



Coexistencia de micosis fungoides y trombocitemia esencial con mutación *JAK2V617F*

Laura Espinosa-Valdespino,^a
Marissa de Jesús Quintal-Ramírez^b

Coexistence of mycosis fungoides and essential thrombocythemia with *JAK2V617F*

Background: The coexistence of myeloproliferative neoplasms (MPNs), specifically essential thrombocythemia and lymphoproliferative neoplasms, are a very rare finding with a frequency < 1%.

Case report: We present the case of a woman with diagnosis of mycosis fungoides early stage IB, of 5 months of evolution, she received systemic treatment based on methotrexate orally for 4 months; after this, she started with important thrombocythemia reaching up to 1 200 000/mm³ platelets and leukocytosis ranging from 10 000 - 13000/mL. A study protocol for chronic myeloproliferative disease was performed, reporting 90% cellular bone biopsy, erythroid myeloid ratio 5:1, 25 megakaryocytes per mm³, some with hyperlobed nuclei, and giant nuclei. Karyotype: 46XX. PCR without expression of BCR/ABL. JAK 2 positive. The diagnosis of essential thrombocythemia was concluded.

Conclusion: There are several hypotheses seeking to elucidate the etiopathogenesis of the coexistence of myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms, some claim that they are precursors of the same multipotential stem cell, while others support that they are the result of a coincidence. More molecular studies are required to elucidate this unknown.

Keywords

Thrombocythemia, Essential
Mycosis Fungoides
Lymphoma, Non-Hodgkin

Palabras clave

Trombocitemia Esencial
Micosis Fungoide
Linfoma no Hodgkin

Recibido: 17/12/2018

Aceptado: 17/02/2020

La coexistencia de neoplasias mieloproliferativas (NMPs), específicamente la trombocitemia esencial y las neoplasias linfoproliferativas, es un hallazgo muy raro, cuya frecuencia suele ser menor a 1%.¹ Existen reportes de casos con los cuales se ha tratado de relacionar las dos patologías, en la mayoría, estos coinciden en NMPs con expresión de *JAK2V617F* y leucemia linfocítica crónica (LLC).² Hasta el año 2011 se reportaron 56 casos, de los cuales, 25 casos fueron coexistencia entre LLC y leucemia mieloide crónica, 18 casos LLC/policitemia vera, 12 casos de LLC/trombocitemia esencial y solo un caso de LLC/mielofibrosis primaria.³

Recientemente se ha publicado una serie griega de nueve casos, en todos los pacientes varía el tipo de NPMs y de neoplasia linfoproliferativa; en seis pacientes se detectó la mutación *JAK2V617F*, un paciente presentó linfocitosis monoclonal de células B, tres pacientes LLC, tres pacientes linfoma no Hodgkin, un paciente mieloma múltiple y otro paciente enfermedad por depósitos de cadenas ligeras y pesadas.⁴ Existen otros reportes de casos esporádicos en donde se documenta la coexistencia de NMPs crónicos y discrasias de células plasmáticas, así como linfoma no Hodgkin.^{5,6}

La trombocitemia esencial (TE) entra en el grupo de NMPs, en Estados Unidos se tienen registros de 2.53/100 000 habitantes,⁷ sin embargo, es mucho menos frecuente en mestizos que en población caucásica,⁸ se caracteriza por trombocitemia mayor a 450 000 mm³ de manera persistente, otras características de la enfermedad incluyen esplenomegalia, trombosis, hemorragia y riesgo de progresión a leucemia o mielofibrosis secundaria.⁹ Recientemente se evaluaron sus criterios diagnósticos en la revisión de la OMS sobre neoplasias mieloides, la cual fue publicada en el 2016.¹⁰

La micosis fungoides es el linfoma cutáneo de células T más frecuente, con una incidencia de 4 casos por 1 millón de habitantes,¹¹ y constituye casi el 1% de todos los linfomas no Hodgkin.¹² El diagnóstico se realiza por criterios clínicos e histopatológicos, la mayoría de los pacientes al diagnóstico en etapas tempranas presentan parches o placas dérmicas que pueden simular un eczema, psoriasis u otra lesión dermatológica benigna; de manera frecuente son lesiones que aparecen en sitios no expuestos al sol, como tronco y caderas, y pueden estar hiperpigmentadas o hipopigmentadas.¹³

