

Linfoma NK-T extraganglionar tipo nasal: a propósito de un caso en un adolescente

Lymphoma T/NK extranodal, nasal type: a case report in adolescent

José Ballinas-Aquino,¹ Roberto Arenas,² María Elisa Vega-Memije³ y Sonia Toussaint-Caire³

¹ Epidemiólogo, Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

² Dermatólogo, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

³ Dermatopatóloga, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

RESUMEN

El linfoma NK-T tipo nasal es un linfoma predominantemente extranodal, asociado al virus Epstein-Barr, tiene localización nasal (abarca lesiones del tracto aerodigestivo superior), se caracteriza por daño vascular con patrones angiocéntrico y angiodesctructivo, presencia de linfocitos de tamaños variables, mezclados con eosinófilos, plasmocitos o histiocitos y en tamaño grande puede semejar un proceso inflamatorio con extensión al tejido subcutáneo, con necrosis, así como ulceraciones. Afecta principalmente a adultos de 50 a 60 años de edad, con preferencia al sexo masculino (2:1). Existen pocos casos en adolescentes.

Se presenta el caso de un paciente hombre, de 15 años de edad, con dermatosis localizada en la región de ala nasal, mejilla y porción superior del labio del lado derecho, constituida por ulceración, de 5 cm de diámetro con profundidad de 1.5 cm, en el centro material seropurulento, con áreas necróticas, borde eritematoso y costras serohemáticas. Los estudios por inmunohistoquímica confirmaron el diagnóstico de linfoma NK-T, extraganglionar tipo nasal. El Servicio de Oncología inició el tratamiento con quimioterapia y radioterapia. La sobrevida después del diagnóstico fue de 15 meses.

PALABRAS CLAVE: linfoma NK-T extranodal tipo nasal; virus de Epstein-Barr.

ABSTRACT

Lymphoma T/NK nasal type is predominantly an extranodal lymphoma, associated with Epstein-Barr virus. Usually involving the nose and the upper respiratory and digestive tract. It is characterized by vascular damage with angiocentric and angiodesctructive patterns, with lymphocytes of different sizes, mixed with eosinophils, plasma cells and histiocytes. It may appear an inflammatory infiltrate extending to the subcutaneous tissue, leading to necrosis and large nasal ulcerations. It mainly affects adults aged 50 to 60 years, preferably males (2: 1). Worldwide there are few reported cases in adolescents.

A 15 year-old male, with a six months history of a facial ulceration affecting right nasal wing, cheek and upper portion of the lip. The ulceration was a 5 cm in diameter with a depth of 1.5 cm, covered by seropurulent exudate and necrotic areas with erythematous border and crusts. Immunohistochemistry confirmed t/nk lymphoma, extranodal nasal type. He received chemotherapy and radiation therapy and patient survival after diagnosis was 15 months.

KEYWORDS: lymphoma T/NK nasal type extranodal, Epstein-Barr virus.

Antecedentes

El linfoma nasal de células NK-T (LNT/NK) fue descrito por McBride en 1897, en un paciente que presentó destrucción rápida y progresiva de nariz y línea media de la cara, y al cual denominó síndrome de granuloma letal de la línea media (SGLM). Hasta 1994 no se había llegado

a la identificación precisa de la lesión ni a su clasificación como entidad independiente dentro del grupo de los linfomas no Hodgkin (LNH) con la denominación de LNT/NK. La sinonimia anterior a 1994 fue: granuloma letal de la línea media, granuloma de Stewart, ulceración granulomatosa, rinitis gangrenosa progresiva, lesión angiocén-

CORRESPONDENCIA

José Ballinas-Aquino ■ ballinas.aquino@hotmail.com

Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH), Blvd. SS Juan Pablo II y Blvd. Antonio Pariente Algarín s/n, CP 29070, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

trica inmunoproliferativa, granuloma maligno centrofacial, granuloma gangrenosus, reticulosis maligna de la línea media, reticulosis polimorfa, sarco lupo pernio, pseudolinfoma, linfoma sinusal, linfoma angiocéntrico; siendo clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como linfoma extranodal de células NK-T, tipo nasal.^{1,6,9}

