

Linfoma difuso T/NK extraganglionar: reporte de un caso asociado a virus de Epstein-Barr

Diffuse extra nodal T/NK lymphoma: A case report associated with Epstein-Barr virus

Valerie Dafne Alcántara-Ramírez,¹ Diana Gutiérrez-Ayala,² Salvador A. Gutiérrez-Ávila,³ Metzli Y. López-Carrillo⁴ y Roberto Arenas⁵

¹ Médico adscrito al Servicio de Dermatología, Hospital General Tacuba, ISSSTE

² Médico residente de 4º año, Medicina Interna, Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE

³ Médico adscrito al Servicio de Dermatología, Hospital General Tacuba, ISSSTE

⁴ Médico adscrito a Medicina Familiar, ISSSTE

⁵ Jefe de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESUMEN

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. Como tal, el tipo extranasal incluye la piel, el sistema gastrointestinal, el bazo, los testículos, las glándulas salivales, los pulmones y la médula ósea. Aunque se desconoce su etiología, la mayoría de las veces se ha visto asociación con el virus de Epstein-Barr. Generalmente estos linfomas se presentan en estadio avanzado en el momento del diagnóstico, con daño multisistémico, por lo que el factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad al hacer el diagnóstico y la pronta instauración del tratamiento adecuado. Presentamos el caso de un paciente de 61 años con linfoma de células T/NK extranasal fenotipo T citotóxico, el cual desarrolló principalmente manifestaciones en la piel; recibió quimioterapia con buena respuesta inicial, sin embargo, debido a las complicaciones infecciosas asociadas tuvo un desenlace fatal.

PALABRAS CLAVE: *linfoma cutáneo, Epstein-Barr, Linfoma T/NK.*

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo variado de entidades con pronóstico y características epidemiológicas, clínicas, histológicas y moleculares distintas. Representan el segundo grupo en frecuencia de linfomas extranodales, aproximadamente son el 3.9% de los linfomas no Hodgkin. Tienen en común el tropismo específico de los linfocitos neoplásicos por el tejido cutáneo. La clasificación acertada de este grupo de entidades es esencial para su adecuado y correcto diagnóstico y manejo.

CORRESPONDENCIA

Dra. Valerie Dafne Alcántara Ramírez ■ derma.alcantara@gmail.com ■ Teléfono: 55 2917 5666
Lago Ontario 119, Colonia Tacuba, C.P. 11410, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), in the classification of cutaneous lymphomas, T/NK cell lymphoma is divided into two categories: extranodal T/NK nasal type (Lenktn), and aggressive NK cell leukemia. As such, the extranasal type includes the skin, gastrointestinal system, spleen, testes, salivary glands, lungs, and bone marrow. Although the etiology is unknown, most of the time an association with the Epstein-Barr virus has been seen. These lymphomas generally present in an advanced stage at diagnosis, with multisystemic involvement, so the most important prognostic factor is the extension of the disease at the time of diagnosis and the early establishment of appropriate treatment. We present the case of a 65-year-old patient with extranasal T-cytotoxic phenotype T/NK cell lymphoma who developed mainly cutaneous manifestations, received chemotherapy with good initial response, however, due to the associated infectious complications, it had a fatal outcome.

KEYWORDS: *cutaneous lymphoma, Epstein-Barr, T/NK lymphoma.*

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. Como tal, el tipo extranasal incluye la piel, el sistema gastrointestinal, el bazo, los testículos, las glándulas salivales, los pulmones y la médula ósea. Aunque se desconoce su etiología, la mayoría de las veces se ha visto asociación con el virus de Epstein-Barr.¹

El virus de Epstein-Barr afecta a 49% de la población mundial, relacionado con una variedad de linfomas de

células B, además de otras neoplasias malignas como el linfoma de células T y NK maduras, entre otros. También se asocia a más de 143 mil muertes por cáncer anualmente.

Es un virus que tiene tropismo por las células B pero puede infectar varios tipos de células humanas, como las células NK e incluso células epiteliales.² Además de causar infección latente crónica de por vida en aproximadamente el 95% de la población mundial.