Se han observado varias mutaciones que participan en diversas vías de regulación del ciclo celular, apoptosis, modificación en la cromatina, señalizaciones de las vías de linfocitos T, vía NF-κB y vía JAK-STAT.¹⁴

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 251, Departamento de Hematología. Metepec, Estado de México, México

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Anatomopatología. Ciudad de México, México

Comunicación con: Laura Espinosa Valdespino

Teléfono: 33 3167 5928

Correo electrónico: espinosalaura08@gmail.com

Introducción: la coexistencia de neoplasias mieloproliferativas (NMPs), específicamente la trombocitemia esencial y las neoplasias linfoproliferativas, son un hallazgo muy raro, con una frecuencia menor al 1%.

Caso clínico: presentamos el caso de una mujer con diagnóstico de micosis fungoides en etapa temprana IB de 5 meses de evolución, recibió tratamiento sistémico a base de metotrexate vía oral por 4 meses; posteriormente, inicia con trombocitemia importante llegando hasta $1\,200\,000/\text{mm}^3$ plaquetas y leucocitosis oscilando entre $10\,000 - 13\,000/\text{mL}$. Se realizó protocolo de estudio para enfermedad mieloproliferativa crónica, en la biopsia de hueso se encontró celularidad del 90%, relación mieloides eritroide 5:1, megacariocitos

25 por mm^3 , algunos con núcleos hiperlobulados y núcleos gigantes. Del estudio de cariotipo se detectó 46XX y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no detectó expresión de BCR/ABL. JAK 2 positivo. Se concluyó con diagnóstico de trombocitemia esencial.

Conclusión: existen varias hipótesis que buscan dilucidar la etiopatogenia de la coexistencia de neoplasias mieloides y linfoides a la vez; unas sostienen que son precursoras de la misma célula madre multipotencial, mientras que otras comentan ser resultado de una coincidencia. Se requieren de más estudios a nivel molecular para dilucidar esta incógnita.

Caso clínico

Mujer de 65 años de edad, padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde hace cuatro años, en tratamiento con oxígeno e inhaladores, probable secundario a exposición de biomasa. Inicia con una lesión dérmica eritematosa descamativa, no pruriginosa en área pélvica hace cuatro años, la cual ha ido aumentando en cantidad, con predominio en extremidades inferiores y tórax. Desde hace dos meses refiere pérdida de peso de seis kilogramos.

En la exploración física se aprecian lesiones dérmicas eritematosas, algunas descamativas en placa, con predominio en cadera derecha y ambas piernas.

Se realiza biopsia de lesión dérmica que reportó paraqueratosis en parches y dermis con un infiltrado perivascular superficial y en banda de linfocitos atípicos, algunos con aspecto cerebriforme y de citoplasma escaso, claro, poco definido; se observa migración de estos linfocitos a la epidermis (epidermotropismo), con formación de filas indias en el estrato basal en la zona de unión dermoepidérmica y en algunas colecciones intraepidérmicas (microabscesos de Pautrier), en la inmunohistoquímica se observa CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD20-, Ki-67 5% y CD30 negativo. Concluyéndose proceso linfoproliferativo cutáneo de células T, compatible con micosis fungoides (**figura 1**).

Se realizan estudios de etapificación con TAC contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, biopsia de hueso y aspirado de médula ósea, concluyendo una etapa IB.