La clasificación actual de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides por parte de la OMS en su cuarta edición (Lyon, Francia 2008), menciona las diferentes categorías de las neoplasias linfoides: 1) neoplasias de precursores linfoides, 2) neoplasias de células B maduras y 3) neoplasias de células maduras T y NK.⁸ El linfoma extraganglionar de células NK-T la OMS lo define como un linfoma predominantemente extraganglionar.⁶

En el mundo occidental, el linfoma extraganglionar de células NK-T representa entre 5 y 18% de todos los casos de LNH y 0.2% de las neoplasias. Tiene una fuerte asociación con el virus Epstein-Barr (VEB).^{2,6,7} Su respuesta al tratamiento es baja y en general el pronóstico es malo.⁵ Se reporta una mayor incidencia en población hispana y asiática, y en adultos entre 50 y 60 años de edad, con ligera preferencia por el sexo masculino (2:1).^{4,9}

Puede presentarse de dos formas topográficas: nasal, que abarca lesiones del tracto aerodigestivo superior, las cuales en series publicadas es de 60%, llegando hasta 90%;² y extranasal, localizado en áreas como piel, pulmón, tracto gastrointestinal o testículo.^{4,6} Con frecuencia el síntoma de presentación es la obstrucción nasal, sinusitis, lo que provoca obstrucción nasal, úlcera y epistaxis.^{4,5} La asociación al VEB podría tener que ver con la producción de esta lesiones angiodestructivas. Las lesiones producen ulceración en la mucosa, con formación de tejido necrótico que afecta al septum nasal, y se puede extender a estructuras adyacentes.⁵

Siempre que sea posible, se deberá obtener una muestra de tejido para identificación del VEB por medio de la técnica de FISH (EBER). La biopsia excisional para estudio se debe realizar en tejido ganglionar o extraganglionar, y es necesario que lo revise un patólogo experto.⁸

Histológicamente, la enfermedad se caracteriza por invasión local y necrosis, con invariable del virus de Epstein Barr (VEB) de las células neoplásicas.² Debido a que el VEB tiene un papel oncogénico por su capacidad de transición activa en las células neoplásicas infectadas, la proteína latente de membrana (LMP) determina linfomagenésis, ya que es el principal blanco de linfocitos de células T citotóxica.^{3,10}

El linfoma de células NK-T tipo nasal se caracteriza por infiltrado de células linfoides atípicas, cuyo tamaño varía

desde células pequeñas hasta células grandes de aspecto blástico y pleomórfico, con frecuencia presentan angiocentricidad, angioinvasión y necrosis coagulativa.

La mayoría de los casos derivan de las células NK con expresión CD56 y CD3 citoplasmática, pero con ausencia de superficie CD3 expresión y receptor de células T (TCR) gen reorganizador. Los marcadores característicos de este linfoma son CD2, CD3, BFI, CD56, CD57, TIA1, granzima A y perforina.^{5,12}

Hasta ahora no existe un estándar de oro para el tratamiento de este tipo de linfomas. En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en México, a los pacientes con enfermedad localizada se les administra radioterapia. A menudo la quimioterapia se administra por el alto riesgo de recaída, y se utiliza el esquema CHOP.⁸

La OMS considera como mal pronóstico: enfermedad avanzada (EC III y IV), IPI desfavorable, invasión en piel o hueso y presencia de VEB en MO,⁵ así como una alta proporción de las células proliferantes (Ki-67 >50%) o células transformadas (>40%). La supervivencia media es de 12 a 18 meses aproximadamente, y en algunas series retrospectivas en Estados Unidos se encontraron tasas de supervivencia de cinco años en menos de 30 por ciento.^{2,3,5,11}

Caso clínico

Paciente hombre de 15 años de edad, originario del municipio de Huixtán, en la región de los Altos del estado de Chiapas. Refiere que fue diagnosticado con asma a los ocho años de edad, y que padece obstrucción nasal crónica y epistaxis recurrentes. El 17 de enero de 2011 ingresó al hospital porque seis meses atrás inició con edema e inflamación hemilateral derecha de la nariz, asociada con fiebre no cuantificada y dolor local. Refirió que al principio presentó una lesión como "barrito", la cual exprimió y de ella drenó material "verdoso", por lo que acudió con el facultativo, quien le dio medicación no especificada. Lejos de presentar mejoría, aumentó la zona de inflamación, por lo que el 25 de octubre de 2010 fue enviado a un hospital de segundo nivel. Recibió tratamiento con cefotaxima-metronidazol-metamizol-ketorolaco; tampoco presentó mejoría, por lo que en la fecha referida de enero de 2011 se le envió a un hospital de tercer nivel.