Es altamente tumoral y puede transformarse en diferentes tipos de células mediante la activación constitutiva de NF-κB. La inhibición de la apoptosis, la activación de MYC, BCL2 y NOTCH1 y la inducción de metilación de ADN extensa e inestabilidad genómica en la célula huésped afecta miles de programas de transcripción y vías en la célula huésped.³

Caso clínico

Exponemos el caso de un paciente de 61 años, originario y residente de Ciudad de México, de ocupación empleado administrativo. Antecedentes de importancia: tabaquismo ocasional, alérgico a la penicilina, antecedente de herpes simple hace 30 años y de hepatitis B en la infancia. Dijo no padecer enfermedades crónico-degenerativas.

En la exploración física presentaba dermatosis diseminada en todos los segmentos corporales, con excepción de la cabeza, las palmas y las plantas, constituida por múltiples neoformaciones con diferente morfología, la mayoría tipo placa circulares de 1 a 5 cm de diámetro, bien limitadas, superficie eritematosa, con escaras en el centro, algunas de ellas confluentes. Otras de aspecto macular,

circulares y semicirculares, bien definidas, de 1 a 6 cm, eritematovioláceas, algunas de ellas con centro atrófico, además de múltiples máculas hiper e hipocrómicas difusas de color café claro a café oscuro (figuras 1 y 2).

Dermatosis de evolución crónica, sintomática, de aproximadamente dos meses, inició con lesiones eritematosas en las rodillas que fueron evolucionando hasta la morfología previamente descrita. Acudió con un médico privado quien le diagnosticó herpes zóster, le indicó tratamiento con aciclovir, sin mejoría, por lo que acudió a nuestro centro hospitalario.

Con el diagnóstico presuntivo de linfoma cutáneo, se decidió hospitalización para iniciar protocolo de estudio. Se realizaron dos biopsias de piel en huso de las lesiones en el hombro y el muslo derecho.

Descripción microscópica

En la biopsia de pierna se observa piel delgada con abundante infiltrado localizado principalmente en la dermis superficial, compuesto por linfocitos medianos con núcleos hipercromáticos con contornos irregulares, de apariencia "cerebroide", exocitosis epidérmica con formación de microabcesos, con aspecto de cúmulos de Pautrier así como proliferación linfoide atípica que sugiere micosis fungoide (figura 3).

Immunohistoquímica

Se observa infiltrado linfoide atípico, de células grandes, localizado predominantemente alrededor de los vasos de la dermis papilar y reticular, hay epidermotropismo focal.



Figura 1. Lesiones en el tórax anterior y posterior.



Figura 2. Lesiones en las extremidades inferiores anterior y posterior.

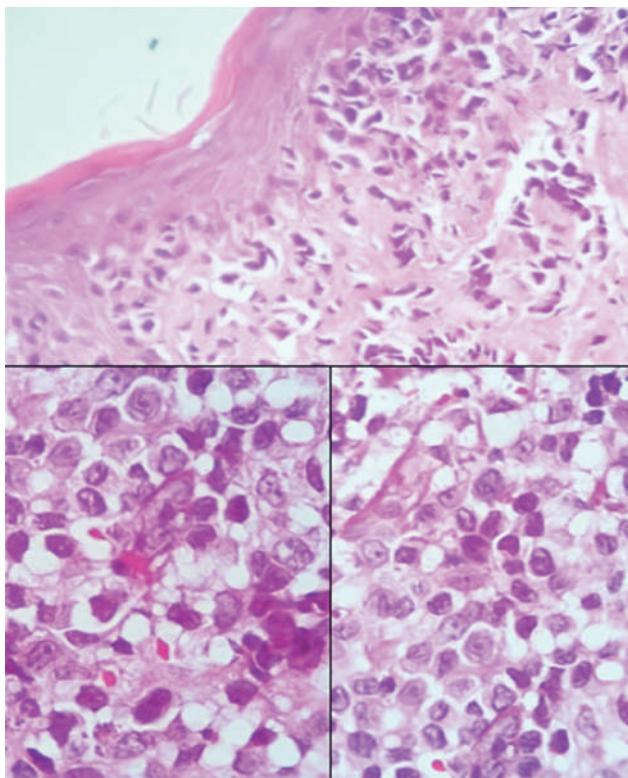


Figura 3. Infiltrado mononuclear con extensión a la epidermis, con linfocitos atípicos, de núcleos irregulares de aspecto "cerebriforme" (H-E).

