

Linfoma extranodal T/NK tipo nasal variante extranasal. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Nasal Type NK/T Cell Lymphoma Extranasal Variant. A Case Report and review

Fernando López Vázquez,¹ Caren Aquino Farrera,² Laura Sibaja Nieto,³ Miguel Ángel Aquino Juan,³
Sonia Toussaint Caire⁴ y Roberto Arenas Guzmán⁴

¹ Residente de tercer año, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

² Dermatólogo, Centro Dermatológico del Sureste Dr. Fernando Latapí.

³ Hematólogo, Centro Médico Chiapas Nos Une Dr. Jesús Gilberto Gómez Maza.

⁴ Adscrito, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

RESUMEN

El linfoma T/NK extranasal es poco frecuente, la presentación clínica es variable. Cuando afecta la piel aparece como placas induradas, neoformaciones nodulares o subcutáneas. El diagnóstico y manejo oportuno son vitales porque se trata de una patología agresiva. Se describe el caso de un hombre de 69 años con dermatosis localizada en el abdomen, constituida por tres neoformaciones cupuliformes, con centro ulcerado y necrosado e infiltración peritumoral. El diagnóstico de linfoma T/NK se realizó por histología e inmunomarcación. Se administraron ocho ciclos de quimioterapia con respuesta clínica completa pero recidiva con progresión a los cuatro meses, causándole la muerte.

PALABRAS CLAVE: linfoma T/NK, linfoma cutáneo, linfoma T/NK extranasal, linfoma nasal, virus del Epstein-Barr, epidemiología.

ABSTRACT

NK/T cell lymphoma is a rare tumor, with a varied clinical presentation. When skin is involved, clinical manifestations include: indurated plaques, tumors, subcutaneous nodules, and others. Opportune diagnosis and management are mandatory since it is an aggressive condition. We report a 69 year-old man with three dome shape ulcerated tumors, with necrotic center, and peritumoral infiltration. Diagnosis of NK/T lymphoma was performed by immuno-histochemical phenotyping methods and histopathology. After eight cycles of chemotherapy complete healing of cutaneous lesions was observed, with recurrence and fatal outcome after four months free of disease.

KEYWORDS: NK/T lymphoma, cutaneous lymphoma, extranasal NK/T lymphoma, nasal lymphoma, Epstein-Barr virus, epidemiology.

Introducción

Los linfomas cutáneos albergan una gran variedad de presentaciones clínicas que se caracterizan por proliferación de células linfoides neoplásicas en la piel.^{1,2}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la clasificación de linfomas cutáneos, el linfoma de células T/NK se divide en dos categorías: el extranodal T/NK, tipo nasal (LENKTN), y leucemia agresiva de células NK.³ El tipo nasal es un tumor agresivo de células NK y presenta dos variantes, que dependen del sitio de origen, éste puede ser nasal o extranasal (LENKEN).^{3,4} Los de tipo nasal se presentan principalmente en vías aéreas superiores, siendo la región centrofacial la más característica.⁵ El de tipo extranasal incluye la piel, el sistema gastrointestinal, el bazo, los testículos, las glándulas salivales, los pulmones y la médula ósea.^{2,4} Se desconoce su etiología, sin embargo, existe evidencia de asociación causal del vi-

rus Epstein Barr (VEB) con el linfoma T/NK tipo nasal.^{6,7} La mayoría de los casos de linfoma T/NK nasal reportados en América son de países latinoamericanos, como México, Perú y Brasil.⁸⁻¹⁰ Se han informado pocos casos de linfoma cutáneo NK extranodal, extranasal, la mayor parte han sido reportados en Asia.

Aquí se presenta el caso de un paciente con una forma localizada de linfoma cutáneo primario T/NK extranasal con remisión completa a esquema de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP), el cual tuvo recurrencia local con progresión de la enfermedad y muerte.

