

Caso clínico

Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal. Presentación de un caso clínico

Ma. Teresa de Jesús Vega-González,* Alejandro Avilés-Salas,**
Rosario Pérez-Martínez,*** Ana Paula Orozco-Anahuati****

RESUMEN

Los linfomas cutáneos primarios son el segundo grupo más frecuente de linfomas no-Hodgkin extranodales. La clasificación WHO/EORT del año 2005 ubica al linfoma de tipo nasal en el grupo de los linfomas cutáneos T y NK. Pese a que en Estados Unidos y Europa occidental el linfoma T/NK es poco común, en Centroamérica y Sudamérica, en particular en México y Perú se ha reportado una alta incidencia. Se localizan principalmente en la región centro facial, aunque también pueden afectar tórax y extremidades. Su comportamiento es agresivo, su diagnóstico es difícil y responden muy poco al tratamiento. Presentamos el caso de un paciente de 25 años de edad quien acude con una neiformación ulcerada que abarca las regiones nasal, malar y palpebral izquierda. Después de dos biopsias de piel y correlación clínico-patológica se llega al diagnóstico de linfoma extranodal de células T/NK de tipo nasal. A pesar de recibir tratamiento con quimioterapia y radioterapia cursa con evolución tórpida, falleciendo a los ocho meses del diagnóstico.

Palabras clave: Linfoma cutáneo primario, linfoma de células T/NK tipo nasal, tumor en región centro facial.

ABSTRACT

Primary cutaneous lymphomas are the second most common site of involvement of extranodal non-Hodgkin lymphoma. The nasal type lymphoma is considered a T/NK cutaneous lymphoma by the 2005 WHO/EORTC classification. Although in USA and Western it is not considered a common malignancy, in Central and South America, especially Mexico and Peru, a high incidence has been reported. The disease affects primarily the nasal and pharyngeal regions but chest and limbs can also be affected. This is an aggressive neoplasm; if we don't have a high index of suspicion, diagnosis will be delayed. Unfortunately, the response to therapy is poor. We present the case of a 25 year-old male patient with an ulcerated tumor on the left nasal, eyelid and malar regions. After two skin biopsies and a clinic and histopathological correlation, the diagnosis of extranodal T/NK lymphoma nasal type was confirmed. Despite chemotherapy and radiotherapy the disease progressed and the patient died eight months after diagnosis.

Key words: Primary cutaneous lymphoma, extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type, tumor in centro-facial region.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos se caracterizan por la proliferación clonal de linfocitos T, B o NK en la piel. Se consideran primarios cuando al momento del diagnóstico no existe evidencia de enfermedad extracutánea y son secundarios cuando la piel se ve afectada como consecuencia de enfermedad ganglionar o de otro órgano.

Dentro de los linfomas extraganglionares los linfomas cutáneos primarios (LCP) representan el segundo grupo en frecuencia después de los linfomas gastrointestinales. La incidencia anual de LCP es de 0.3 a 1 casos por 100,000 habitantes, cifra que va en aumento.¹ Aproximadamente el 50% de los linfomas cutáneos primarios son de tipo T/NK.

* Dermatóloga adscrita al Instituto Nacional de Cancerología.

** Anatomopatólogo del Instituto Nacional de Cancerología.

*** Dermatóloga.

**** Residente del 3^{er} año de Dermatología.

madamente 2/3 de los LCP corresponden a células T, mientras que los restantes se originan de células B.²

La clasificación de los linfomas ha sido un reto, la nomenclatura ha cambiado en varias ocasiones durante la última década como reflejo de los avances en el conocimiento de la inmunología, inmunohistoquímica y la patogenia de estas neoplasias. Antes de 1997, los LCP se incluían en la clasificación de los linfomas nodales no Hodgkin, en ese año la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés) propuso hacer una distinción, ya que se había demostrado que el comportamiento clínico y biológico de los linfomas primarios era diferente al de los linfomas nodales del mismo tipo histológico que de forma secundaria infiltraban la piel. En esta primera clasificación no se incluía el linfoma de células T/NK.³

En 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides lo incluye por primera vez, denominándolo linfoma extranodal de células NK/T de tipo nasal.⁴

En un esfuerzo por unificar criterios la OMS y la EORTC propusieron en 2005 una clasificación única que es la más utilizada hasta la fecha² (**Cuadro I**).

