

Caso clínico

Leucemia de linfocitos grandes granulares como complicación de artritis reumatoide

Ana Lois Iglesias^{a,*}, Walter Alberto Sifuentes Giraldo^a, Javier Bachiller Corral^a, Ana Saiz González^b, Elia Brito Brito^a y Antonio Zea Mendoza^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de septiembre de 2011

Aceptado el 16 de diciembre de 2011

On-line el 6 de abril de 2012

Palabras clave:

Leucemia de linfocitos grandes granulares
Síndrome de Felty
Neutropenia
Artritis reumatoide

Keywords:

Large granular lymphocytes leukemia
Felty's syndrome
Neutropenia
Rheumatoid arthritis

R E S U M E N

La leucemia de linfocitos grandes granulares es una entidad poco frecuente, perteneciente al mismo espectro de trastornos que el síndrome de Felty, que puede presentarse en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución. Clínicamente se caracteriza por neutropenia persistente e incremento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas, asociado a la presencia en sangre periférica y médula ósea de una expansión clonal de linfocitos atípicos con fenotipo de linfocito T citotóxico, o menos frecuentemente de célula NK; y esplenomegalia. Se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide seropositiva con importante daño estructural, manifestaciones extraarticulares y valores persistentemente altos de factor reumatoide y VSG, a pesar de poder presentar escasa actividad inflamatoria articular. Presentamos el caso de un varón de 70 años con artritis reumatoide de larga evolución que desarrolló shock séptico secundario a la infección de una prótesis de cadera por *Salmonella* spp. Presentaba neutropenia persistente, identificándose en sangre periférica y médula ósea una población monoclonal de linfocitos T aberrantes compatibles con leucemia de linfocitos grandes granulares.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Large granular lymphocyte leukemia as a complication of rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Large granular lymphocyte leukemia is a rare entity belonging to same spectrum of diseases than Felty's syndrome, which might occur in patients with long-standing rheumatoid arthritis. It is clinically characterized by persistent neutropenia and recurrent bacterial infections associated with the presence in both peripheral blood and bone marrow of clonal expansion of atypical lymphocytes with a cytotoxic T cell phenotype, or less frequently an NK-cell phenotype, as well as splenomegaly. It is more frequently diagnosed in seropositive rheumatoid arthritis, with significant structural damage, extra-articular manifestations and persistently elevated values of ESR, despite them having low inflammatory joint activity. We report the case of a 70 year old male with a long-standing rheumatoid arthritis, who developed septic shock secondary to prosthetic hip infection by *Salmonella* spp. He showed persistent neutropenia, and an aberrant monoclonal T cell population was detected in both peripheral blood and bone marrow, consistent with large granular lymphocyte leukemia.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Felty (SF) es una complicación sistémica rara (menos del 1%) de la artritis reumatoide (AR), caracterizada por la tríada de AR, neutropenia persistente ($<2.000/\text{mm}^3$)

y esplenomegalia de tamaño variable, pudiendo encontrarse desde esplenomegalia subclínica, solo detectable por pruebas de imagen, hasta esplenomegalia masiva¹. Aparece fundamentalmente en casos de larga evolución, con afección articular severa y manifestaciones extraarticulares, y presenta una fuerte asociación con el haplotipo HLA-DR4 (casi el 95% de los casos)².

En el 30-40% de los pacientes con SF se observa una expansión de linfocitos grandes granulares (LGG)¹. Los LGG representan el 10-15% de las células mononucleares circulantes y morfológicamente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aloisiglesias@gmail.com (A. Lois Iglesias).

se identifican por su tamaño grande (15-18 μm), núcleo redondo o dentado, y citoplasma abundante con gránulos azurófilos. El fenotipo de estas células puede ser de linfocitos T citotóxicos (CD8+, CD57+) o natural killer (NK) (CD3-, CD8-, CD56+)³.