Se encontraba consciente, orientado, con dermatosis que afectaba a la cara en la región del ala nasal derecha, la mejilla derecha y una porción superior del labio derecho, constituida por ulceración de 5 cm de diámetro con una profundidad de 1.5 cm aproximadamente, la cual tiene en el centro material seropurulento amarillo-verdoso fétido y con áreas necróticas con borde eritematoso y costra se-rohemática, paladar superior integro (figura 1).



Figura 1. Lesión en la región media lateral derecha de la cara.

Los ganglios submandibulares menores de 5 mm, el proceso inflamatorio se extiende hasta la región submandibular derecha. Se observa cicatriz de BCG en el brazo izquierdo. Los campos pulmonares ventilados, precordio normal, abdomen sin visceromegalias, extremidades íntegras sin alteraciones. Se observan verrugas vulgares en la mano y el abdomen. TA 90/60 mmHg, FC: 80'x, FR 22'x, afebril. Laboratoriales: Glu 114 mg/dL, Cret 1.0, Na 135, K 3.5, Hb 10.8, Leucos 8 800, Linf 10.5, Seg 87, Mon 2, Plaq 260 000. Cultivo de úlcera en cara (*Enterococcus faecalis*). Se inicia tratamiento con tx ceftazidima, clindamicina y vancomicina. TAC.

Se realizan: a) estudios micológicos, directo negativo, y cultivo sin crecimiento a las 72 hrs., b) tinción de ZN de biopsia observándose un bacilo, 3) PPD no reactiva a las 72 horas

TAC simple y contrastada (17 de enero de 2011)

Se trata de una lesión sólida ulcerada, con zonas necróticas ubicadas en el lado derecho de la cara, que afectan tejido celular subcutáneo y músculos desde la región infraorbitaria hasta el maxilar inferior, así como el ala derecha de la nariz, por donde se introduce a la fosa nasal y vestíbulo del lado derecho, condicionando desplazamiento y adelgazamiento del septum nasal, el cual presenta un borde contactante a la derecha. Tras la administración de contraste se identifica abundante irrigación a través de ambas arterias faciales y pansinusitis (figura 2).

Dermatopatología (19 de enero de 2011)

Se observa un fragmento de piel que en el extremo derecho está ulcerada y cubierta por detritos celulares y fibrina. Debajo de la zona ulcerada hay necrosis extensa de tejido en dermis reticular superficial y profunda. Se identifica un denso infiltrado perivascular y difuso, superficial y profundo compuesto por linfocitos (figura 3).

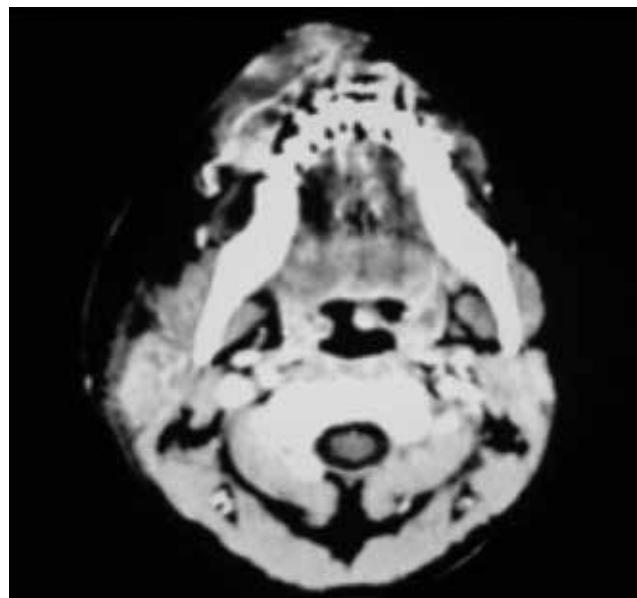


Figura 2. TAC contrastada, con abundante irrigación a través de ambas arterias faciales.