Las células son CD3 positivas, gránulos citotóxicos positivos y EBER positivas.

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes, angiocéntrico.

Inmunofenotipo: células T/NK, CD3+/gránulos citotóxicos +, asociado al virus de Epstein-Barr.

Linfoma de células T/NK extraganglionar, de tipo nasal.

CD20: negativo	CD3: positivo
CD4: negativo	CD8: negativo
CD7: positivo	CD 56: negativo
Perforina: positivo	granzima B: positivo
TIA-1: positivo	EBER: positivo

Paraclínicos

Biometría hemática: leucocitos 12.5, hemoglobina 12.6, neutrófilos 9.5, linfocitos 1.7, plaquetas 475.

Frotis de sangre periférica fórmula blanca, fórmula roja y plaquetas sin anomalías aparentes.

Serología para VIH, hepatitis B, hepatitis C: negativo.

ELISA para Epstein-Barr: positivo VCA-IgM.

Marcadores tumorales: ACE 4.4, AFP 1.27, CA 19-9 <2.5, CA-125 9.63.

Perfil TORCH: memoria para herpes I y II.

Cultivo de las lesiones: *Staphylococcus aureus*.

Se dio manejo inicial con eritromicina, meropenem, bolos de metilprednisolona, baño coloide y óxido de zinc. Posteriormente fue valorado en el Servicio de Hematología, donde le realizaron biopsia de hueso de la cresta ilíaca izquierda que reportó: médula ósea hipercelular con infiltración focal leucémica, displasia de la serie megalocitaria, fibrosis grado 0 de la escala de Thiele, hemosiderosis grado 1 en la escala de Krause; la revisión de laminillas de biopsia de piel con reporte de: linfoma difuso T/NK extraganglionar en la piel asociado a virus de Epstein-Barr.

Se indicó tomografía de tórax simple y contrastada en busca de metástasis, la cual reportó aumento de volumen de la glándula tiroides asociado a múltiples imágenes nodulares, delimitadas y de distribución difusa, por lo que se hizo biopsia de glándula tiroides que mostró nódulo tiroideo Tirads 1.

Con todo lo anterior se inició manejo con quimioterapia basada en L-asparaginasa, oxaliplatino y gemcitabina, recibió únicamente dos ciclos porque, dado el estado de inmunosupresión, el paciente desarrolló sobreinfección bacteriana presentando choque séptico por neumonía nosocomial tardía secundario a *Pseudomonas aeruginosa*, con evolución tórpida, el paciente falleció un mes después.

Discusión

La historia de la clasificación de los linfomas cutáneos ha estado ligada a la de los linfomas sistémicos, hasta que en 2005 el Consorcio WHO/EORTC los clasificó separándolos del resto de las entidades. Esta separación fue muy importante para definir dichas entidades cutáneas, dado que la mayoría de ellas tienen un curso menos agresivo y requieren tratamientos de menor complejidad, muchas veces dirigidos específicamente a la piel.

Los linfomas cutáneos constituyen un grupo muy heterogéneo que incluye numerosos subtipos de linfomas T y B. La clasificación OMS que se utiliza en la actualidad integra los linfomas de presentación cutánea exclusiva o primitiva dentro de la clasificación del conjunto de los tumores hematopoyéticos, que reúne todas las hemopatías sin distinción de órgano.

En la clasificación general de linfomas de la OMS de 2016 persisten 30 entidades, incluidos los subtipos de cada uno, clasificadas como provisionales.

Linfomas cutáneos primarios de células T

- Micosis fungoide.
- Variantes o subtipos de MF.
- Síndrome de Sézary (SS).
- Trastornos linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios.
- Linfoma cutáneo de células T subcutáneo símil pani-culitis.
- Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal.
- Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados.
 - I. Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional).
 - II. Linfoma T gamma-delta.
 - III. Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células pequeñas/medianas CD4+ (provisional).
 - IV. Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ acral.
- Linfoma/leucemia de células T del adulto.

