

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **45**

Número
Number **6**

Noviembre-Diciembre
November-December **2002**

Artículo:




Caso clinicopatológico

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Caso clinicopatológico

Isabel Oviedo,¹ Marcela Almaguer Rosas,¹ Marco Antonio Durán Padilla,¹ Mónica Romero Guadarrama¹

¹ Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM.

Resumen del caso clínico

Adolescente del sexo masculino de 13 años de edad sin antecedentes de importancia, cuyo padecimiento se inició 3 meses antes de su ingreso con la presencia de obstrucción nasal y rinorrea fétida, agregándose epistaxis ocasional de moderada intensidad. Recibió tratamiento a base de antibióticos por el diagnóstico clínico de sinusitis sin percibir mejoría. La obstrucción nasal progresó, motivo por el cual acudió a recibir atención médica, detectándose lesión tumoral en cavidad nasal derecha, con presencia de zona ulcerada extensa localizada en mucosa. Se le realizó biopsia del área afectada con el diagnóstico de linfoma nasal T/NK. Recibió varios ciclos de quimioterapia con metotrexate, vincristina y ciclofosfamida. Un día antes de su ingreso presentó aumento de volumen de región malar derecha e intensa hiperemia por lo cual recibió antibióticos con el diagnóstico de celulitis. En la exploración física presentó adecuada coloración de tegumentos e hidratación cráneo normocéfalo, pupilas isocóricas de reflejos normales y fondo de ojo normal. En región malar derecha se encontró hiperemia de piel, aumento de volumen y con dolor a la dígito-presión. Cavidad nasal derecha con lesión ulcerada de base necrótica, sin tumor residual visible. La faringe se encontró sin alteraciones. Los estudios de laboratorio mostraron Hb de 10 g/dL, Hto de 30.3, VGM de 75 fl, leucocitos de 10,200, plaquetas de 162,000, TP de 16 seg, TPT de 26.4 seg, albúmina de 3 g/dL, AST 77.8 U/L, ALT 131 U/L, DHL 658 U/L y fosfatasa alcalina 250 U/L. Se le realizaron hemocultivos que resultaron negativos y exudados faríngeos positivos a *Streptococcus*.

El tratamiento antibiótico fue suspendido a los 8 días por reacción medicamentosa adversa, permaneciendo estable y con hemocultivos negativos. Su evolución se complicó con fiebre de 38 grados y neutrofilia con importante bandemia. Reinició con antibióticos y además con nuevos ciclos de quimioterapia, la cual se administró durante 5 días. Posterior a la quimioterapia manifestó dolor abdominal intenso con distensión, ausencia de peristalsis, vómitos en pozos de café, 2 episodios de melena, epistaxis, gingivorragias y estertores basales bilaterales. Su condición general empeoró, se agregó hipotensión y finalmente paro cardiorrespiratorio irreversible a maniobras de reanimación.

Hallazgos macroscópicos

Se realizó la necropsia de un adolescente del sexo masculino, con complejidad ectomórfica, ligera palidez de tegu-

mentos y ausencia de cabello. Se observó aumento de volumen e hiperemia intensa en región malar derecha. Además se encontró distensión abdominal moderada. La laringe presentó hemorragias petequiales. A la apertura de la cavidad torácica se obtuvo abundante líquido cetrino, transparente y ligeramente amarillento, en cantidad aproximada de 1 litro en cada hemitórax. Los pulmones sin alteraciones en su superficie, aumentados de tamaño y peso, al corte se encontró consistencia aumentada del parénquima pulmonar con áreas de aspecto hemorrágico (figura 1). Además se observaron hemorragias petequiales en mucosa traqueal y aumento de tamaño de ganglios paratraqueales. El pericardio visceral tuvo múltiples hemorragias petequiales en su superficie. Se encontraron áreas hemorrágicas en el septum interventricular. A la apertura de la cavidad abdominal se obtuvo abundante líquido de ascitis en cantidad aproximada de 1 litro. Se encontró el hígado aumentado de peso (1,800 g) y tamaño (figura 2), con la superficie lisa y aspecto en "nuez moscada" caracterizado por áreas difusas de color pardo intenso, alternadas con áreas de color pardo claro, el corte de consistencia disminuida y friable. Bazo aumentado de peso (190 g) y tamaño de color violáceo de consistencia disminuida y friable (figura 3). La mucosa gástrica con hiperemia. Se encontraron múltiples lesiones de tipo ulcerativo en mucosa colónica, de bordes irregulares, base necrótica y color ligeramente verdoso. Resto de tubo digestivo sin alteraciones. Se encontró aumento de tamaño de ganglios peripancreáticos.