Cuando la expansión de LGG es monoclonal y se asocia a infiltración de la médula ósea y el bazo por estas células, el cuadro recibe el nombre de leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG), y se considera un desorden linfoproliferativo crónico de bajo grado. Su presentación clínica es similar a la del SF, destacando el aumento de susceptibilidad a infecciones bacterianas asociado a la neutropenia, la anemia y la esplenomegalia, por lo que también se ha denominado «pseudo-Felty»^{3,4}.

Presentación clínica

Varón de 70 años, trabajador jubilado de una cantera de granito, diagnosticado a los 43 años de AR seropositiva, con afectación de manos, pies, rodillas y caderas. Posteriormente, desarrolló neumoniosis y nódulos reumatoides pulmonares (fig. 1), siendo diagnosticado de síndrome de Caplan. Durante su evolución recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, sales de oro, ciclosporina y metotrexato. A pesar de esto, el paciente desarrolló daño estructural en manos, pies y caderas, requiriendo colocación de prótesis en ambas caderas a los 51 y 54 años, respectivamente. En los últimos años se encontraba estable, en tratamiento con 10 mg semanales de metotrexato y dosis bajas de glucocorticoides, sin datos de actividad inflamatoria articular. Como secuelas presentaba deformidades en «cuello de cisne» en todos los dedos de las manos y nódulos reumatoides en codos.

Hace 12 meses presentó bruscamente fiebre y dolor a nivel inguinal derecho, con posterior desarrollo de shock séptico, demostrándose infección de la prótesis de cadera derecha por *Salmonella* spp. Se suspendieron el metotrexato y los glucocorticoides, y se trató con antibioterapia prolongada y recambio parcial de la prótesis. En la analítica se objetivó neutropenia persistente, a pesar de la retirada de fármacos mielotóxicos y de la mejoría del cuadro séptico, llegando a presentar 0 neutrófilos/ mm^3 . Revisando retrospectivamente las cifras de neutrófilos, desde un año antes presentaba recuentos bajos, entre 1.800 y 1.000/ mm^3 . El resto del hemograma y la bioquímica eran normales. La VSG era de 80 mm/h y la PCR 111 mg/l. Mantenía niveles altos de factor reumatoide (6.930 U/ml) y anti-PCC (300 U/ml) y presentaba además hiper-gammaglobulinemia policlonal. Los anticuerpos antinucleares y

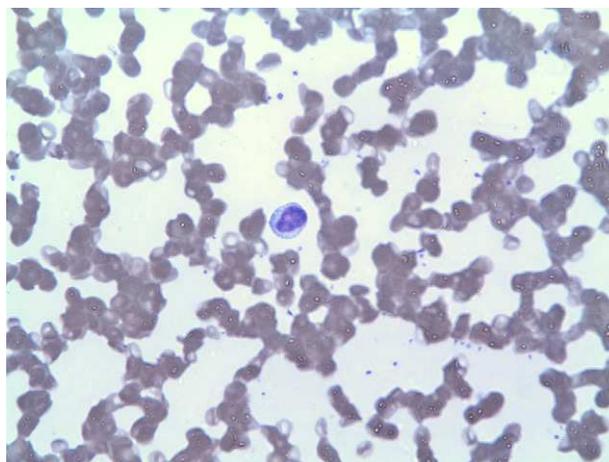


Figura 2. Linfocitosis por LGG.

antígenos nucleares extraíbles fueron negativos y los niveles del complemento estaban dentro de valores normales. La tipificación HLA demostró que era portador del haplotipo DRB1*0404 (DR4) y se detectó esplenomegalia leve (13,7 cm) mediante tomografía computarizada abdominal.

El frotis de sangre periférica mostraba linfocitosis por LGG (fig. 2), que en el inmunofenotipo correspondían al 42% de los leucocitos totales, con un fenotipo de linfocito T citotóxico aberrante (CD3+, CD8+, CD5+, CD7+/-, CD4-, CD56- y DR+). En la biopsia de médula ósea, el 20% de la celularidad medular total correspondía a esta misma expansión clonal (confirmado por reordenamiento de la región variable del TCR gamma).