Linfomas cutáneos primarios de células B

- Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal.
- Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular.
- Linfoma cutáneo primario de células B difuso, de células grandes tipo pierna.
- Linfoma cutáneo primario de células B difuso de células grandes, otros.

Los linfomas cutáneos más comunes son de bajo grado de malignidad (micosis fungoide, linfoproliferaciones T CD30+, linfoma B centrofolicular cutáneo primitivo, linfoma B cutáneo de la zona marginal). Existen algunas entidades inusuales y de muy mal pronóstico, como los linfomas T gamma-delta, los linfomas T/NK, el linfoma T epidermotropo CD8+ agresivo o el linfoma cutáneo primitivo de grandes células B de tipo pierna.

Los linfomas cutáneos de células T/NK extranodal tipo nasal son principalmente de células NK y, más rara vez, de células T citotóxicas; ambas expresan el antígeno CD56. Se asocia con frecuencia al virus de Epstein-Barr y algunas mutaciones en distintos 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. Después de la cavidad nasal y la nasofaringe, la piel es el segundo sitio más afectado.

La prevalencia en Occidente es baja y representa el 1.5% de todos los linfomas no Hodgkin. En Asia supone un 2.6-7% del total de los LCP. Afecta principalmente a varones adultos.⁴

En una revisión de nueve reportes de caso realizada en la Universidad de Okayama en 2013, un consenso in-

formó que ningún paciente tuvo un episodio previo de síntomas relacionados con VEB como mononucleosis infecciosa, infección crónica de VEB o hipersensibilidad a la picadura de mosquitos. En cinco pacientes se encontraron lesiones nasales y de los nueve pacientes la mayoría falleció en 1.5 a seis meses después del diagnóstico de la enfermedad.⁵

El tipo de linfoma que se presenta en este caso es una forma madura de linfoma de células T/NK con infiltración extranodal tipo nasal por linfocitos citotóxicos infectados con VEB con angioinvasión y angionecrosis asociadas. Las células neoplásicas expresan CD2+, CD56+, CD3+ citoplasmático, pero falta CD3 de superficie, TIA-1+, granzima B+, perforina+ y proteína latente de membrana-1 (LMP-1+). La expresión de otros antígenos de células NK maduras, como CD16 y CD57, es variable y, en general, no expresan antígenos asociados a células T, como CD5. En algunos casos puede no expresar CD56. Asimismo se observó la coexpresión de CD30 en algunos linfomas NK, lo cual sería de mejor pronóstico.⁶

Este tipo de linfoma cutáneo, cuando afecta la cavidad nasal y la orofaringe, se presenta como un tumor destrutivo de la zona centrofacial (antiguamente llamado granuloma letal de la línea media) con tendencia a ulcerarse, que puede confundirse con otros procesos infecciosos o tumorales. En la piel se manifiesta con placas o tumores múltiples, a veces ulcerados, preferentemente en el tronco y los miembros. En ambos casos suelen coexistir síntomas sistémicos, como fiebre, malestar general, pérdida de peso, a veces acompañados del síndrome hemofagocítico.⁷

Generalmente estos linfomas se presentan en estadio avanzado en el momento del diagnóstico, con afectación multisistémica, niveles elevados de LDH y mal estado general. El comportamiento es altamente agresivo, con una sobrevida media de alrededor de 27 meses cuando el daño es sólo cutáneo y de cinco meses cuando es extracutáneo. La diseminación a órganos internos, como el hígado, el bazo, los pulmones y el tracto gastrointestinal, es común e implica peor pronóstico.⁸

Como diagnóstico diferencial se encuentra el linfoma cutáneo primario de células gama-delta, el epidermotropo, micosis fungoide, leucemia agresiva de células NK, enfermedad linfoproliferativa de células T de la infancia y trastorno linfoproliferativo similar a hidroa vacciniforme, en las cuales la afectación en la piel es poco frecuente.⁹

La supervivencia ha mejorado con la introducción de una nueva quimioterapia basada en L-asparaginasa.¹⁰ El tratamiento del linfoma de células T/NK requiere la combinación de radioterapia y quimioterapia, sin embargo, el pronóstico es malo, con un alto índice de recurrencias.