Reporte de caso

Presentamos el caso de un paciente hombre de 69 años de edad, con una dermatosis localizada en el cuadrante superior derecho del abdomen, constituida por tres neo-

CORRESPONDENCIA

Fernando López Vázquez ■ fernando_lv@icloud.com ■ Teléfono: (961) 2848799

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Av. Insurgentes Sur 4411, Edif. 13, depto. 202, C.P. 14430, Ciudad de México

formaciones cupuliformes, la mayor de aproximadamente 10 cm de diámetro, con el centro ulcerado y presencia de necrosis, de color eritematovioláceo, los bordes bien definidos, la piel perilesional se observaba infiltrada. Tenía aproximadamente cinco meses de evolución, no dolorosas al inicio, crecimiento vertical paulatino y extensión a la piel contigua. Durante el interrogatorio no se encontraron antecedentes médicos o familiares relevantes, refirió exposición a pesticidas desde la infancia debido a su trabajo. Se interrogó con la intención de buscar síntomas B, como fiebre, escalofríos, sudoración nocturna y pérdida de peso, los cuales el paciente negó. En la exploración física completa no se encontraron otras lesiones en la piel y no se palparon adenomegalias periféricas. Se realizó una biopsia incisional en huso del centro de la lesión y se envió para estudio histopatológico con la sospecha diagnóstica de linfoma cutáneo primario (figura 1).

En el estudio histopatológico inicial con heatoxilina y eosina se encontró infiltración densa por linfocitos atípicos que afectan la dermis papilar y la dermis reticular presentes en el corte, algunos con disposición nodular y alrededor de los vasos causando infiltración de los mismos, con presencia de mitosis 3-5 por mm². Por inmunomarcación, células linfoides intensamente positivas para CD56 y CD3ε, negativas para CD8, CD20, CD5 y CD30, positivo para TIA1, Ki67 positivo en 80%. Por hibridación *in situ*, positivo nuclear para EBER en células neoplásicas. Basados en los estudios anteriores, se hizo el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T/NK tipo nasal variante extranasal. La biometría hemática resultó normal, la biopsia de médula ósea sin datos de infiltración, se realizó tomografía computarizada con contraste sin datos de infiltración a otros órganos (figuras 2 y 3).



Figura 1. Neoformaciones de aspecto nodular y placas infiltradas peritumorales.

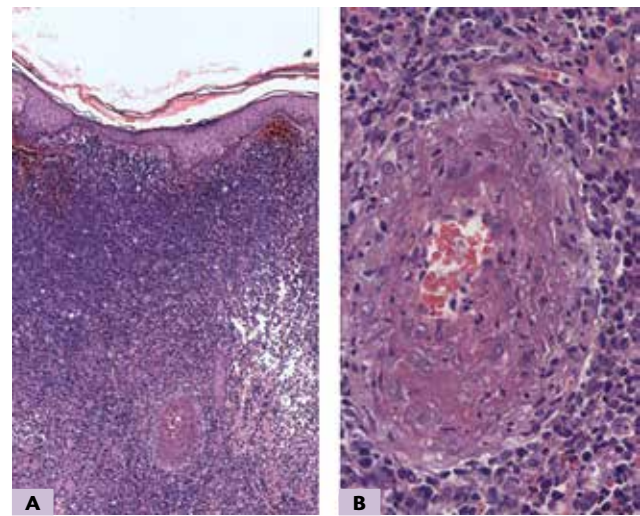


Figura 2. Infiltrado denso por linfocitos atípicos que abarca todo el espesor de la dermis, nótese la angiocentricidad.