Sobre la base de estos hallazgos, se estableció el diagnóstico de LLGG y se reinició el tratamiento con metotrexato 15 mg semanales, a pesar de lo cual 3 meses después la neutropenia persistía (< 500/ mm^3), precisando la administración frecuente de factores estimulantes de la granulocitopoyesis. Posteriormente, recibió tratamiento con ciclofosfamida, vincristina y prednisona a dosis altas. Después de 6 meses de tratamiento persiste la neutropenia.

Discusión

La LLGG es una leucemia crónica que se caracteriza por la expansión monoclonal de LGG con fenotipo de linfocitos T citotóxicos activados, o menos frecuentemente NK⁵. La edad media del diagnóstico está en torno a los 60 años y se asocia frecuentemente con enfermedades autoinmunitarias, principalmente AR, aunque también se ha descrito en colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple¹.

Los pacientes con LLGG asociada a AR tienen una presentación clínica similar a la del SF. Suelen ser pacientes con AR de larga evolución, con daño articular severo y secuelas importantes, y mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares, como nódulos reumatoides, linfadenopatías, úlceras pretibiales, pleuritis, pigmentación cutánea, neuropatía o episcleritis⁶. El paciente presentaba además otra complicación infrecuente de la AR, la neumoniosis reumatoide o síndrome de Caplan, que se caracteriza por la aparición de nódulos pulmonares con histopatología semejante a la de los nódulos reumatoides habituales en pacientes con antecedente de exposición laboral a polvos inorgánicos como sílice, carbón o granito⁷. Según nuestro conocimiento, el caso que presentamos es el primero en el que se describe la presentación del síndrome de Caplan y la LLGG en un mismo paciente.

En la mayoría de los casos de LLGG la forma de presentación consiste en neutropenia severa asociada a infecciones bacterianas recurrentes. Los microorganismos más frecuentemente implicados

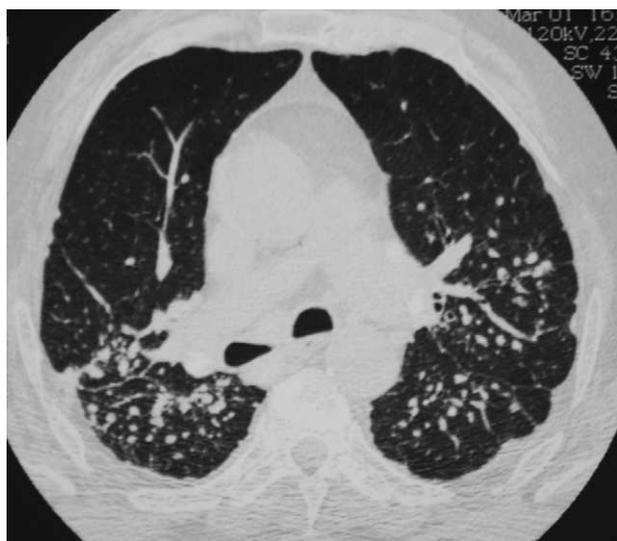


Figura 1. Neumoconiosis y nódulos reumatoides pulmonares.

son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. y bacilos gramnegativos. Con menor frecuencia, puede además presentar anemia, fiebre, sudoración nocturna y hepatoesplenomegalia⁵. Hasta un tercio de los pacientes con LLGG presentan sinovitis sin actividad clínica aparente en el momento del diagnóstico, pero mantienen cifras elevadas de VSC⁶.