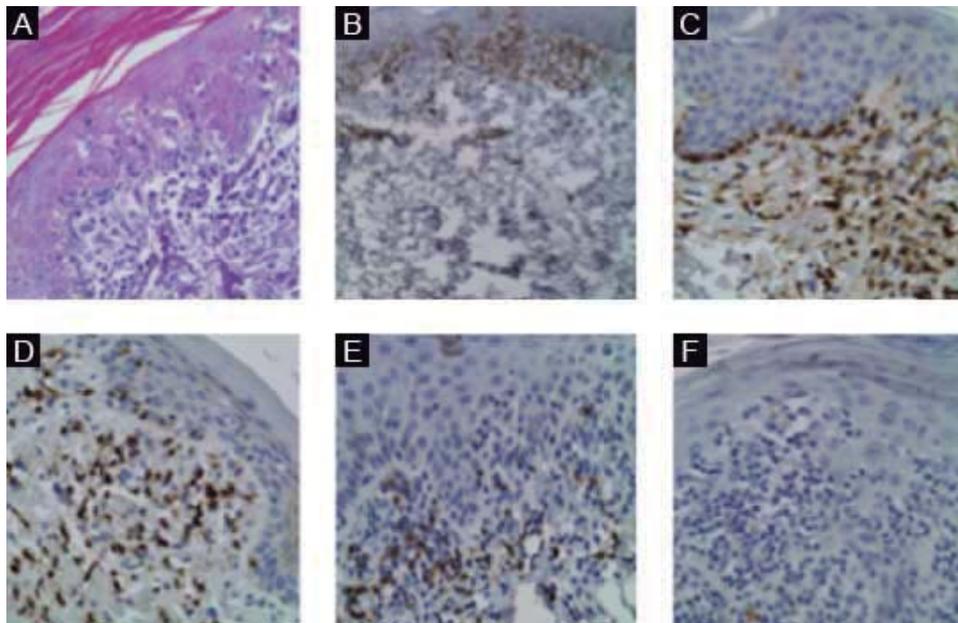


Figura 1 Biopsia de piel. **A)** Tinción de hematoxilina y eosina, x40: infiltrado de linfocitos atípicos dispuestos en forma de banda en la dermis superficial con epidermotropismo. **B)** CD3+, **C)** CD4+ en 80%, **D)** CD5+, **E)** CD8+ en 20%, **F)** CD20-

La paciente recibió tratamiento a base de metotrexate 12.5 mg vía oral, semanal, además de prednisona (1 mg/kg/día) por un mes, con dosis de reducción. Con lo que respondió de manera satisfactoria, con reducción mayor al 90% de las lesiones dérmicas y desaparición de los síntomas sistémicos a los tres meses de haber iniciado el tratamiento.

Después de cinco meses de diagnóstico, inicia con la presencia de trombocitemia, llegando hasta 1 200 000/mm³ de plaquetas y leucocitosis oscilando entre 10 000 - 13 000/mL, por lo que se inicia protocolo para descartar enfermedad mieloproliferativa crónica. En frotis de sangre periférica se observan plaquetas 10 - 11 por campo,

agregados plaquetarios +++, segmentados 78%, linfocitos 16%, (menos del 5% hendidos), eosinófilos 3%, granulocitos jóvenes 1%. El aspirado de médula ósea mostró celularidad +++, heterogénea, megacariocitos 25 - 30 por campo. A la inmersión, normoblastos 15%, linfocitos 12%, granulocitos adultos 54%, granulocitos jóvenes 18%, blastos 1% (figuras 2 y 3). La biopsia de hueso mostró celularidad 90%, relación mieloide eritroide 5:1, megacariocitos 25 por mm cúbico, algunos con núcleos hiperlobulados, y núcleos gigantes (figura 4). Cariotipo: 46XX. PCR sin expresión de BCR/ABL. Además, se realiza estudio de mutación *JAK2V617F* con sondas específicas, resultando positivo (figura 5).

