

LEUCEMIA PROLIMFOCITARA T

DEFINITIE

Leucemia prolimfocitara (LPL) cu celule T este o boala maligna rara si neobisnuita caracterizata prin proliferarea prolimfocitelor de talie mica-medie cu origine posttimica cu caracteristici distinct morfologic, imunofenotipic si citogenetic. Implicarea maduvei hematogene, a sangelui periferic, ganglionilor limfatici, ficat, splina si tegumentelor poate fi posibila. Clinica pacientului cu Leucemie prolimfocitara cu celula T poate fi foarte agresiva cu raspuns slab la tratamentul chimioterapic conventional cu rate de supravietuire scurte, singurul tratament potential curative fiind transplantul de celule stem hematopoietice. Acest tip de leucemie este o limfoproliferare caracterizata prin limfocitoza marcata si splenomegalie, reprezentand doar 2% dintre leucemiile adultilor de peste 30 ani.¹ Cei afectati preponderant sunt pacientii cu varsta medie de 65 ani si de sex masculine.² Este impartita in doua tipuri: cu celula B si cu celula T (reprezentand aproximativ 20% dintre cazuri).³ In ciuda faptului ca aceste subtipuri pot avea diferite similaritati, ele se comporta cu o clinica si modificari de laborator diferite. LPL cu celule T desi mai rara, este mai agresiva si rapid progresiva fata de cea cu celula B.⁴ LCP cu celule T are o supravietuire medie de aproximativ 7 luni, comparativ cu cea cu celula B care este de 30-50 luni.^{5 6} LPL-T prezinta hepatosplenomegalie (splenomegalie in 82%-92%) si limfadenopatii generalizate.⁷ In alte cazuri, se poate evidential implicare tegumentara cu leziuni cutanate (27%) si pleurezii (14%).⁸ In periferie decelam anemie si trombocitopenie cu leucocitoza si limfocitoza marcata (in general > 100.000/mm³)⁸. Un aspect hematologic important este dublarea numarului de leucocite rapid, intre cateva saptamani – maxim luni.⁹

Semnele si simptomele aparute in LPL-T sunt:

- Adenopatii generalizate
- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Transpiratii nocturne si scadere in greutate
- Leucocitoza
- Anemie
- Trombocitopenie

Cheia diagnosticarii morfologice a LPL-T este populatia de prolimfocite in sangele periferic. Morfologia specifica consta in prolimfocite de talie medie cu cromatina nuclear condensate, un singur nucleol proeminent si citoplasma intens bazofila nongranulara cu protruzii citoplasmice sau vezicule. Nucleii pot fi rotunzi, ovalari sau neregulati.^{10 11} In aproximativ 25% din cazuri, dimensiunea celulei este mai mica si nucleolul poate sa nu fie vizibil la microscopie optica (variantele cu celula mica).¹² In 5% din cazuri membrana nucleara este neregulata sau cerebriforma, mimand celule Sezary.¹³

DIAGNOSTIC

Pentru a diagnostica LPL-T sunt necesare:

- Hemoleucograma
- Frotiu de sange periferic
- Biopsie osteomedulara
- Imunofenotipare
- Examen cytogenetic (cariotipare sau FISH)
- Testare moleculara
- Examen imagistic Computer Tomograf (CT)
- Examen PET-CT

Maduva osoasa este infiltrata difuz cu prolimfocite care in majoritatea cazurilor au o hematopoieza reziduala variabila. Fibroza este in cele mai multe cazuri prezenta. Cand splina este implicata, histopatologic gasim un

infiltrat dens in pulpa rosie cu invazia capsule splenice, vaselor sangvine si extinderea acesteia catre atrofia pulpei albe. In ganglioni, implicarea este difuza cu expansiunea paracorticala cu prolimfocite T, cateodata cu crutarea foliculilor.¹⁴ atunci cand exista afectare tegumentara difera de leziunile cutanate observate in Mycosis Fungoides si Sdr Sezary, cu infiltrate dermice primare in jurul anexelor, dar fara tropism epidermal.¹⁵