Hallazgos microscópicos

En la cavidad nasal lesión neoplásica caracterizada por una proliferación de células de aspecto linfocítico atípico, con núcleos hiperclomáticos, pleomórficos, de tamaño mediano a grande rodeando e invadiendo vasos sanguíneos (figura 4). En los ganglios linfáticos paratraqueales y peripancreáticos se observan abundantes linfocitos que forman folículos y células plasmáticas sobre un estroma de tejido conectivo laxo con hemofagocitosis caracterizada por histiocitos con numerosos eritrocitos en su interior (figura 5). En los pulmones se observó hemorragia intraalveolar y fibrina. En estómago, esófago y colon se encontraron áreas con isquemia y hemorragia de la mucosa sin infiltrado de neutrófilos. El riñón, páncreas y corazón no tuvieron alteraciones microscópicas. El hígado y el bazo presentaron

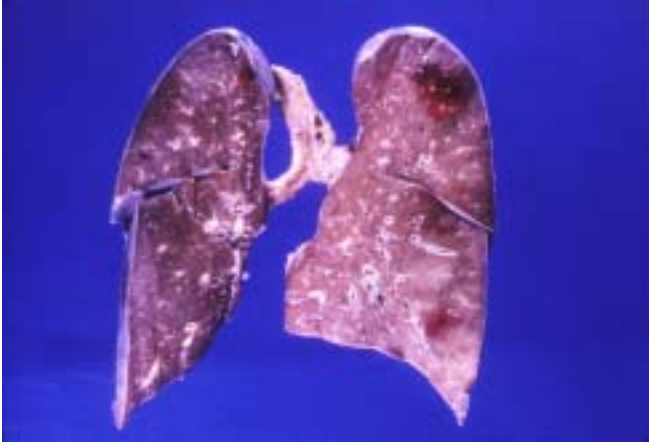


Figura 1. En ambos pulmones se observan hemorragias recientes.

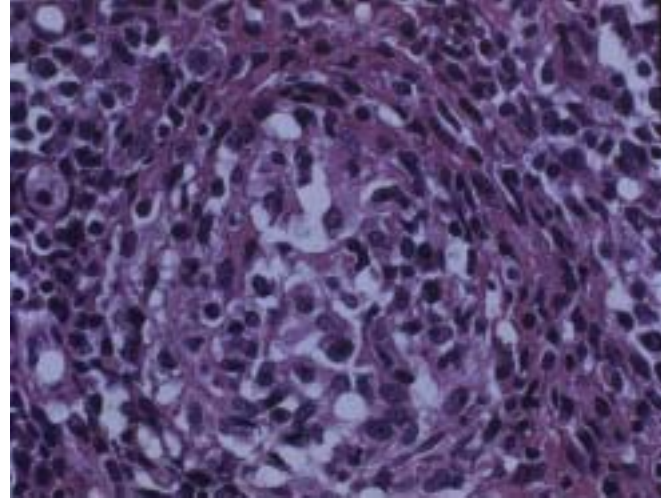


Figura 4. Células linfoides neoplásicas con daño angiocéntrico.



Figura 2. El hígado está aumentado de peso y tamaño.