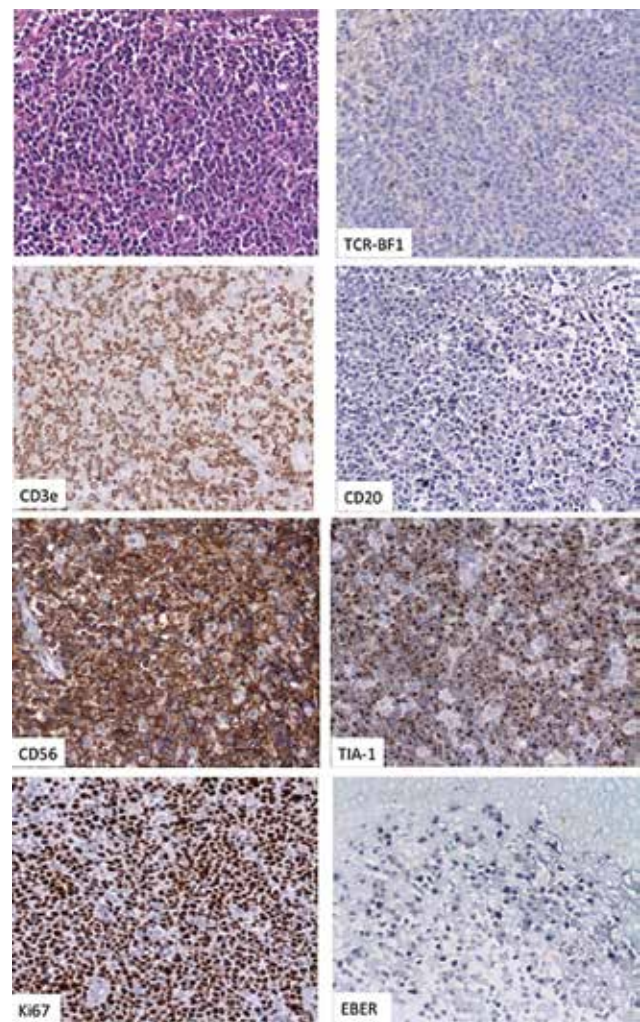


Figura 3. Patrón de inmunohistoquímica característico en linfoma T/NK tipo nasal.

De medio socioeconómico bajo no acepta referencia a hospital oncológico, ni se pueden practicar estudios de extensión, por lo que el hospital regional, dada la baja reserva medular y de recursos decide quimioterapia CHOP en ocho ciclos, con involución de las lesiones. A los cuatro meses presentó recidiva de forma agresiva, causando la muerte por actividad tumoral en otros órganos.

Discusión

Los linfomas cutáneos primarios son procesos linfoproliferativos cuya primera manifestación clínica es la presencia de lesiones cutáneas, sin que exista enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico.^{11,12} El linfoma T/NK es una entidad poco frecuente que comprende entre 5 y 16% de los linfomas cutáneos, con diferencias notables entre países.^{17,22}

México es uno de los países con mayor número de casos de linfoma T/NK en Latinoamérica, en Perú se considera endémico.^{13,14} Se desconoce la causa precisa, sin embargo, es posible que haya una predisposición racial o ambiental; la asociación con VEB parece evidente, ya que se presenta hasta en 100% de los casos de LENKTN. Múltiples estudios revelan la constante asociación del LENKTN con infección por VEB. También se han reportado mutaciones en genes como p53, c-kit y Fas con diferencias entre las distintas poblaciones, lo cual apunta a que los factores ambientales y étnicos influyen en el tipo de mutación presente.¹⁵⁻²³ Se reportó un caso familiar en donde el único factor de riesgo asociado era la exposición a pesticidas, ejemplificando que son necesarios factores ambientales y propios del paciente, incluida la predisposición genética.²⁴ En otros estudios se ha demostrado la capacidad de estos agentes químicos para desarrollar linfoma no Hodgking con translocación (14;18) positiva, lo que nos lleva a pensar en el papel de estos agentes en la génesis del LENKTN. La exposición a pesticidas en el trabajo se ha asociado como factor de riesgo para el desarrollo de linfomas.^{24,25} En nuestro caso, el uso de pesticidas de forma ocupacional desde la infancia fue el único factor asociado referido por el paciente.

La presentación clínica de esta neoplasia es muy amplia, la variante clásica o nasal afecta de forma predominante las vías aéreas superiores –incluyendo la cavidad nasal– y la nasofaringe, y es por mucho la variedad más frecuente (entre 70 y 80%) en comparación con la variante extranasal (de 20 a 30%); esta última puede presentarse en diversos órganos, como la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones y el hígado.^{2,19} Algunos autores plantean la posibilidad de que estas variantes en realidad sean entidades distintas o que como tal se clasifiquen de forma

separada, esto debido a la gran diferencia en la clínica, en la respuesta al tratamiento y el pronóstico.²¹

En el LENKEN la piel se afecta en 16 a 22%, y en algunas series el sitio más común de localización es extranodal. Se puede presentar con diferente morfología, algunos casos referidos como “nódulos” subcutáneos, placas ulceradas o necróticas, neoformaciones sésiles ulceradas y placas infiltradas, con predominio en las extremidades inferiores aunque pueden afectar cualquier parte del cuerpo.^{2,17,18} Los pacientes con LENKEN presentan con mayor frecuencia citopenias, síntomas B y el diagnóstico se hace en estadios más avanzados.