Dpdv imunofenotipic, celulele T prolimfocitice sunt celule T periferice posttimice care nu prezinta expresia TdT si marker cortical timic CD1a. Aceste celule sunt pozitive pentru CD2, CD3 si CD5 si intens pozitive pentru CD7. Intensitatea mare a CD7 este in contrast cu alte malignitati de linie T, unde acest marker poate sa fie slab pozitiv sau sa lipseasca. Expresia CD3 poate fi slab reprezentata sau negativa in diferite cazuri, dar genele lanturilor beta/gamma ale receptorilor celulelor T sunt mereu rearanjate. CD52 este intens exprimat in LPL-T si poate fi folosit ca terapie cu anticorpul monoclonal Alemtuzumab.¹⁶ In 65% dintre pacienti, celulele sunt CD4+, CD8-, iar in 13% din cazuri sunt CD4-, CD8+. In 21% din prolimfocitele T coexista expresia CD4 si CD8 cu o expresie slaba a CD3 si expresie puternica a CD7 sugereaza ca celulele din LPL-T se gasesc intr-o faza intermediara de diferentiere dintre timocitele din corticala si un limfocit T matur. Cei mai specifici markeri pentru LPL-T in IFT sunt CD26 si expresia proteinei TCL-1 care nu sunt detectate in alte leucemii/limfoame cu celule T. Supraexpresia oncogenei TCL-1 este folositoare in detectarea LPL-T reziduale (BMR) in maduva hematogena dupa tratament.

Agresivitatea bolii se explica prin aberatiile cromozomiale care se pot produce in timpul dezvoltarii bolii si este caracterizata de anormalitati cromozomiale complexe. Schimbarile se pot produce la nivelul cromozomilor 14, 8, 11 si X.¹⁷ In 80% dintre cazuri se deceleaza inversiunea cromozomului 14 cu modificari in bratele lungi q11 si q32 (inv (14)(q11;q32)). Translocatii in tandem reciproce se pot produce ntre cei doi cromozomi 14 in 10% (t(14,14)(q11;q32)).¹⁸ cele doua rearanjamente implica locusurile 14q11 si 14q32.1, unde sunt localizate genele pentru TCRalfa si protooncogenle TCL-1. Aceste rearanjamente duc la juxtapozitionarea acestor doua gene si vor activa TCL-1.¹⁹ Aproximativ 20% dintre pacienti prezinta translocatia t(X;14)(q28;q11) care rezulta in rearanjamentul genei MTCP1.²⁰ Si TCL-1 si MTCP-1 au proprietati oncogenice, ambele putand induce leucemie cu celule T (CD4-, CD8+) la soareci transgenici.^{21 22} Anormalitatile implicand ambele brate ale cromozomului 8 sunt frecvente, t(8;8)(p11-12;q12) in aceasi masura ca si trisomia 8q, ambele fiind prezente in 70-80% dintre cazuri. Alte aberatii sunt deletiile 12p13 si 11q22, ultima fiind locusul pentru ataxia genei mutante telangiectaziei. Evidentierea aberatiilor cromozomilor 6 si 17 si deletia genei TP53 nu sunt nici acestea rare.

TRATAMENT

Atentie:

- *medicamentele marcate cu * sunt aprobate in Romania, dar nu sunt rambursate de catre CNAS pentru aceasta indicatie.*
- *medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate in Europa pentru aceasta indicatie.*

LPL-T este adesea o boala agresiva cu rezistenta la tratament. Prognosticul la supravietuirea generala este slab, cu o mediana de aproximativ 7 luni la pacientii tratati cu terapie conventionala. Recent, supravietuirea medie a fost crescuta la peste 2 ani odata cu introducerea noilor terapii. Tratamentul initial consta in anticorpul monoclonal Alemtuzumab* (anti CD52); au fost evidentiate cele mai bune raspunsuri la acest tratament, insa progresia bolii este inevitabila.²³ Analogii purinici au si ei activitate in cadrul acesti boli.^{24 25}

Transplantul de celule stem hematopoietice (autolog si allogenic) au fost folosite cu o rata de raspuns buna si durabila.²⁶ Din cauza imunodeficientei severe asociate cu alemtuzumab, au fost alesi pentru tratament analogi purinici.