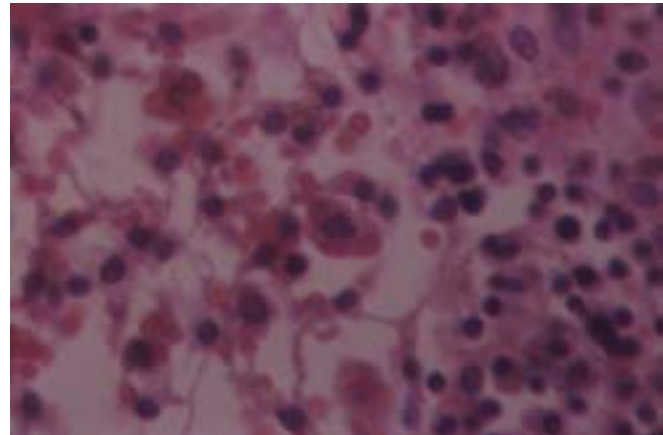


Figura 5. Corte histológico de ganglio linfático que muestra histiocitosis con eritrofagocitosis.



Figura 3. Superficie de corte del bazo que muestra esplenomegalia.

escasos histiocitos con numerosos eritrocitos en su interior localizados en los sinusoides. En la médula ósea se encontraron histiocitos con eritrocitos en su interior (hemofagocitosis) y una celularidad del 60% con presencia de las tres series hematopoyéticas. No se observaron células malignas.

Diagnósticos anatomopatológicos

Linfoma no Hodgkin de inmunofenotipo t/nk nasal,

Status posquimioterapia de 6 ciclos

Síndrome hemofagocítico reactivo

Hemorragias pulmonares bilaterales, en tráquea, laringe, epicardio, miocardio, esófago y estómago

Pancolitis neutropénica

Hidrotórax de 2,000 cc, ascitis de 1,000 cc.

Comentario clinicopatológico

Los linfomas de células naturales asesinas son procesos neoplásicos extraganglionares poco frecuentes. Su incidencia es mayor en países de América Latina, Guatemala, Perú y México,¹ y se han reportado mayor número de casos en Asia que en países occidentales, en los cuales la frecuencia es muy baja. Predomina en el sexo masculino, y se presenta preferentemente en adultos con edad media de 53 años, aunque puede presentarse a cualquier edad, con mayor incidencia en personas con inmunosupresión.³ Hasta hace algunos años se le denominó granuloma maligno centofacial y reticulosis polimorfa, pero con la aparición de herramientas diagnósticas fenotípicas como complemento del estudio histológico, se encontró que estaba constituido por células T principalmente. En cuanto a la patogénesis, se ha encontrado una estrecha relación entre el linfoma nasal de NK y el virus de Epstein-Barr evidenciada por la presencia del genoma de este virus en los casos de linfoma nasal NK. Las vías aéreas altas pueden ser un reservorio de virus de EB y los linfocitos de tipo "natural killer" son efectores de primera línea cuando se desarrollan respuestas inmunitarias en mucosas, por lo que en estas situaciones el virus de EB podría ser un factor de estimulación antigénica crónica, que posteriormente conduciría a una expansión descontrolada de células NK. Los linfocitos NK representan el 10% aproximadamente de las células (en la mucosa nasal son muy abundantes) y una de sus principales características es que no requieren una exposición previa a antígenos para poder destruirlos, por lo que representan una de las primeras líneas de defensa inmunológica. Dentro de la clasificación REAL (Revised European-American Lymphoma) y de la OMS⁵ se integran los linfomas extraganglionares de células T citotóxicas además del linfoma nasal, el linfoma de células T intestinal y el de células T que simula paniculitis. La primera manifestación clínica del linfoma nasal de células NK generalmente es la de obstrucción nasal determinada por la masa tumoral en crecimiento, además de rinorrea. Pueden presentarse ulceración del paladar, epistaxis y edema orbitario. La localización es predominantemente nasal, pero puede ser extranasal habiéndose descrito lesiones en piel, tejidos blandos, testículos, tracto respiratorio superior y tubo digestivo, aunque en estos casos se le denomina de tipo nasal.⁶ Generalmente no hay afección ganglionar incluso en los casos de recidiva o diseminación de la enfermedad y el síndrome hemofagocítico es una complicación común. La enfermedad puede dejar de ser localizada y encontrarse lesiones viscerales, sobre todo cutáneas, pulmonares y hepatoesplénicas. El curso clínico de esta entidad patológica es muy agresivo, con escasa respuesta terapéutica. El tratamiento requiere la combinación de quimioterapia y radioterapia pero a pesar de éstos la supervivencia es del 30% a los 5 años,³ aunque se ha informado hasta el 46-43%.⁴ El aspecto histopatológico del linfoma nasal de células NK es muy variable, con células linfoides