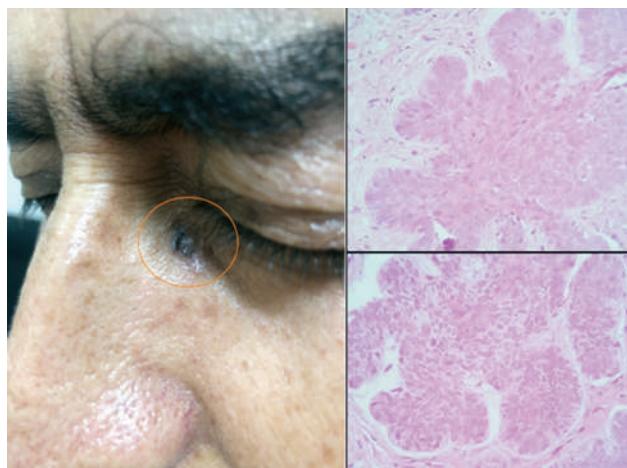


Figura 4. Carcinoma basocelular. Proliferación en nidos de células basaloides, en empalizada periférica y retracción del estroma circundante (H-E).

La escasa respuesta a la quimioterapia en estos linfomas se explica por la sobreexpresión de genes de resistencia a múltiples fármacos, como en otros tumores sólidos, y por la no regulación de la proteína p53, actualmente no se toman en cuenta como marcadores para definir conductas terapéuticas. La radioterapia logra altas tasas de respuesta con dosis cercana a los 5 000 centigray en lesiones localizadas, pero su uso queda limitado en enfermedad diseminada, como en este caso.¹¹

Otro aspecto importante a considerar son los niveles de VEB, ya que estudios recientes han planteado como posibles factores de mal pronóstico los niveles de este virus, la invasividad del tumor y la expresión de antígenos.^{12,13}

En conclusión, presentamos el caso de un paciente con linfoma cutáneo de células T/NK extranasal fenotipo T citotóxico, quien recibió quimioterapia con buena respuesta al inicio, sin embargo, debido a la inmunosupresión y las complicaciones infecciosas asociadas tuvo un desenlace fatal, por ello defendemos, en consonancia con otros autores, que en estos tumores el factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la instauración rápida del tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- Young LS y Rickinson AB, Epstein-Barr virus: 40 years on, *Nat Rev Cancer* 2004; 4:757-68.
- Wilcox RA, Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management, *Am J Hematol* 2017; 92(10):1085-102.
- Van Santen S, Roach RE, Van Doorn R, Horváth B, Brujin MS, Sanders CJ, De Pooter JC, Van Rossum MM, De Haas ER, Veraart JC, Bekkenk MW, Vermeer MH y Willemze R, Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoïdes, *JAMA Dermatol* 2016; 152(9):992-1000.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al, The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms, *Blood* 2016; 127:2375-90.
- Hamada T, Nakamura S, Young-Hyeh K, Yoshino T et al, Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphomas in the elderly: the first consensus meeting in Kofu 2013, *J Dermatol* 2014; 41(1):40-42.
- Juárez Navarrete L y Rincón-Pérez C. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (primera parte), *Dermatol Rev Mex* 2005; 49:109-22.
- Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S et al, EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases, *Blood* 2012; 119:673-86.
- Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, García J, Martínez MT, Pajares R, Montes-Moreno S et al, EBV-associated cutaneous NK/T-cell lymphoma: review of a series of 14 cases from Peru in children and young adults, *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1773-82.
- Barriónuevo 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.
- 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.
- Herrera Ariza JL y Villamor Rojas P, Linfoma de células T/natural killer extranodal, tipo nasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2015; 43(3):216-21.
- Moreno MS, Pierzchalski JL, Ivanov ML, Verea MA y Torchia F, Linfoma extraganglionar de células T/NK: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura, *Arch Argent Dermatol* 2014; 64:57-60.
- Varshney AN, Patidar R, Malhotra M, Behera M, Nagar M y Kataria SP, Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal type with predominant T-cell markers: a rare subtype of rare disease entity, *Int J Med Public Health* 2015; 5(4):378-80.