Epidemiología

La frecuencia de los diferentes tipos de linfomas cutáneos es muy variable, mientras que el linfoma extranodal de células T/NK de tipo nasal se considera una entidad poco frecuente en Estados Unidos, Europa Occidental y África (en donde representa 0.2-0.3% del total de LCP),^{5,6} en países asiáticos como Corea y Taiwán alcanza porcentajes de 12 a 16%.⁷⁻⁹ En Centro y Sudamérica se ha señalado que México y Perú son los países con mayor incidencia, aunque faltan estudios epidemiológicos al respecto.⁴

Predomina en pacientes adultos del sexo masculino con una proporción 2-3:1 con respecto al femenino.

Se le ha relacionado con infección por el virus Epstein-Barr (VEB), pero se desconoce si ésta tiene un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad.^{10,11}

CUADRO I. CLASIFICACIÓN DE LA OMS-EORTC DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS.

Linfoma cutáneo de células T y células NK

1. Micosis fungoides
2. Micosis fungoides, variantes y subtipos
 - MF foliculotropa
 - Reticulosis pagetoide
 - Piel laxa granulomatosa
3. Síndrome de Sézary
4. Linfoma/leucemia de células T del adulto
5. Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD30+
 - Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo
 - Papulosis linfomatoide
6. Linfoma T subcutáneo a tipo paniculitis
7. *Linfoma extranodal células T/NK tipo nasal*
8. Linfoma cutáneo primario de células T sin otra especificación
 - Linfoma de células T CD8+, epidermotropo agresivo, primario cutáneo
 - Linfoma de células T γ/δ cutáneo
 - Linfoma células T de tamaño pequeño/mediano CD4 + primario cutáneo

Linfoma cutáneo de células B

1. Linfoma de células B de la zona marginal primario cutáneo
2. Linfoma del centro folicular primario cutáneo
3. Linfoma B de células grandes, difuso primario cutáneo de las piernas
4. Otros tipos de linfoma B de células grandes difuso
 - Linfoma B de células grandes intravascular

Neoplasias de precursores hematológicos

1. Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma blástico células NK)

En orden de frecuencia, el tracto gastrointestinal es el sitio más comúnmente afectado, seguido de la piel y los testículos.¹² De la piel afecta sobre todo la cavidad nasal, la nasofaringe y el paladar.

Las manifestaciones en piel pueden ser primarias o secundarias. Aun cuando presentan diferencias, ambas tienen un comportamiento agresivo y requieren el mismo tratamiento, por lo que se ha preferido llamarlo simplemente linfoma extranodal.⁹

Clínicamente simula una infección de senos paranasales, con obstrucción y dolor nasal, epistaxis, tumefacción facial y cefalea.¹³

La afección cutánea se caracteriza por la presencia de lesiones a nivel centro facial de aspecto nodular con frecuencia ulceradas. También puede afectar tronco y extremidades, manifestándose como placas de aspecto infiltrado. Por lo regular se acompaña de fiebre, malestar general y pérdida de peso. El curso de la enfermedad se parece mucho a la leucemia de células NK que también suele acompañarse de manifestaciones cutáneas y está asociada al VEB.

Debido a su predilección por la línea media facial así como al aspecto clínico que puede simular otras enfermedades, antiguamente se le relacionó con el síndrome granulomatoso de la línea media.¹²

El diagnóstico certero requiere una cuidadosa correlación clínico patológica. Se recomienda que la biopsia sea incisional. En el estudio histopatológico se observa en dermis un denso infiltrado inflamatorio polimorfo que puede extenderse hasta el tejido celular subcutáneo, constituido por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. El tamaño de las células es variable, casi la mitad son de tamaño mediano y en menor proporción células grandes y pequeñas.¹⁴ Los linfocitos pueden mostrar epidermotropismo y tienen tendencia a invadir y destruir vasos sanguíneos. La necrosis que presenta por lo regular es extensa.

Las células neoplásicas expresan CD2, CD56, CD3 citoplasmático y proteínas citotóxicas como antígeno intracelular 1 de células T (TIA-1), granzima B y perforina. En los raros casos en los que el marcador CD56 resulta negativo, se requiere detectar la presencia de estas proteínas citotóxicas y del VEB por hibridación *in situ* para realizar el diagnóstico.¹⁵ Recientemente se ha relacionado el perfil inmunohistoquímico con la agresividad del tumor y se ha observado que la expresión de CD56(dim/-)CD16(+) implica un peor pronóstico.¹⁶

En un estudio realizado por Yang y cols. en 1,383 pacientes en el año 2015 con respecto a la predicción del pronóstico en este subtipo específico de linfoma¹⁷ se propuso un nomograma que incluye cinco variables: estadio, edad, ECOG (por sus siglas en inglés *Eastern*

Cooperative Oncology Group Performance Status), cifras de DHL e invasión primaria para predecir la supervivencia a cinco años. Por otro lado los niveles plasmáticos elevados de VEB y ferritina, entre otros, se han relacionado con dicho pronóstico; no obstante, se requieren investigaciones más amplias.^{18,19}

Este tipo de linfoma es clínicamente muy agresivo con un pronóstico mucho peor que para otros tipos de LCP con una supervivencia media de 12 meses.