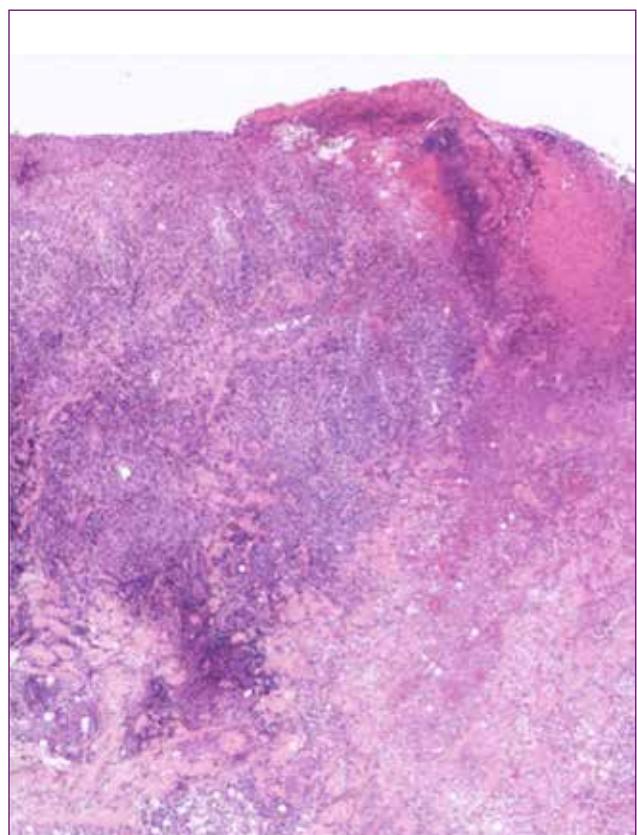


Figura 3. Fragmento de piel con extremo derecho ulcerado y cubierto por detritos celulares y fibrina.

En el acercamiento se observa que los linfocitos rodean vasos sanguíneos y anexos cutáneos.

En la microfotografía se muestra que los linfocitos atípicos infiltran las paredes vasculares dañándolos severamente (figura 5). También se observa la morfología de los linfocitos neoplásicos, los cuales son grandes, hiperchromáticos de contornos irregulares con presencia de mitosis (figura 6).

Este linfoma tiene características de ser angiocéntrico y angiodesctructor, pues se observan los linfocitos atípicos dentro de la pared vascular, provocando daño y eventualmente necrosis vascular. El daño vascular es el que provoca isquemia y la necrosis tisular extensa en la dermis media y profunda (figuras 4-6).

Inmunohistoquímica (23 de febrero de 2011)

Se observa que los linfocitos neoplásicos expresan en forma intensa difusa CD3, lo cual los identifica como linfocitos T. También expresan CD56, el cual se observa en células NK. El índice de proliferación celular medido con Ki-67 es de más de 40% de las células, lo cual es alto y sugiere malignidad, ya que en general los infiltrados linfoides reactivos tienen proliferación celular de menos de 15%. El marcador LMP-1 es positivo, lo que indica la pre-