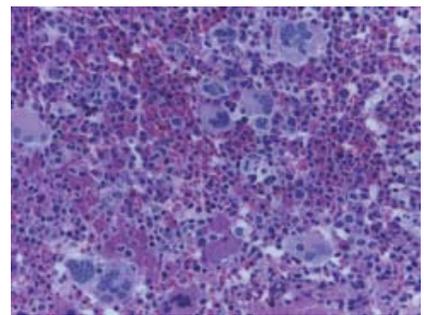
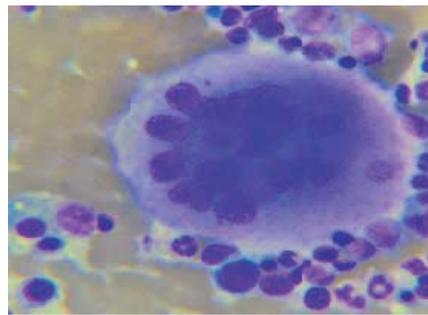
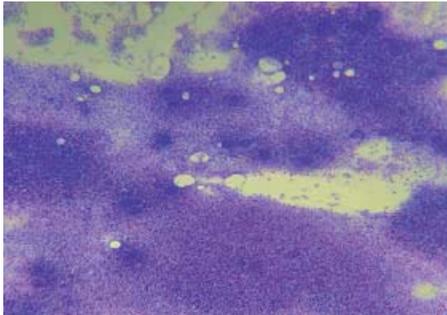


Figura 2 Aspirado de médula ósea con tinción de Wright (10X), celularidad +++, megacariocitos 25 - 30 por campo

Figura 3 Aspirado de médula ósea con tinción de Wright (100X), megacariocito gigante hiperlobulado

Figura 4 Biopsia de médula ósea con tinción hematoxilina eosina, mostrando celularidad 90% con hiperplasia de serie megacariocítica. Megacariocitos grandes hiperlobulados y en algunos lóbulos separados

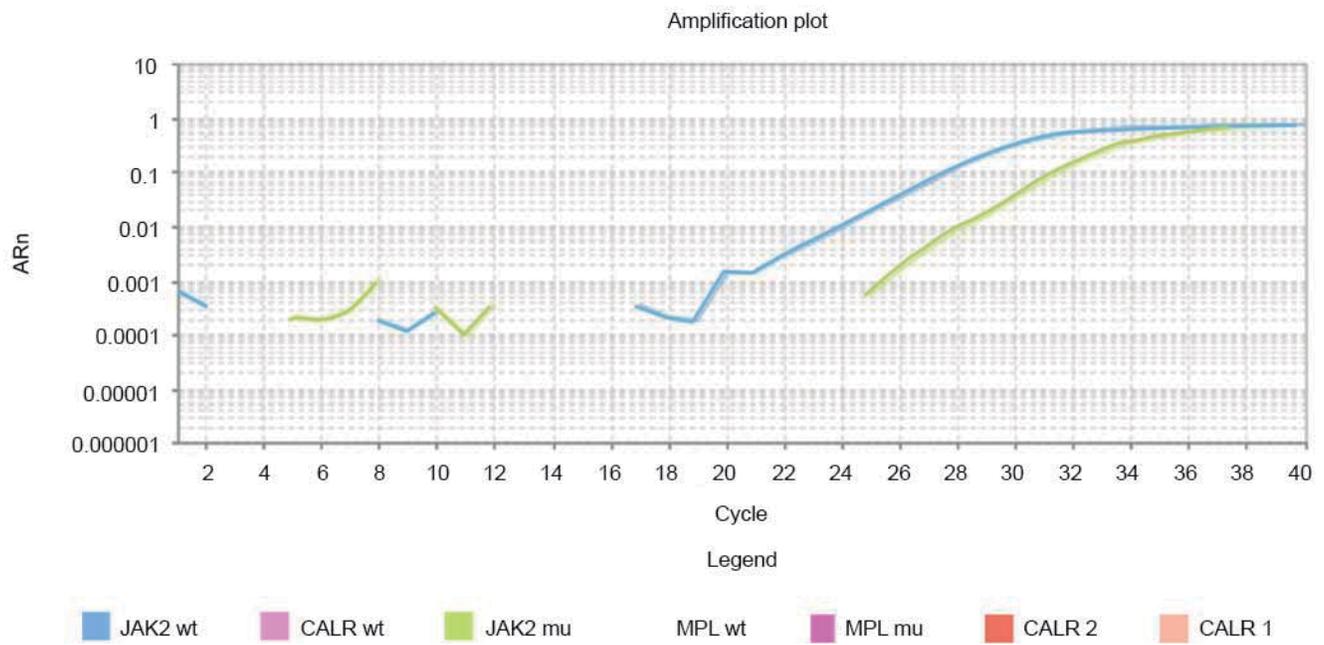


Figura 5 Por medio de sondas específicas TaqMan se observa amplificación del gen JAK2