TRATAMIENTO

Para aquellos pacientes con enfermedad localizada y en estadios tempranos, la radioterapia > 50 Gy es el tratamiento de primera elección, ya que es bien tolerada y proporciona buena respuesta inicial hasta en 80% de los pacientes. Aunque la recidiva local durante el primer año es común, pues se presenta hasta en la mitad de los casos tratados, debe iniciarse quimioterapia.

Si la enfermedad se encuentra diseminada o en estadios tardíos, la quimioterapia es la base del tratamiento. El régimen CHOP se utiliza ampliamente; sin embargo, existen nuevos protocolos con L-asparaginasa y gemcitabina que son más efectivos, pero también más tóxicos.²⁰

La alta incidencia de resistencia al tratamiento se relaciona con la expresión de un gen de resistencia a múltiples fármacos (ABCD1) y la marcada isquemia y necrosis hacen difícil la penetración de los agentes citotóxicos en el sitio afectado.

El tratamiento profiláctico en el sistema nervioso central debe considerarse en estadios Ann Arbor III y IV.²¹

La afección primaria fuera de la región nasal se relaciona con baja respuesta al tratamiento y peor pronóstico a corto plazo.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino de 24 años de edad, originario y residente del Estado de Morelos, acudió al Instituto Nacional de Cancerología por presentar un cuadro de tres meses de evolución, caracterizado por obstrucción de fosa nasal izquierda, epistaxis, eritema y aumento de volumen de región nasogeniana ipsilateral, la cual se ulceró posteriormente con aumento de la temperatura local. A la exploración física se detectó una dermatosis localizada a la cabeza que afectaba cara en región malar, nasal y palpebral inferior del lado izquierdo constituida por una neoformación eritematosa de 4 x 4 cm, bordes de aspecto infiltrado con ulceración central de 3 cm de longitud (**Figura 1**). En mucosa oral se observó aumento de volumen y placas blanquecinas

a nivel de paladar blando (**Figura 2**). En piel de tórax y abdomen se apreciaron pequeñas pápulas eritematosas ovales bien delimitadas, no mayores de 2 cm de diámetro, algunas con escama fina en su superficie (**Figura 3**). No se palparon crecimientos ganglionares regionales, ni hepatooesplenomegalia.

Con el diagnóstico presuntivo de celulitis facial más sinusitis granulomatosa se inició protocolo de estudio. Se solicitaron biometría hemática y química sanguínea, los cuales se encontraron dentro de los límites normales. La prueba de ELISA para VIH resultó negativa. La PCR con elevación notable (2,500 mg/dL).

En la primera biopsia obtenida por sacabocado se reportó exudado inflamatorio, fibrina, mucina y colonias bacterianas constituidas por cocos Gram positivos sin evidencia de células neoplásicas.

Con estos resultados se inició tratamiento con ceftriaxona más clindamicina sin mejoría, por lo que se decidió tomar una segunda biopsia incisional, esta vez por medio de un huso, que reportó linfoma de células T periféricas, con estudio de inmunohistoquímica positivo para CD56, CD30, CD3 y granzima (**Figuras 4 y 5**). La biopsia por aspiración de médula ósea resultó negativa a infiltración.

La radiografía de tórax, estudio citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo se reportaron sin alteraciones.

A pesar de iniciar tratamiento con quimioterapia: 3 ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vinocristina y prednisolona) con progresión a dos ciclos de ICE (ifosfamida + carboplatino + etopósido) más cinco sesiones de radioterapia cursó con evolución tórpida y finalmente falleció a los ocho meses del diagnóstico por falla hepática y renal.



Figura 1. Aspecto de la ulceración centro facial.

COMENTARIO

El linfoma extranodal T/NK representa un reto diagnóstico que requiere un alto índice de sospecha clínica, ya que es fácil confundirlo con otras enfermedades, incluyendo neoplasias como el carcinoma epidermoide nasofaríngeo, procesos infecciosos primarios de los senos paranasales de etiología fúngica (mucorales), bacterianos o parasitarios (leishmaniasis) o enfermedades autoinmunes como la granulomatosis de Wegener.



Figura 2. Aspecto de lesiones en paladar blando, empleando lámpara de Wood.



Figura 3. Placas eritematoescamosas en tórax posterior.