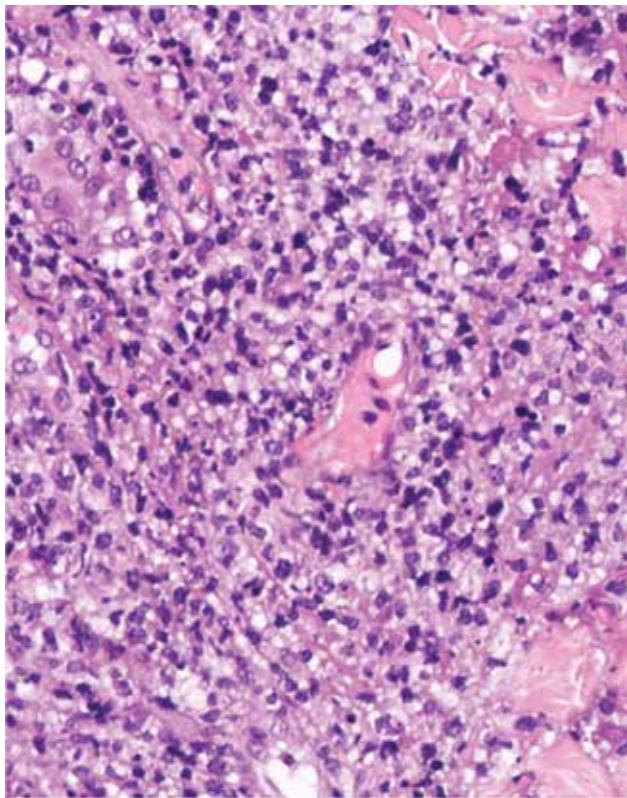


Figura 4. Vasos sanguíneos y anexos cutáneos rodeados por linfocitos.

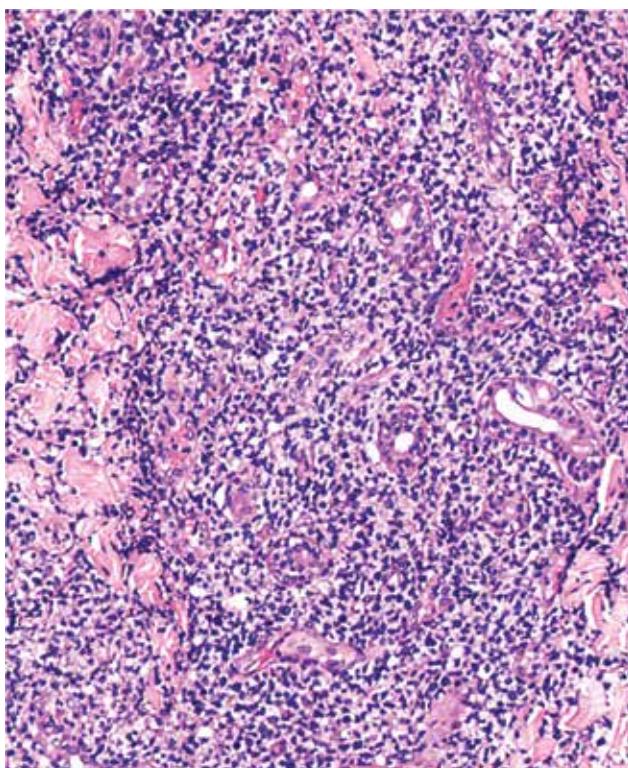


Figura 5. Daño severo en paredes vasculares por linfocitos atípicos.

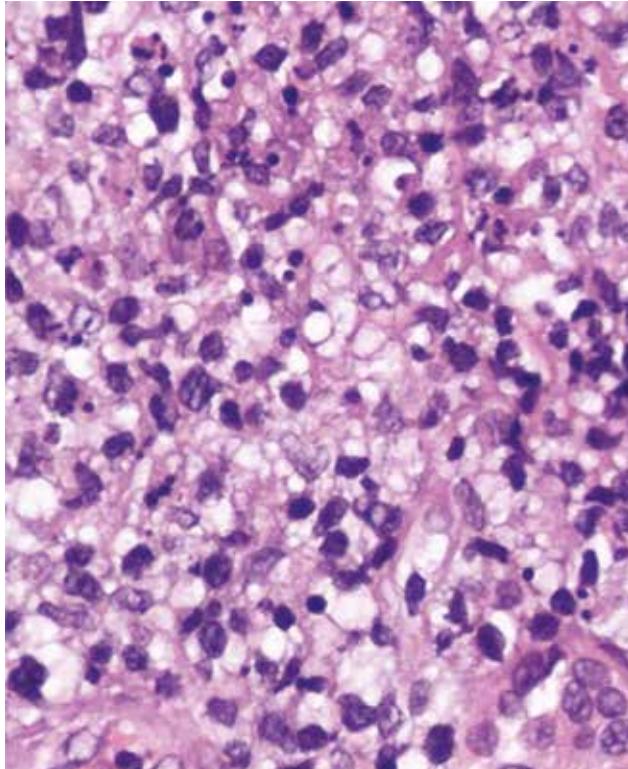


Figura 6. Linfocitos neoplásicos grandes, hiperchromáticos y contornos irregulares con mitosis.

sencia de proteínas del virus de Epstein Barr, el cual está asociado en la patogénesis de este linfoma (figura 7).