Discusión

La coexistencia entre NMPs y neoplasias linfoproliferativas no es frecuente, sin embargo cada vez se han publicado más reportes de casos e, incluso, series de casos. Es probable que exista una relación durante el desarrollo biológico de estas, asimismo se ha documentado que existe un riesgo hasta 3 veces mayor de presentar neoplasias linfoides en un paciente con NMPs Ph- con mutación del gen JAK2. Y en el caso específico de LLC el riesgo es 12 veces mayor.¹⁵ En la mayoría de los casos reportados se habla de un desorden linfoproliferativo que sigue al diagnóstico de la NMPs tiempo después, lo que difiere con nuestro reporte de caso en donde la neoplasia linfoproliferativa antecedió la NMP.

Existen varias teorías y, como se ha comentado antes, en ambas neoplasias se puede encontrar la mutación del gen JAK.

La familia de enzimas JAK (tirosin kinasa) incluyen JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK2. La enzima JAK2 es la única capaz de mediar señalización de crecimiento de los tres receptores mieloides: eritropoyetina, receptor de factores estimulantes de granulocitos y trombopoyetina, estas enzimas son esenciales para la señalización de los factores de crecimiento y ejercen su efecto por medio de la fosforilación de los factores de transcripción llamados transductores de señales y activadores de transcripción (STAT) en la vía de JAK-STAT. Esta vía es uno de los principales mecanismos por el cual los factores de crecimiento y los receptores de citosinas transducen señales intracelulares, este mecanismo regula proliferación, diferenciación, migración, apoptosis y supervivencia celular.¹⁶

La mutación *JAK2V617F* es resultado de la sustitución de dos aminoácidos: valina por fenilalanina en el codón 617 del gen JAK2, que se encuentra en el cromosoma 9, esto confiere una activación constitutiva de la actividad JAK cinasa, resultando en una proliferación celular descontrolada.¹⁷

La mutación *JAK2V617F* surge en un progenitor hematopoyético multipotente, está presente en todos los linajes mieloides y también puede detectarse en células linfoides, principalmente células B, NK y más raramente en células T.¹⁸ Mientras que en pacientes con micosis fungoides/síndrome de Sézary también se ha documentado la ganancia de función en la vía JAK-STAT, presentándose con más frecuencia en etapa de tumor y solo de manera esporádica en etapas de placa o parche; sin embargo, hacen falta más estudios para corroborar la asociación entre la desregulación de STAT y la presencia de micosis fungoides.^{19,20}

Existen dos hipótesis para la existencia de esta rara entidad, la primera es que estas dos neoplasias se hayan originado de un progenitor común, y esto es sustentado por

la presencia de mutación *JAK2V617F* en ambas células mieloides y linfoides.

Otra hipótesis es que son dos enfermedades independientes, provenientes de distinto progenitor y con distintas rutas etiopatogénicas. Para sostener esta hipótesis, el criterio debería ser la ausencia de mutación *JAK2V617F* en linaje linfoide.²

Existe literatura en donde se inclinan hacia un progenitor común con una mutación en la célula madre multipotencial con adición de eventos moleculares subsecuentes, precursores de una proliferación mieloides y linfoide, permitiendo el surgimiento de dos neoplasias hematológicas de un origen idéntico, pero de distinto linaje.²¹

En cuanto al tratamiento en pacientes con trombocitemia esencial, sabemos que este depende de los factores de riesgo trombóticos que tenga el paciente, se ha utilizado el modelo IPSET-thrombosis (por sus siglas en inglés, *International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*) que incorpora: edad mayor a 60 años, eventos de trombosis previos y presencia o ausencia de mutación *JAK2V617F*,²² solo los pacientes con alto riesgo van a requerir terapia de primera línea con hidroxiurea, interferón 2-alfa o anagrelide.²³ Mientras que en los pacientes con micosis fungoides tenemos más opciones terapéuticas, las cuales comprenden desde tratamientos tópicos en etapas clínicas tempranas hasta tratamientos sistémicos como metotrexate, vorinostat, interferón, brentuximab, combinación de quimioterapias como EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona), etcétera; sin existir un tratamiento de elección entre estas terapias, ya que la terapia óptima para cada paciente se debe individualizar.²⁴