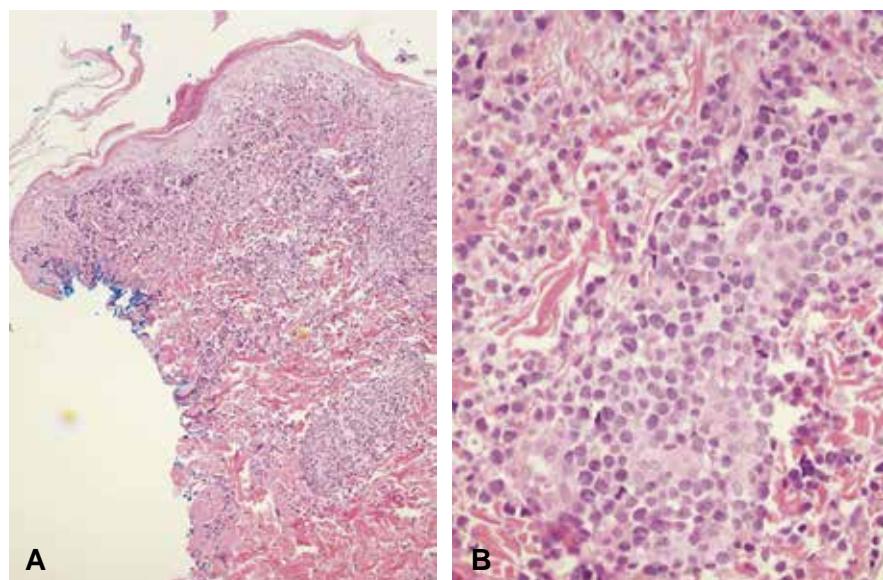


Figura 4.

A. H&E 10x. Tinción que muestra células neoplásicas que infiltran dermis papilar y reticular. **B.** H&E 40x. Infiltrado constituido por células de tamaño mediano con núcleos pleomórficos.