El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia e inmunohistoquímica, se caracterizan porque tienen angiocentricidad y destrucción de los vasos, algunos reportes resaltan la presencia de ulceración y necrosis.²⁶ El inmunofenotipo y genotipo son iguales en la variante nasal y extranasal, y se requiere de la presencia de VEB demostrado por la expresión de EBER. La expresión de CD56⁺ se da en la mayoría de los casos, aunque hay pocos reportes de LENKTN CD56 negativo.²⁻²⁹ La presencia de moléculas citotóxicas TIA 1 y granzima B son altamente expresadas, y CD3 puede estar presente en su forma citoplasmática, CD4, CD5 y CD8 generalmente están negativos, Ki67 es positivo y su porcentaje correlaciona inversamente con el pronóstico.^{23,28}

El pronóstico de los pacientes con LENKEN es malo, y se ha demostrado que su agresividad en etapas tempranas es comparable con estadios avanzados de la variante nasal. La supervivencia promedio para la variante extranasal fue de 0.36 años en comparación con 1.6 años para la variante nasal en estadios tempranos I/II. Los factores influyentes en el pronóstico fueron estadio III/V, síntomas B, afección extranodal >2 sitios, hemoglobina <11g/dL, plaquetas <150 × 10⁹/L, DHL > normal, Ki67 >50%. La escala pronóstica más utilizada es el índice pronóstico internacional (IPI), creado inicialmente para evaluar el pronóstico en linfomas B, sin embargo ha mostrado adecuada correlación en comparación con otras escalas.^{2,23}

La terapia utilizada en los casos de LENKEN no se ha logrado estandarizar por falta de estudios aleatorizados, sin embargo, se han utilizado múltiples esquemas. Las últimas guías de la NCCN (versión 2.2015) proponen esquemas basados en radioterapia más quimioterapia, o esquemas no convencionales basados en L-asparaginasa como SMILE para estadios avanzados o refractarios con respuestas prometedoras.

El LENKEN es una entidad agresiva poco frecuente, con clínica variable. En el caso de nuestro paciente, presentó buena respuesta inicial con quimioterapia CHOP sin radio-

terapia, sin embargo, tuvo desenlace fatal posterior a la recidiva ante la imposibilidad de administrar radioterapia + SMILE y la progresión del linfoma. Debido a la falta de estudios controlados en estos pacientes, no se tiene evidencia concreta en relación con los factores de riesgo y pronósticos, así como en la selección de la terapia. En una experiencia no publicada en el Hospital Dr. Manuel Gea González, la muerte sobreviene en más de 60% de los pacientes en pocos meses, sin que haya distinción entre las variantes nasal y extranasal.