No hay evidencia de que una terapia beneficie a estas dos patologías en conjunto

Conclusión

Se describen dos neoplasias hematológicas de linaje mieloides y linfoide en una misma paciente, existen hipótesis en donde se cree que estas neoplasias hematológicas pueden surgir de una misma célula progenitora multipotencial, mientras que otras sustentan que es una coincidencia. Se requiere de más estudios a nivel molecular para dilucidar esta incógnita.

Tal vez, en un futuro, el registro de más casos nos pueda dar la pauta para un mejor tratamiento.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Hauck G, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K. Simultaneous and sequential concurrent myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms. *Acta Haematol.* 2013;129(3):187-96.
2. Mousinho F, Santos PSE, Azevedo AP, Pereira JM, Lemos R, Matos S, et al. Concomitant myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms, distinct progenitors: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2018;9(3):347-9.
3. Laurenti L, Tarnani M, Nichele I, Ciolli S, Cortezzi A, Forconi F, et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am J Hematol.* 2011;86(12):1007-12.
4. Bouchla A, Thomopoulos T, Papageorgiou S, Tsigotis P, Bazani E, Gkirkas K, et al. Coexistence of Myeloid and Lymphoid Neoplasms: A Single-Center Experience. *Adv Hematol.* 2019;2019:1486476.
5. Malhotra J, Kremyanskaya M, Schorr E, Hoffman R, Mascarenhas J. Coexistence of myeloproliferative neoplasm and plasma-cell dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(1):31-6.
6. Hernández-Boluda JC, Cervantes F, Alvarez A, López-Guillermo A, Montserrat E. Non-Hodgkin's lymphoma following untreated essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma.* 2000;36(3-4):421-3.
7. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol.* 1999;61(1):10-5.
8. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Delgado GJ. An addition to geographic hematology: chronic myeloproliferative diseases are infrequent in Mexican Mestizos. *Int J Hematol.* 2002;75(5):499-502.
9. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019;94(1):133-43.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
11. Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12(5):291-6.
12. González-Ramírez RA, Ocampo-Candiani J, Méndez-Olvera N, Gómez-Flores M. Micosis fungoides: biología y terapéutica. *Derma Cosmética y Quirúrgica.* 2006;4(4):278-287.
13. Foss FM, Girardi M. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(2):297-315.
14. Berg S, Villasenor-Park J, Haun P, Kim EJ. Multidisciplinary Management of Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(3):234-43.
15. Vannucchi AM, Masala G, Antonioli E, Chiara-Susini M, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2068-73.
16. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;98:375-89.
17. Shammo JM, Stein BL. Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):552-560.
18. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129(6):667-79.
19. Bastidas-Torres AN, Cats D, Mei H, Szuhai K, Willemze R, Vermeer MH, et al. Genomic analysis reveals recurrent deletion of JAK-STAT signaling inhibitors HNRNPk and SOCS1 in mycosis fungoides. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018;57(12):653-64.
20. Sommer VH, Clemmensen OJ, Nielsen O, Wasik M, Lovato P, Brender C, et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia.* 2004;18(7):1288-95.
21. Tabaczewski P, Nadesan S, Lim SH. Zap-70 positive chronic lymphocytic leukemia co-existing with Jak 2 V671F positive essential thrombocythemia: a common defective stem cell? *Leuk Res.* 2009;33(6):854-5.
22. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou-Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol.* 2016;91(4):390-4.
23. Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2135-44.
24. Foss FM, Girardi M. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(2):297-315.

Cómo citar este artículo: Espinosa-Valdespino L, Quintal-Ramírez MJ. Coexistencia de micosis fungoides y trombocitemia esencial con mutación JAK2V617F. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(5):329-33.