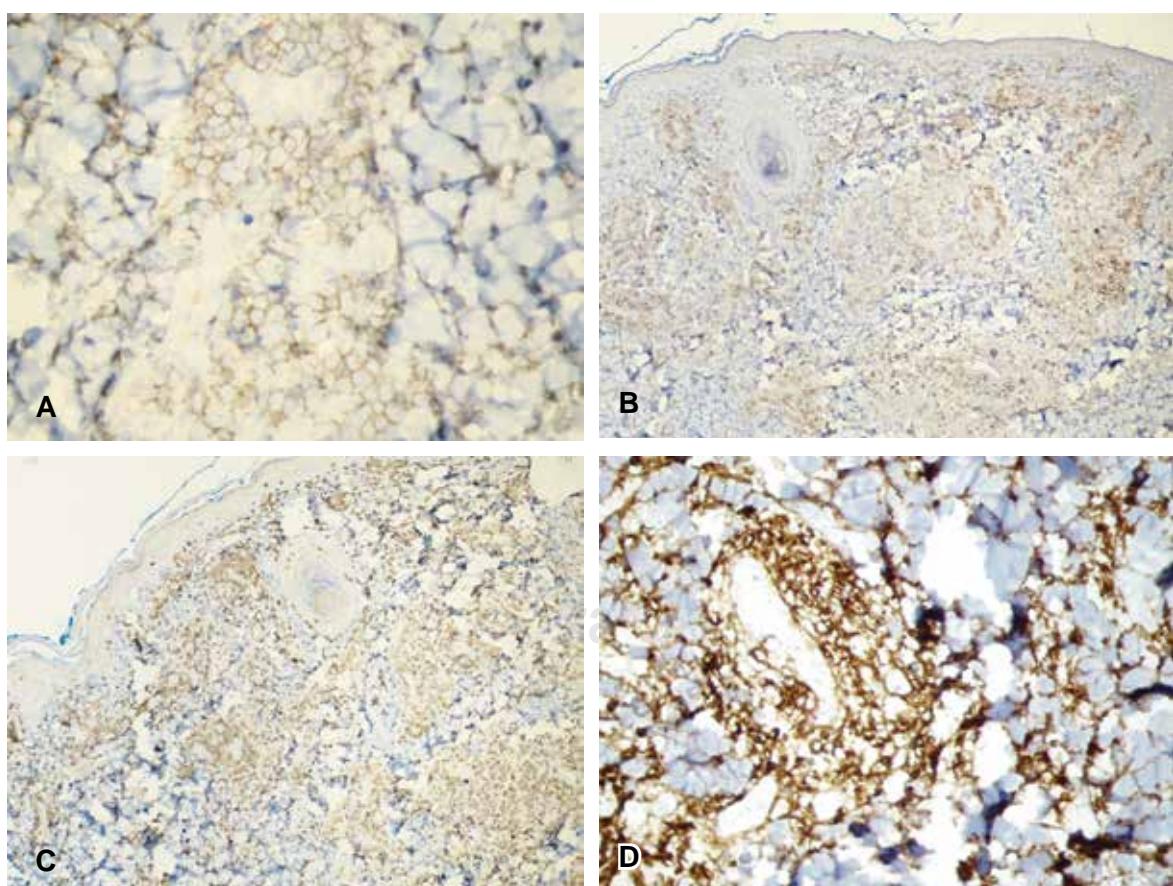


Figura 5. Inmunohistoquímica positiva para: **A.** CD56, **B.** CD30, **C.** CD3, **D.** Granzima.

Debido a la presencia de necrosis con frecuencia se requieren múltiples biopsias de buena calidad antes de llegar al diagnóstico de certeza.

Es importante tener en consideración este padecimiento como diagnóstico diferencial en aquellos pacientes que acuden por presentar placas eritematosas infiltradas y úlceras en la región facial. La localización en la línea media y la baja respuesta al tratamiento inicial son la clave para el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Connors J, Hsi E, Foss F. Lymphoma of the skin. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002; 1: 263-282.
- Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 3768-3785.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European organization for research and treatment of cancer. *Blood*. 1997; 90: 354-371.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW et al. *Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001. pp. 204-207.
- Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3,884 cases. *Blood*. 2009; 113: 5064-5073.
- Dores GM, Anderson WF, Devesa SS. Cutaneous lymphomas reported to the National Cancer Institute's surveillance, epidemiology, and end results program: applying the new WHO-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification system. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7246-7248.
- Yasukawa K, Kato N, Kodama K, Hamasaka A, Hata H. The spectrum of cutaneous lymphomas in Japan: a study of 62 cases based on the World Health Organization Classification. *J Cutan Pathol*. 2006; 33: 487-491.
- Han JH, Ko YH, Kang YK, Kim WS, Kim YJ, Kim I et al. Characteristics of cutaneous lymphomas in Korea according to the new WHO-EORTC classification: report of a nationwide study. *Korean J Pathol*. 2014; 48: 126-132.
- Liao JB, Chuang SS, Chen HC, Tseng HH, Wang JS, Hsieh PP. Clinicopathologic analysis of cutaneous lymphoma in Taiwan: a high frequency of extranodal natural killer/t-cell lymphoma, nasal type, with an extremely poor prognosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 996-1002.
- Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urosevic M, Döbbeling U, Burg G. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2000; 19: 78-86.
- Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol*. 2007; 38: 1293-1304.
- Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia*. 2005; 19: 2186-2194.
- Sosa Durán E. Linfoma Nasal de células T/NK: características epidemiológicas y clínicas. Experiencia en el Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México. México, UNAM-Tesis de subespecialidad. 2011. p. 6.
- Siu LL, Chan JK, Kwon YL. Natural killer cell malignancies: clinicopathological and molecular features. *Histol Histopathol*. 2002; 17: 539-554.
- Campbell SM, Peter SB, Zirwas MJ, Wong HK. Immunophenotypic diagnosis of primary cutaneous lymphomas: a review for the practicing dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3: 21-25.
- Yu JB, Zuo Z, Zhang WY, Yang QP, Zhang YC, Tang Y et al. Identification of immunophenotypic subtypes with different prognoses in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Human Pathol*. 2014; 45: 2255-2262.
- Yang Y, Zhang YJ, Zhu Y, Cao JZ, Yuan ZY, Xu LM et al. Prognostic nomogram for overall survival in previously untreated patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type: a multicenter study. *Leukemia*. 2015; 29: 1571-1577.
- Suzuki R, Yamaguchi M, Izutsu K, Yamamoto G, Takada K, Harabuchi Y et al. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and Peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 2011; 118: 6018-6022.
- Yamazaki E, Tomita N, Koyama S. Serum ferritin level is prognostic of patient outcome in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Medical Oncology*. 2014; 31: 149.
- Chaudhary RK, Bhatt VR, Vose JM. Management of extranodal natural killer/t-cell lymphoma, nasal type. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15: 245-252.
- Kim SJ, Oh SY, Hong JY, Chang MH, Lee DH, Huh J et al. When do we need central nervous system prophylaxis in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type? *Ann Oncol*. 2010; 21: 1058-1063.

Correspondencia:

Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega-González
Instituto Nacional de Cancerología.
San Fernando Núm. 22,
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14310,
Ciudad de México.
Tel. 5628 0400
E-mail: tvgderma@yahoo.com.mx