Conduita terapeutica in LPL-T include:

1. **“Watch and wait”**: in 10-15% dintre pacientii care nu au simptomatologie la momentul diagnosticarii, tratamentul putand fi amanat pana in momentul cand apar simptomele sau pana la progresia bolii. Progresia bolii fiind una foarte rapida, se va avea in vedere monitorizarea pacientului cat mai des pentru ca in cazul progresiei sa poate fi initiat tratamentul in cel mai scurt timp.
2. **Tratament specific**:
 - **Alemtuzumab*** iv – administrat in 3 prize saptamanale timp de 4-8 saptamani, in functie de pacient si boala
 - Alemtuzumab* si pentostatin*
 - Fludarabina + Mitoxantrone + ciclofosfamida urmate de administrare Alemtuzumab*
 - Nelarabina* poate fi folosita uneori in tratamentul LPL-T, dar nu este aprobata de FDA.
3. **Transplantul de celule stem hematopoietice**: in cazul pacientilor care obtin un remisiune a bolii dupa initierea tratamentului, transplantul allogenetic cu celule stem de la donator este singurul optiune de tratamnet care poate oferi o potentiala vindecare. Acesta poate fi luat in considerare la pacientii tineri si fit care au raspuns la tratamentul initial. Majoritatea pacientilor nu sunt suficienti de fit pentru transplant din cauza tratamentului intensive efectuat in prealabil, in ultimii ani luandu-se in considerare initierea tratamentului de intensitate redusa pentru a putea fi mai la indemana consolidarea raspunsului obtinut prin tratamentul specific initial.

Bibliografie:

¹ Polymphocytic leukaemia of B and T cell type. Catovsky D, Galetto J, Okos A, Galton DA, Wiltshaw E, Stathopoulos G, Lancet. 1973 Aug 4; 2(7823):232-4.

² T-cell polymphocytic leukemia. Dearden CE, Med Oncol. 2006; 23(1):17-22.

³ Current treatment options in polymphocytic leukemia. Robak T, Robak P, Med Sci Monit. 2007 Apr; 13(4):RA69-80.

⁴ T-cell polymphocytic leukemia: A rare disease in an elderly female. Madaris LJ Am Acad Nurse Pract. 2010 Dec; 22(12):648-53.

⁵ High remission rate in T-cell polymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, Tjønnfjord GE, Parreira A, Nomdedeu B, Leoni P, Clark FJ, Radia D, Rassam SM, Roques T, Ketterer N, Brito Babapulle V, Dyer MJ, Catovsky D, Blood. 2001 Sep 15; 98(6):1721-6.

⁶ B-prolymphocytic leukaemia with t(11;14) revisited: a splenomegalic form of mantle cell lymphoma evolving with leukaemia. Ruchlemer R, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, Attolico I, Wotherspoon AC, Matutes E, Catovsky D Br J Haematol. 2004 May; 125(3):330-6.

⁷ Current treatment options in polymphocytic leukemia. Robak T, Robak P, Med Sci Monit. 2007 Apr; 13(4):RA69-80.

⁸ Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morilla R, Dearden C, Sempere A, Catovsky D, Blood. 1991 Dec 15; 78(12):3269-74.

⁹ A systematic approach to diagnosis of mature T-cell leukemias reveals heterogeneity among WHO categories. Herling M, Khoury JD, Washington LT, Duvic M, Keating MJ, Jones D, Blood. 2004 Jul 15; 104(2):328-35.

¹⁰ Catovsky D, Ralfkiaer E, Muller-Hermelink HK. T-cell polymphocytic leukemia. Pathology and genetics of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organisation Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2008. pp. 270–271

¹¹ T-cell polymphocytic leukemia, Dearden CE, Clin Lymphoma Myeloma. 2009; 9 Suppl 3():S239-43.