Hasta en un 40% de los pacientes con SF se detecta linfocitosis por LGG⁷. Este hecho, junto a la similitud clínica y la asociación con HLA-DR4, ha llevado a sugerir que el SF y la LLGG asociada a AR son expresiones de una misma entidad caracterizada por la proliferación de LGG⁸. Dentro de los síndromes de LGG se incluyen además desde las formas más leves como la linfocitosis LGG reactiva a infecciones, hasta las formas más agresivas como la LLGG de NK⁵.

El diagnóstico de LLGG se basa en el hallazgo de una expansión monoclonal de LGG en sangre periférica y médula ósea con un inmunofenotipo característico (CD3+, CD4-, CD8+, CD16+, CD28- y CD57+). La clonalidad se confirma mediante el estudio del reordenamiento del gen del TCR⁹.

En general, la LLGG tiene un curso crónico e indolente, con una supervivencia promedio de 10 años¹. En casos infrecuentes, sobre todo cuando la expansión es de LLG con fenotipo de NK, esta leucemia puede tener un comportamiento más agresivo⁵. La indicación más frecuente de tratamiento son las infecciones recurrentes y, menos frecuentemente, la anemia, la esplenomegalia sintomática o la aparición de síntomas B severos¹.

El tratamiento de primera línea en la LLGG son los fármacos inmunosupresores en monoterapia, específicamente metotrexato (10 mg/semana), ciclosporina A (1-1,5 mg/kg/2 veces al día) o ciclofosfamida por vía oral (50-100 mg/día). Este tratamiento es efectivo en casi el 50% de los pacientes, logrando la corrección de las citopenias, aunque sin erradicar a las células leucémicas¹. Los glucocorticoides se pueden utilizar para acelerar la respuesta y los factores estimulantes de la granulocitopoyesis son útiles en el manejo inicial de la neutropenia. En los pacientes refractarios y en aquellos sujetos con presentación muy agresiva se ha intentado el tratamiento con esquemas de quimioterapia similares al CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) y otros esquemas para linfoma, aunque sin haberse demostrado claramente su eficacia. Otros tratamientos que se han ensayado son los análogos de purinas, alemtuzumab, bortezomib, la esplenectomía y el trasplante alogénico de médula ósea, con resultados variables³.

Conclusiones

Tanto el SF como la LLGG son complicaciones poco frecuentes de la AR, que aparecen en enfermedad de larga evolución, con importante daño estructural y manifestaciones extraarticulares. Ante un

paciente con AR de larga evolución y neutropenia se debe descartar la presencia de proliferaciones clonales de LGG en sangre periférica y/o médula ósea, lo que permite realizar el diagnóstico de la LLGG. El tratamiento de primera línea lo constituyen los fármacos inmunosupresores, como el metotrexato a dosis bajas, pudiendo asociarse glucocorticoides y factores estimulantes de la granulocitopoyesis. Otras modalidades de tratamiento, como la quimioterapia o la esplenectomía, han demostrado resultados variables en algunos casos refractarios.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Liu X, Loughran Jr TP. The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2011;18:254-9.
- Ingegnoli F, Arreghini M, Panni B, Capra R, Galbiati F, Bonara P, et al. Case report: rheumatoid arthritis and large granular lymphocytes syndrome. *Reumatismo*. 2002;54:357-60.
- Lamy T, Loughran Jr TP. How I treat LGL leukemia. *Blood*. 2011;117:2764-74.
- Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21:129-42.
- Shah A, Diehl LF, St Clair EW. T cell large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Clin Immunol*. 2009;132:145-52.
- Pinals RS. Felty's syndrome. En: Harris Jr ED, editor. *Kelley's textbook of rheumatology*. Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2008. p. 1145-8.
- Leikin E, Zickel-Shalom K, Balabir-Gurman A, Goralnik L, Valdovsky E. Caplan's syndrome in marble workers as occupational disease. *Harefuah*. 2009;148:524-6.
- Starkebaum G. Leukemia of large granular lymphocytes and rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2000;108:744-5.
- Mohan SR, Maciejewski JP. Diagnosis and therapy of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2009;16:27-34.