Por lo anterior se llega al diagnóstico de un linfoma NK-T extraganglionar, tipo nasal en estadio II. Se envía al paciente al Servicio de Oncología para tratamiento quimioterapéutico, en el cual se utilizan tres líneas de quimioterapia, sin embargo, la respuesta no es la adecuada: presenta pancitopenia severa y se suspende el tratamiento oncológico. El 18 de abril de 2012 se envía a medicina paliativa y se suspende la radioterapia. Para mayor beneficio del paciente, se le envía a su casa y fallece un mes después.

Discusión

El linfoma NK-T tipo nasal es predominantemente extranodal, se caracteriza por daño vascular con patrones angiocéntrico y angiodestructivo, con presencia de linfocitos de tamaños variables que se encuentran mezclados con eosinófilos, plasmocitos o histiocitos, por lo que puede aparentar un proceso inflamatorio con extensión al te-

jido subcutáneo que lleva a necrosis, así como ulceraciones nasales grandes, lo que condujo a la vieja expresión de “granuloma letal de la línea media” fenotipo citotóxico y asociado con VEB.¹⁶

Es más frecuente en personas asiáticas y en grupos indígenas de México y de las regiones de Centro y Sudamérica. Generalmente se presenta en adultos (entre 50 y 60 años), con predominio en hombres (2:1). Se tiene como factor importante en la etiopatogenia al VEB.⁸

Esta patología tiene un componente inmunofenotípico característico por positividad para CD2, CD3, CD56 citoplasmático, y negativo al CD3 de superficie.¹³⁻¹⁵

Lo raro de este caso es que está fuera de la presentación de acuerdo con la edad, pues es una enfermedad que se presenta en pacientes adultos y no en adolescentes, aunque se han reportado dos casos en jóvenes, pero las características de las lesiones fueron papuloinfiltrativas y noduloinfiltrativas, y la localización difiere, pues en estos casos el daño fue en el labio.¹⁷