¹² The morphological spectrum of T-prolymphocytic leukaemia. Matutes E, Garcia Talavera J, O'Brien M, Catovsky D, Br J Haematol. 1986 Sep; 64(1):111-24.

¹³ Sezary cell leukaemia: a distinct T cell disorder or a variant form of T polymphocytic leukaemia? Pawson R, Matutes E, Brito-Babapulle V, Maljaie H, Hedges M, Mercieca J, Dyer M, Catovsky D Leukemia. 1997 Jul; 11(7):1009-13.

¹⁴ Histopathology of the spleen in T-cell large granular lymphocyte leukemia and T-cell polymphocytic leukemia: a comparative review. Osuji N, Matutes E, Catovsky D, Lampert I, Wotherspoon A, Am J Surg Pathol. 2005 Jul; 29(7):935-41.

¹⁵ Cutaneous infiltration in T-cell polymphocytic leukaemia. Mallett RB, Matutes E, Catovsky D, MacLennan K, Mortimer PS, Holden CA Br J Dermatol. 1995 Feb; 132(2):263-6.

¹⁶ T-cell Polymphocytic Leukemia. Matutes E Cancer Control. 1998 Jan; 5(1):19-24.

¹⁷ Abnormalities of chromosomes 8, 11, 14, and X in T-prolymphocytic leukemia studied by fluorescence in situ hybridization. Maljaei SH, Brito-Babapulle V, Hiorns LR, Catovsky D, Cancer Genet Cytogenet. 1998 Jun; 103(2):110-6.

- ¹⁸ inversions and tandem translocations involving chromosome 14q11 and 14q32 in T-prolymphocytic leukemia and T-cell leukemias in patients with ataxia telangiectasia. Brito-Babapulle V, Catovsky D. *Cancer Genet Cytogenet.* 1991 Aug; 55(1):1-9.
- ¹⁹ Abnormalities at 14q32.1 in T cell malignancies involve two oncogenes. Pekarsky Y, Hallas C, Isobe M, Russo G, Croce CM, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Mar 16; 96(6):2949-51.
- ²⁰ MTCP-1: a novel gene on the human chromosome Xq28 translocated to the T cell receptor alpha/delta locus in mature T cell proliferations. Stern MH, Soulier J, Rosenzweig M, Nakahara K, Canki-Klain N, Aurias A, Sigaux F, Kirsch IR. *Oncogene.* 1993 Sep; 8(9):2475-83.
- ²¹ Transgenic mice for MTCP1 develop T-cell prolymphocytic leukemia. Gritti C, Dastot H, Soulier J, Janin A, Daniel MT, Madani A, Grimber G, Briand P, Sigaux F, Stern MH *Blood.* 1998 Jul 15; 92(2):368-73.
- ²² Deregulated expression of TCL1 causes T cell leukemia in mice. Virgilio L, Lazzeri C, Bichi R, Nibu K, Narducci MG, Russo G, Rothstein JL, Croce CM *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Mar 31; 95(7):3885-9.
- ²³ Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. Keating MJ, Cazin B, Coutré S, Birhira R, Kovacsovics T, Langer W, Leber B, Maughan T, Rai K, Tjønnfjord G, Bekradda M, Itzhaki M, Hérail P, *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1; 20(1):205-13
- ²⁴ Complete remission in T-cell prolymphocytic leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Palomera L, Domingo JM, Agulló JA, Soledad Romero M, *J Clin Oncol.* 1995 May; 13(5):1284-5.
- ²⁵ The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, MacLennan K, Catovsky D, *J Clin Oncol.* 1994 Dec; 12(12):2588-93.
- ²⁶ Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study. Krishnan B, Else M, Tjønnfjord GE, Cazin B, Carney D, Carter J, Ketterer N, Catovsky D, Ethell M, Matutes E, Dearden CE, *Br J Haematol.* 2010 Jun; 149(6):907-10.