pequeñas, medianas y grandes pleomórficas. Una lesión importante que se encuentra presente, pero no de manera constante en los linfomas nasales NK es la invasión de las paredes de las arteriolas y vénulas que producen angiocentricidad y angiólisis con necrosis isquémica en algunos casos. Hay diversos estudios que demuestran que las células inflamatorias presentes entre las células neoplásicas producen factor de necrosis tumoral contribuyendo a la necrosis en los tumores.^{7,8} Por métodos de inmunohistoquímica las células neoplásicas expresan positividad para CD56, CD5RO y CD43(4), TIA-1 CD2, CD3 y Granzima A, y otros marcadores de esta subpoblación como CD 11b, CD16 y CD 57. No expresan todos los marcadores de células T pero son positivos para CD2 y CD7,⁹ en este caso se presentó un síndrome hemofagocítico como complicación de la neoplasia primaria, lo cual es común en los linfomas T. El síndrome hemofagocítico es una entidad que se caracteriza por la proliferación de histiocitos con hemofagocitosis en los tejidos como complicación de muchas enfermedades infecciosas así como de neoplasias que incluyen leucemias, linfomas, mieloma múltiple, tumores de células germinales, timomas y otros carcinomas. El síndrome hemofagocítico se presenta en cualquier sexo y edad, su etiopatogenia aún se desconoce con exactitud, pero se relaciona con defectos de la inmunorregulación, en especial con una activación y proliferación descontrolada de células T que determina una sobresecreción de citoninas Th 1 e interferón gamma e IL-2 activando así a las células T y monocitos y macrófagos. Se manifiesta con fiebre, hepatoesplenomegalia, alteraciones en la coagulación, eritema difuso, ictericia y trastornos neurológicos como crisis convulsivas. Los datos de laboratorio más importantes son las citopenias sin evidencia de hipoplasia medular que afectan por lo menos dos de las tres líneas celulares. La hemofagocitosis se observa principalmente en médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos. El diagnóstico diferencial se establece con procesos neoplásicos malignos.⁴

El caso clinicopatológico aquí presentado muestra la evolución natural característica del linfoma T nasal y sus complicaciones. En la literatura revisada hay muy poca información en estudios de autopsia de esta entidad.

Referencias

1. Elenitoba-Johnson KSJ, Zarate Osorno A, Meneses A, Krenacs L, Kingma DW, Raffeld, Jaffe ES. Cytotoxic granular protein expression, Epstein-Barr virus strain type, and latent membrane protein-1 oncogene deletions in nasal + lymphocyte/natural killer cell lymphomas from Mexico. *Mod Pathol* 1998; 11: 754-761.
2. Greer JP, Kinney MC, Lughran TP. T Cell, NK cell lymphoproliferative Disorders. *Hematology* 2001; 259-281.
3. García CJ, Matutes E, Piris MA, Reyes F. Síndromes Linfoproliferativos. *Roche* p. 266-2694.
4. Frenkel-Salamón, Bolea-Murga V, Durán PMA. Síndrome hemofagocítico en pediatría. *Anales Médicos Hospital ABC*. Vol. 46 Número 3. p. 137-141.

5. Sternberg SS. Diagnostic Surgical Pathology, Lippincott Williams and Wilkins, volumen 1, p. 909-910.
6. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, A Clinical evaluation of the international Lymphoma Study Group classification of Non Hodgkin's lymphoma Blood 1997; 89: 3909-3918.
7. Chan JKC. Putative natural killer cell neoplasms. ASCP Rev Anat Pathol 1998; 3: 77-145.
8. Chan JKC. Peripheral (T and NK cell lymphoma (abstract). Am J Surg Pathol 1997; 21: 118-119.
9. González CL, Medeiros HJ, Brazile RM, Jaffe ES. T cell lymphoma involving subcutaneous tissue: A clinic pathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. Am J Surg Pathol 1991; 15: 17-27.