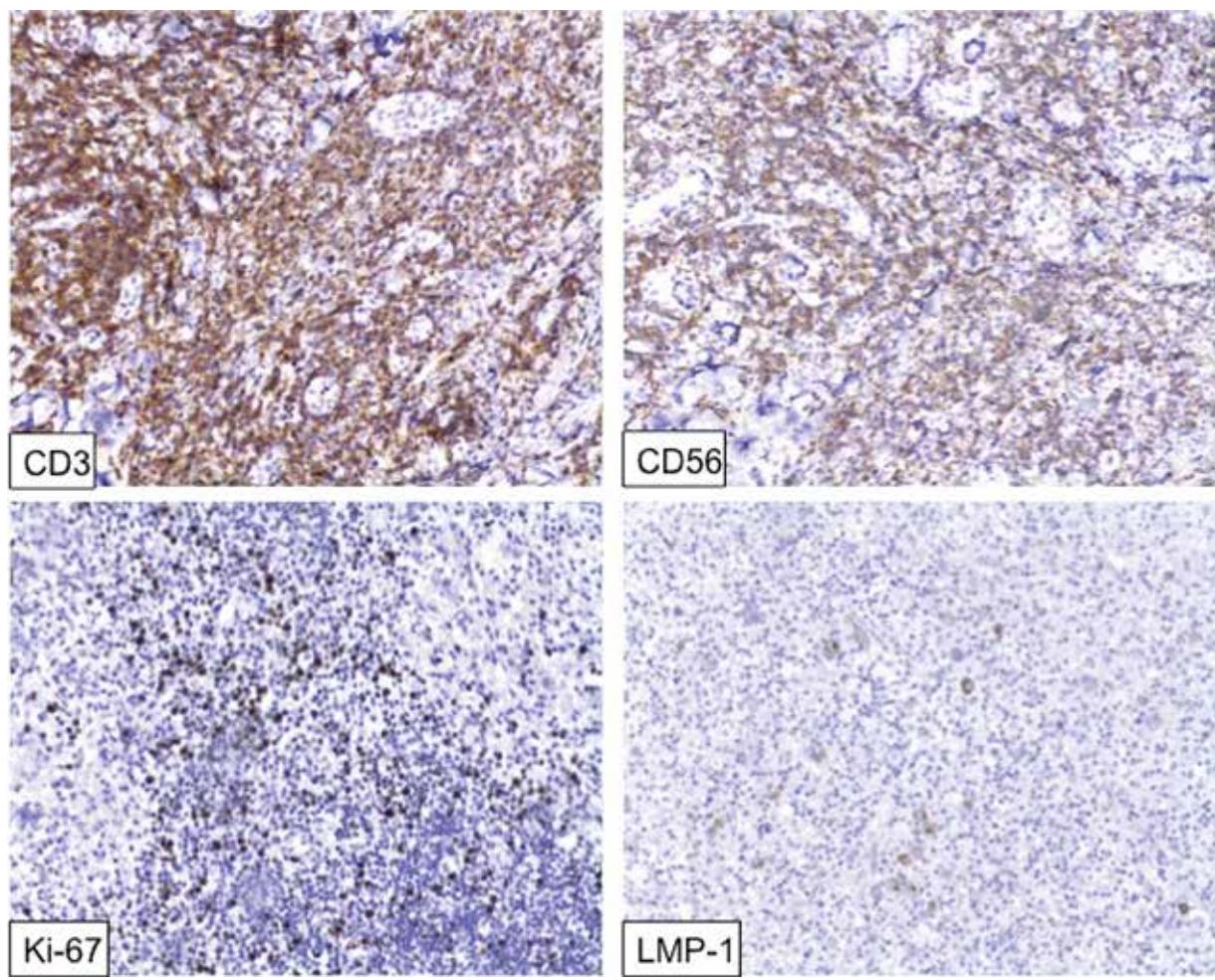


Figura 7. Inmunohistoquímica con expresión para CD3, CD56, Ki-67 y LMP-1.

En el caso de nuestro paciente, la lesión que presentó fue una ulceración de 5 cm de diámetro con una profundidad de 1.5 cm aproximadamente, la cual tenía en el centro material seropurulento amarillo-verdoso fétido, con áreas necróticas con borde eritematoso y costra serohemática, asociada con fiebre, proceso inflamatorio local y dolor, por lo que se realizaron biopsias y en la dermatopatología se determinó lo siguiente:

1. Debajo de la zona ulcerada había necrosis extensa de tejido en dermis reticular superficial y profunda.
2. Infiltrado perivascular y difuso con daño severo que eventualmente provocó necrosis en las paredes vasculares (angiocéntrico y angiodestructor), superficial y profundo compuesto por linfocitos atípicos, así como linfocitos neoplásicos: grandes, hiperchromáticos de contornos irregulares con presencia de mitosis, así como isquemia y necrosis tisular extensa en la dermis media y profunda.

Lo anterior fue un diagnóstico de neoplasia maligna mal diferenciada, por lo que se realizó inmunohistoquímica con los siguientes resultados.

1. CD3: positiva en células T neoplásicas.
2. CD20: positiva en células B reactivas.
3. CD56: positivo difuso multifocal en células neoplásicas.
4. Ki-67: positivo 40%.
5. LMP-1: positivo multifocal débil citoplasmico en células neoplásicas.

Por la inmunomarcación, las células neoplásicas expresan CD3 y CD56, y de forma débil y multifocal citoplasmática a la proteína latente de membrana del VEB. Por otra parte, el índice de proliferación medido con Ki-67 es alto, lo que confirma la enfermedad.

Se confirma lo que refieren los estudios mundiales sobre este tipo de linfomas no Hodgkin acerca del mal pronóstico para la vida: en nuestro paciente la sobrevida después del diagnóstico fue de 15 meses, a pesar del tratamiento.

