 hora de duración, a predominio de manos, muñecas, rodillas, y tobillos. La paciente refería parestesias en ambas manos, con sospecha de síndrome del túnel carpiano. Se solicitó resonancia de ambas manos sin contraste, que demostró tenosinovitis bilateral de los flexores profundos y superficiales de los dedos, y de los compartimentos extensores, y edematización de los nervios medianos, interpretándose como AR asociada a LGLL-T (Fig. 1). Se indicó meprednisona 8 mg/día y metotrexato 15 mg por semana con buena respuesta.

Discusión

En esta comunicación describimos a una paciente con dos manifestaciones autoinmunes presentadas en un contexto atípico e infrecuente, asociadas a la LGLL-T.

La AR es la enfermedad asociada con mayor frecuencia y se presenta en aproximadamente el 25%

TABLA 1.— Evolución de los parámetros de laboratorio desde el año 2012 hasta junio 2021

	Año 2012	Año 2015	Diciembre 2019	Marzo 2021 (ingreso hospitalario, día 0)*	Marzo 2021 (internación, día 14)* ²	Abril 2021 (consultorios externos, día 30)	Junio 2021 (consultorios externos, día 90)
Hemoglobina en g/dl	14	13.4	13.1	4.4	8.5	10.4	13
Hematocrito en %	40.4	40.4	38.1	12.8	23.8	30.2	37.8
Leucocitos por mm ³	6930	5850	7836	16 000	9200	7372	6292
Neutrófilos en %	41.9	32.6	29.9	64.4	58.9	43.76	37.95
Linfocitos en %	44	50.67	49.2	12.5	24	32.73	34.17
Monocitos en %	12.48	15.82	20.57	22.5	16.7	22.8	24.27
Plaquetas por mm ³	No disponible	239 000	145 000	9000	116 000	157 900	232 700
Reticulocitos por mm ³ y LDH en UI/L	No disponible	No disponible	No disponible	206 000 y 18.8	360 580 y 14.9	236 000 y 8	75 240 y 1.9
Haptoglobina en mg/dl	No disponible	No disponible	No disponible	<5.83	No disponible	No disponible	28.5
Bilirrubina total en mg/dl	0.6	0.4	0.44	3.9	1.3	1.33	0.39
Bilirrubina directa en mg/dl	0.1	0.1	0.09	0.9	0.4	0.26	0.09
Gamma globulinas en g/dl				3.53			0.75
C3 y C4 en mg/dl				60 y 14			74 y 15
Látex artritis reumatoidea cuantitativo en UI/ml				31.47			18.82

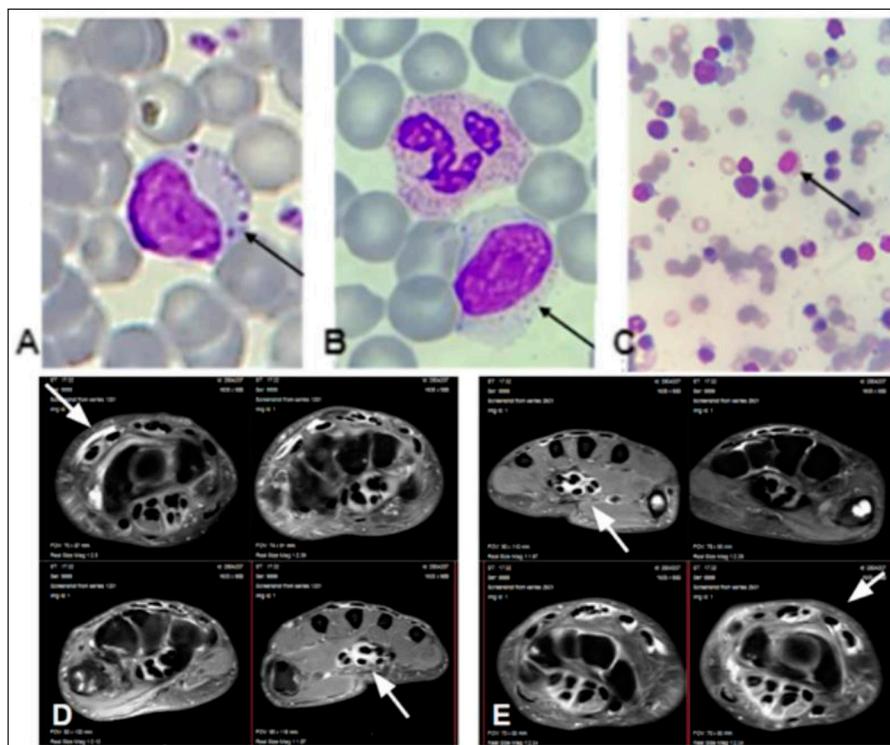
*Inicio de meprednisona 1 mg/kg/día, inmunoglobulina humana 1 g/kg por 2 días, transfusión de 5 unidades de glóbulos rojos y 7 unidades de plaquetas en las primeras 72 horas de internación

²Recibe primera dosis de rituximab de 375 mg/m²

de los pacientes. El inicio de la AR en comparación con el de la LGLL-T es variable; la proliferación clonal puede preceder al desarrollo de AR por varios años, o diagnosticarse simultáneamente. Por el contrario, la proliferación de LGL es mucho menos común en pacientes con AR. Un estudio de 2018 de 529 pacientes con AR que aprovechó la mayor sensibilidad de la citometría de flujo y los reordenamientos moleculares para detectar los LGL clonales describe

una prevalencia del 3.6% en AR^{8,9}. Los estudios de secuenciación de última generación han identificado mutaciones en el transductor de señal y activador del gen de la transcripción 3 (STAT3) en pacientes con LGLL. Aquellos con mutaciones STAT3 tienen una probabilidad significativamente mayor, en comparación con los pacientes con LGLL sin las mutaciones, de tener AR y de presentar neutropenia (26 frente al 6% y 77 frente al 50%, respectivamente)¹⁰.