Abreviaturas usadas

BEV, virus Epstein-Barr; NK, natural killer; T/NK, natural killer y células T; LENKTN, linfoma extranodal T/NK tipo nasal; LENKEN, linfoma extranodal T/NK tipo extranasal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sareeta R, Parker S, Solomon A y Lane J. Report of Epstein-Barr virus-positive primary cutaneous natural killer/T-cell lymphoma, *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1): 157-61.
2. Jo J, Yoon DH, Kim S *et al.* Clinical features and prognostic model for extranasal NK/T-cell lymphoma, *Eur J Haematol* 2012; 89(2): 103-10.
3. Lin N, Song Y, Zheng W *et al.* A prospective phase II study of L-asparaginase-CHOP plus radiation in newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, *J Hematol Oncol* 2013; 6: 44.
4. Aozasa K y Zaki M. Epidemiology and pathogenesis of nasal NK/T-cell lymphoma: a mini-review, *Scientific World Journal* 2011; 11: 422-8.
5. Chan JK, Sin VC, Wong KF *et al.* Non nasal lymphomas expressing the natural killer cell marker CD56: a clinic pathologic study of 49 cases of uncommon aggressive neoplasm, *Blood* 1997; 89(12): 4501-13.
6. Rodrigo JP, Suárez C, Rinaldo A *et al.* Idiopathic midline destructive disease: factor fiction, *Oral Oncol* 2005; 41(4): 340-8.
7. Altemani A, Barbosa AC, Kulka M *et al.* Characteristics of nasal T/NK-cell lymphoma among Brazilians, *Neoplasma* 2002; 49(1): 55-60.
8. Arber DA, Weiss LM, Alújar PF *et al.* Nasal lymphomas in Peru. High incidence of T-cell immunophenotype and Epstein-Barr virus infection, *Am J Surg Pathol* 1993; 17(4): 392-9.
9. Jaffe E, Krenacs L y Raffeld M. Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas, *Semin Hematol* 2003; 40(3): 175-84.
10. Barrionuevo C, Zaharia M, Martínez MT *et al.* Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: study of clinic pathologic and prognosis factors in a series of 78 cases from Peru, *Applimmunohistochem Mol Morphol* 2007; 15(1): 38-44.
11. Willemze R, Jaffe E, Burg G *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, *Blood* 2005; 105(10): 3768-85.
12. Rueda J y Cortés C. Linfomas cutáneos, *Rev Asoc Col Dermatol* 2008; 16(2): 143-58.
13. Takahashi E, Asano N, Li C *et al.* Nodal T/NK-cell lymphoma of nasal type: a clinic pathological study of six cases, *Histopathology* 2008; 52(5): 585-96.
14. Vázquez A, Khan MN, Blake DM *et al.* Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a population-based comparison of sinonasal and extranasal disease, *Laryngoscope* 2014; 124(4): 888-95.
15. Zhang T, Fu Q, Gao D *et al.* EBV associated lymphomas in 2008 WHO classification, *Pathol Res Pract* 2014; 210(2): 69-73.
16. Garrido F, Festenstein H y Schirmacher V. Further evidence for depression of H-2 and Ia-like specificities of foreign haplotypes in mouse tumour cell lines, *Nature* 1976; 261(5562): 705-7.
17. Yu JB, Zuo Z, Tang Y *et al.* Extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma of the skin: a clinic pathologic study of 16 cases in China, *Hum Pathol* 2009; 40(6): 807-16.
18. Pol-Rodríguez MM, Fox LP, Sulis ML *et al.* Extranodal nasal-type natural killer T-cell lymphoma in an adolescent from Bangladesh, *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5 Suppl): S192-7.
19. Greer JP, Kinney MC y Loughran TP Jr. T-cell and NK-cell lymphoproliferative disorders, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 2001(1): 259-81.
20. Quintanilla-Martínez L, Kremer M, Keller G *et al.* p53 mutations in nasal. Natural killer/T-cell lymphoma from Mexico, *Am J Pathol* 2001; 159(6): 2095-105.
21. Lee J, Suh C, Park YH *et al.* Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study, *J Clin Oncol* 2006; 24(4): 612-8.
22. Anderson JR, Armitage JO y Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations, *Ann Oncol* 1998; 9(7): 717-20.
23. Au WY, Weisenburger DD, Intratumorinchai T *et al.* 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* 2009; 113(17): 3931-7.
24. Kojima S, Matsumura J, Ting L *et al.* Familial nasal NK/T-cell lymphoma and pesticide use, *Am J Hematol* 2001; 66(2): 145-7.
25. Waterhouse D, Carman WJ, Schottenfeld D *et al.* Cancer incidence in the rural community of Tecumseh, Michigan: a pattern of increased lymphoproliferative neoplasms, *Cancer* 1996; 77(4): 763-70.
26. Bajor-Dattilo EB, Pittaluga S y Jaffe ES. Pathobiology of T-cell and NK-cell lymphomas, *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26(1): 75-87.
27. Lan MX, Zhen ZX y Ming WH. CD56-negative extranodal nasal type of natural killer/T-cell lymphoma with extranasal skin involvement, *Leuk Lymphoma* 2009; 50(10): 1715-7.
28. Quintanilla-Martínez L, Franklin JL, Guerrero I *et al.* Histological and immunophenotypic profile of nasal NK/T-cell lymphomas from Peru: high prevalence of p53 over expression, *Hum Pathol* 1999; 30(7): 849-55.
29. Miles RR, Afify Z, Yaish H y Perkins SL. CD56-negative extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma, *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(1): 186-9.