

Algunos datos del linfoma T/NK

Some data of T/NK lymphoma.

Ángel Fernando Trigos-Pérez,^{1,2} Juan Carlos Alberto Marín-Corte,^{1,2} Adriana Guadalupe Arroyo-Altamirano,^{1,2} Guillermo José Ruiz-Argüelles^{1,2,3}

Resumen

Los linfomas T/NK son neoplasias poco frecuentes, de las que se tiene poca información bibliográfica y poca experiencia en su tratamiento; son de evolución rápida y tienen mal pronóstico. Se sabe que algunos factores de riesgo de padecer esta neoplasia son: la exposición a pesticidas, solventes, la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y la ascendencia asiática e hispanoamericana. Algunos de los factores pronósticos de mayor importancia son los estadios clínicos de Ann-Arbor al momento del diagnóstico, lo que se relaciona con establecer el diagnóstico oportuno porque la mayoría de los pacientes tienen retraso en el diagnóstico. Otros factores importantes en el pronóstico son la extensión al sistema nervioso central, la edad adulta y ciertos marcadores bioquímicos, como la deshidrogenasa láctica (DHL) y el fibrinógeno.

PALABRAS CLAVE: Linfoma; células T *natural killer*; virus de Epstein-Barr.

Abstract

Natural killer/T cell lymphomas (NKTCL) are rare neoplasms of which there are a limited bibliographical information and minimum experience in their treatment, they are rapidly evolving and with poor prognosis. It is known that some risk factors for developing this neoplasm are exposure to pesticides, solvents, infection by Epstein-Barr virus (EBV) and Asian and Hispanic American ancestry. Some of the most important prognostic factors are the clinical stages of Ann-Arbor at the time of diagnosis, which is related to achieving an opportune diagnosis since most of these patients are late in diagnosis. Other important factors in the prognosis are the extension to the central nervous system (CNS), adulthood and certain biochemical markers, such as lactic dehydrogenase (DHL) and fibrinogen.

KEYWORDS: Lymphoma; Natural Killer T-Cells; Epstein-Barr Virus.

¹ Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

² Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Puebla, México.

Recibido: 24 de abril 2019

Aceptado: 24 de mayo 2019

Correspondencia

Ángel Fernando Trigos Pérez
fernandotrigosp@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Trigos-Pérez AF, Marín-Corte JCA, Arroyo-Altamirano AG, Ruiz-Argüelles GJ. Algunos datos del linfoma T/NK. Hematol Méx. 2019 octubre-diciembre;20(4):287-292.
<https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3518>

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 39 años de edad, mestizo mexicano, inició su padecimiento actual en marzo de 2006 con obstrucción nasal, motivo por el que acudió a consulta tres años después, en 2009. La tomografía computada de cráneo y senos paranasales realizada el 3 de marzo de 2009 encontró poliposis nasal y granuloma de cornete inferior, por lo que fue sometido a tratamiento quirúrgico. El informe histopatológico del 18 de marzo de 2009 reportó un linfoma de células T/NK con necrosis y colonización bacteriana. Los estudios de laboratorio de sangre y de médula ósea se encontraron dentro de los parámetros normales. Se inició tratamiento con seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y dexametasona y como mantenimiento posquimioterapia se administró talidomida hasta febrero de 2015.

El paciente se perdió de su seguimiento anual de vigilancia de remisión de la enfermedad y acudió el 4 de enero de 2019 con un nuevo cuadro de obstrucción nasal, cefalea y exoftalmos, con nuevos estudios de laboratorio y gabinete que le realizaron el 31 de diciembre de 2018 con resultados de laboratorio dentro de parámetros normales y una nueva tomografía computada de órbitas simple (**Figuras 1 y 2**) en la que los antros maxilares, las celdillas etmoidales y el seno frontal izquierdo estaban ocupados por tejido blando de comportamiento expansivo, que originaron pérdida de neumatización, acompañado de proliferación de tejido blando que destruía la pared media de la órbita y se introducía a la cavidad orbitaria. La interpretación del estudio sugirió como primera probabilidad la reactivación de linfoma que comprimía y desplazaba el globo ocular a la izquierda infiltrando su músculo recto medial y en menor grado el recto inferior, sin aparente afectación del nervio óptico, condicionando de esta forma el exoftalmos unilateral; también se encontró desviación del tabique nasal a la derecha, aumento del volumen de los



Figura 1. Tomografía axial computada no contrastada en corte axial a nivel del seno etmoidal que muestra una masa retroocular izquierda, que penetra la lámina papirácea e infiltra las celdillas etmoidales.