Fig.1.— A y B) Frotis de sangre periférica observados por microscopio óptico y tinción de hematoxilina y eosina (imagen ampliada de 100X). En la imagen A se observa un linfocito de gran tamaño con ligera expansión del citoplasma y la presencia de gránulos prominentes azurófilos (flecha). El núcleo es excéntrico y presenta cromatina madura. En el fondo se pueden observar hematíes y plaquetas. En la imagen B se observa un linfocito grande granular con núcleo en posición central y notoria expansión del citoplasma, junto a un neutrófilo (flecha). C) Medulograma de aspirado de médula ósea teñido con hematoxilina y eosina (microscopio óptico, 100x). Se señala la presencia de un linfocito grande granular junto a elementos mieloides y eritroides (flecha). D y E) Resonancia magnética de mano izquierda (D) y de mano derecha (E) sin contraste (secuencia T2 SPAIR): tenosinovitis de los flexores profundos y superficiales de los dedos, y de los compartimentos extensores (flechas)



Existe una amplia gama de gravedad de la artritis, desde una inflamación articular leve e intermitente hasta una artropatía deformante progresiva¹¹. La mayoría de los pacientes tienen pruebas positivas para el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados; ocasionalmente anticuerpos antinucleares¹¹. Un estudio de más de 500 pacientes con AR no demostró diferencias clínicas entre pacientes con y sin LGL clonales excepto por su mayor exposición a terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral⁸.

El síndrome de Felty (SF), la tríada de artritis crónica, esplenomegalia y granulocitopenia, se presenta típicamente en pacientes con AR seropositiva grave de larga duración, a menudo en asociación con otras manifestaciones extraarticulares. Muchos de ellos tienen proliferación de LGL, y algunos pacientes previamente diagnosticados con SF ahora se clasificarían como LGLL-T, utilizando técnicas de inmunofenotipificación y análisis molecu-

lares^{9,12}. La distinción entre SF y LGLL-T en pacientes con AR generalmente se ha basado en la determinación de si la proliferación de LGL es policlonal o monoclonal, respectivamente. Sin embargo, esta distinción no siempre es clara. En pacientes con AR, el SF es la afección que con mayor probabilidad se confunde con la LGLL-T y, a veces, se considera parte de un espectro común.

Los pacientes con LGLL-T y AR suelen tener un curso crónico e indolente con una mediana de supervivencia de más de 10 años, aunque la mayoría eventualmente requiere tratamiento¹³. Se recomienda el uso de metotrexato (10 mg/m² por semana) con o sin prednisona para los pacientes con LGLL-T con un trastorno autoinmunitario asociado¹³.

En la paciente del caso presentado, el síndrome de Evans se interpretó como secundario a LGLL-T, luego de descartar otras causas tales como déficit de inmunoglobulina A, inmunodeficiencia común variable,

hepatitis virales, HIV y lupus eritematoso sistémico^{14,15}. La poliartritis bilateral y simétrica, la tenosinovitis de ambas manos confirmada por resonancia magnética, y el factor reumatoideo positivo bajo, apoyaron el diagnóstico de AR temprana asociada a LGLL-T, cumpliendo con los criterios de clasificación de 2010 del *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism*.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 379-90.
2. Boeckx N, Uytendaele A, Langerak AW, Brusselmans C, Goossens W, Bossuyt X. Clonal proliferation of T-Cell large granular lymphocytes. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 275-7.
3. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82: 1-14.
4. Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia. *Blood* 2011; 117: 2764-74.
5. Watters RJ, Liu X, Loughran TP Jr. T-cell and natural killer-cell large granular lymphocyte leukemia neoplasias. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 2217-25.
6. Maciejewski JP, Thota S. Acquired Disorders of Red Cell, White Cell, and Platelet Production. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Salama ME, Abutalib SA, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 7th ed. Amsterdam: Elsevier, 2018, p 425-44.
7. Bockorny B, Dasanu CA. Autoimmune manifestations in large granular lymphocyte leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12: 400-5.
8. Schwaneck EC, Renner R, Junker L, Einsele H, Gadeholt O, Geissinger E, et al. Prevalence and Characteristics of Persistent Clonal T Cell Large Granular Lymphocyte Expansions in Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Analysis of 529 Patients. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1914-22.
9. Burks EJ, Loughran TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev* 2006; 20: 245-66.
10. Koskela HLM, Eldfors S, Ellonen P, van Adrichem AJ, Kuusanmäki H, Andersson EI, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366: 1905-13.
11. Prochorec-Sobieszek M, Rymkiewicz G, Makuch-Łasica H, Majewski M, Michalak K, Rupiński R, et al. Characteristics of T-cell large granular lymphocyte proliferations associated with neutropenia and inflammatory arthropathy. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R55.
12. Shah A, Diehl LF, St. Clair EW. T cell large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Clin Immuno* 2009; 132: 145-52.
13. Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia. *Blood* 2011; 117: 2764-74.
14. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette J-C, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009; 114: 3167-72.
15. Shaikh H, Mewawalla P. Evans Syndrome. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015>; consultado junio 2021.