Agradecimientos: a los servicios de patología clínica y oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aozasa, K. y Zaki, M, "Epidemiology and pathogenesis of nasal NK/T-cell lymphoma: a mini-review", 2011, 11, <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2011/218136/abs/>.
2. Wing-yan, A, Dennis, W, Tanin, I, Shigeo, N, Won-Seog, K, Ivy, S, Julie, V, James, A, Raymond, L, "Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project", *Blood Journal*, 2009, 17: 3931-3937.
3. Fernández-Flores, A, "Epstein-Barr virus in cutaneous pathology", *Am J Dermatopathol*, 2013, 8: 763-783.
4. Li, S, Feng, X, Li, T, Zhuang, S, Zuo, Z, Lin, P, Konoplev, S, Bueso-Ramos, C, Vega, F, Medeiros, J. y Yin, C, "Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type", *Am J Surg Pathol*, 2013, 1: 14-23.
5. "Linfoma nasal angiocéntrico natural killer. Una entidad clinicopatológica distinta", 2004, 5, <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4954505>.
6. Moreno, M, Pierzchalski, J, Ivanov, M, Verea, M. y Torchiani, F, "Linfoma extraganglionar de células T/NK: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura", *Arch Argent Dermatol*, 2014, 64: 57-60.
7. Lara, A, Morales, M, García, M. y Ball de Picón, E, "Linfoma cutáneo de células T/NK extraganglionar tipo nasal. Reporte de un caso y revisión de la literatura", *Dermatol Venez*, 2010, 1: 39-43.
8. "Linfoma no Hodgkin oncoguía", 2011, 3, <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1327326441.pdf>.
9. Torre, A, Llorente, S, De Vicente, J, Junquera, L y López-Arranz, J, "Linfoma nasal de células T/NK", *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*, 2005, 2: 100-108.
10. "Diagnóstico serológico de la infección por el virus Epstein-Barr", 1999, <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serología/ebrev.pdf>.
11. Vilcahuamán, V, Moisés, C, Sánchez, G. y Carbajal, D, "Linfoma T/NK fenotípico T citotóxico", *Folia Dermatol Peru*, 2009, 3: 141-147.
12. Romero, M, Lazos, M, Cruz, H, Vázquez, P, Cruz, A, Velásquez, G, Rivas, S. y Feller, A, "Linfomas no Hodgkin de nariz, paladar y orofaringe en pacientes del Hospital General de México", *Rev Med Hosp Gen Mex*, 2008, 3: 119-125.
13. Jang, K, Choi, H, Sung, K, Moon, K, Hoh, J, Kwon, Y. et al, "Primary CD56+ nasal-type T/natural killer-cell subcutaneous panniculitic lymphoma: presentation as haemophagocytic syndrome", *Br J Dermatol*, 2001, 141: 706-709.
14. Ansai, S, Maeda, K, Yamakawa, S, Matsuda, M, Saitoh, S, Suwa, S. et al, "CD56-positive (nasal-type T/NK cell) lymphoma arising on the skin. Report of two cases and review of the literature", *J Cutan Pathol*, 1997, 24: 468-476.
15. Miyamoto, T, Yoshino, T, Takehisa, T, Hagari, Y. y Mihara, M, "Cutaneous presentations of nasal/nasal type T/NK cell lymphoma: clinicopathological findings of four cases", *Br J Dermatol*, 1998, 139: 481-487.
16. Savoia, P, Fierro, M, Novelli, M, Quaglino, P, Verrone, A, Geuna, M. et al, "CD56-positivo linfoma cutáneo: una entidad mal reconocida en el espectro de la enfermedad cutánea primaria", *Br J Dermatol*, 1997, 137: 966-971.
17. Rodríguez-Pinilla, S, Barrionuevo, C, García, J, Martínez, M, Pajares, R, Montes-Moreno, S. et al, "EBV-associated cutaneous T/NK-cell lymphoma. Review of a series of 14 cases from Peru in children and young adults", *Am J Surg Pathol*, 2010, 12: 1773-1782.