Figura 2. Tomografía axial computada no contrastada que muestra un corte axial a nivel de los senos maxilares, que se encuentran ocupados de manera bilateral por tejido blando.

cornetes izquierdos que obstruían la vía aérea y aumento en el anillo de Waldeyer que afectaba predominantemente la hemifaringe izquierda.

El nuevo estudio de biopsia de médula ósea reportó médula normocelular con hemosiderosis secundaria leve, sin detectar células con fenotipo neoplásico; BCL2 t(14;18) y BCL-6 por FISH, negativo. Se realizó biopsia endonasal el 10 de enero de 2019 que reportó linfoma no Hodgkin de células T/NK, angiocéntrico con extensa necrosis. En la TAC de cuello del 21 de enero de 2019 se encontró aumento de volumen de tejido blando en la hipofaringe izquierda que obliteraba la vallécula ipsilateral en una extensión de 19 mm, linfadenopatía en los compartimentos ganglionares cervicales del nivel IV y V, bilaterales de densidad homogénea posiblemente de origen reactivo. Por lo que se llegó a la conclusión de recaída del linfoma y se decidió iniciar nuevamente tratamiento de quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y dexametasona. Actualmente el paciente está en tratamiento con quimioterapia.

DISCUSIÓN

Los tumores sinonasales representan menos de 1% de los tumores malignos;¹ la mayor parte corresponde a carcinomas epidermoides, mientras que los linfomas corresponden a menos de 1% de las neoplasias del cuello y cara. Los linfomas T/NK pertenecen a los linfomas no Hodgkin; son más agresivos que los linfomas de estirpe B y se ha observado que muestran mayor incidencia en personas jóvenes de origen asiático (80% de los nasales) y en aborígenes norteamericanos e hispanoamericanos (11% de los nasales), mientras que en la población caucásica corresponden a 9%.¹ Se ha observado que las personas hispanoamericanas tienen aproximadamente seis veces más prevalencia respecto a la población no hispanoamericana. Algunos factores de riesgo asociados con esta neoplasia son la exposición a

pesticidas y solventes; asimismo, se piensa que el virus de Epstein-Barr juega un papel importante en su causa.^{1,2} La manifestación sinusoidal se ha relacionado con peor pronóstico, con supervivencia general de 20-55% y de 37.9-49.5% en cinco años. Otro punto relevante es que a pesar de que aproximadamente 80% de estos linfomas afectan las vías respiratorias superiores, el tumor primario puede encontrarse en el aparato gastrointestinal, en la piel o incluso en el riñón.³ También pueden sobrevenir en las vías biliares, son muy raros y con evolución más agresiva, con supervivencia aproximada de tres meses al momento del diagnóstico.⁴

Respecto a los linfocitos NK, se trata de células con fenotipo CD3- D16/56 +, que juegan un papel importante en la inmunidad innata. Algunos de sus reservorios principales en el cuerpo humano son el hígado, la cavidad peritoneal y la placenta. Su diferenciación está dada por IL-15, IL-12, IL-7 IL-3 e IL-2. Estas células tienen la característica de derivar en neoplasias de difícil control que pueden originarse de células precursoras y de células maduras, generando un amplio espectro de leucemias y linfomas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se clasifican en linfoma extranodal T/NK, linfoma de células blásticas NK y leucemia agresiva de células NK.⁵

A pesar de que se ha observado que el virus de Epstein-Barr juega un papel muy importante en el origen del linfoma T/NK, se cree que también puede generar otros trastornos proliferativos de células T y NK, sobre todo en edad pediátrica y en los mismos grupos poblacionales en los que ocurre el linfoma, asiáticos y personas hispanoamericanas. A grandes rasgos, se divide en infección crónica por virus de Epstein-Barr activa y linfoma T de la infancia.⁶ Otra afección linfoproliferativa de células NK que se ha asociado es la gastropatía linfoide, que no se relaciona con el virus de Epstein-Barr.⁷

Se ha propuesto que el hecho de que ocurra en tan alto porcentaje de tumor primario en la cavidad nasal se debe a que las células NK normalmente se encuentran en esta zona como primera defensa de la inmunidad innata.⁸

En el estudio publicado por Wajda y su grupo¹ se evaluaron 68 pacientes con linfomas en los senos nasales, de los que sólo 7% tenían un linfoma T/NK, únicamente dos pacientes tenían infiltrado en los senos paranasales, uno en el etmoidal y otro en el maxilar. Esto habla de la escasa prevalencia de esta neoplasia y explica la falta de consensos para decidir el esquema terapéutico más adecuado para tratarla. Se ha reportado respuesta favorable a la quimioterapia con diversos agentes, como L-asparaginasa o daratumumab ante los linfomas T/NK resistentes a esquemas convencionales de quimioterapia, también se han probado alemtuzumab combinado con el esquema CHOP con buenas respuestas y se ha estudiado el efecto *in vitro* del bortezumib observándose buena actividad antitumoral.⁹ Sin embargo, aún falta experiencia para administrar a todos los pacientes esos fármacos y el tratamiento suele basarse en la experiencia del médico tratante.

Se sabe que los linfomas T/NK tienen baja incidencia de invasión al sistema nervioso central; sin embargo, éste es un factor de mal pronóstico, con supervivencia media de 3.8 meses tras su diagnóstico, motivo por el que debe considerarse en todo paciente afectado por esa neoplasia. Esto se dio a conocer en otro estudio realizado por Nevel y colaboradores,¹⁰ en el que se analizaron 60 casos entre 1995 y 2016; se observó que únicamente 10 pacientes (16.7%) tuvieron afectación en el sistema nervioso central y 8 de los pacientes tuvieron enfermedad leptomeníngea, uno con afectación únicamente encefálica y uno en las meninges y el encéfalo simultáneamente, lo que indica que la manera más frecuente de manifestación es meníngea.

Respecto a su clasificación histopatológica, ésta ha evolucionado en los últimos años. Los que antes eran conocidos como granulomas letales de la línea media actualmente se clasifican por la existencia de marcadores granzima B (GranB), antígeno restringido intracelular T(TIA-1) y perforina y, como ya se mencionó, la mayor parte expresa antígenos del virus de Epstein-Barr, este último de gran utilidad para determinar el comportamiento del tumor porque se ha observado mayor destrucción vascular, necrosis y fenotipo citotóxico cuando está presente. Asimismo, es de gran importancia conocer el inmunofenotipo que expresan estos tumores, que puede mostrar un patrón de expresión de células NK (CD2+, sCD3-, cCD3ε+, CD56+, CD16+/-, germlina TCR) y de células T (sCD3+, CD56-, GranB+, con TCRα/β y TCRγ/δ).²

Respecto a sus manifestaciones, en un estudio publicado por Hu y colaboradores¹¹ se analizaron 278 casos de pacientes con linfomas T/NK nasales y se observó que los síntomas más frecuentes fueron la congestión nasal en 39.8% de los casos, edema palpebral en 21.3% de los pacientes, dolor ocular en 14.6%, exoftalmos en 10.7%, fiebre en 6.2%, exudado nasal purulento en 7.9%, anosmia en 5.1% y cefalea en 4.5%. Asimismo, se observó que los pacientes con síntomas oculares eran más propensos a complicarse con síntomas B, con valor $p < 0.05$. A su vez, se observó relación entre la existencia de ADN para virus de Epstein-Barr y los síntomas oftalmológicos con $p < 0.01$. Además, los síntomas oftalmológicos se relacionaron con retraso mayor en el diagnóstico, porque a 51.8% de los pacientes con este diagnóstico que acudieron a una clínica de oftalmología se les dio tratamiento sintomático debido a un diagnóstico incorrecto, en comparación con el resto de pacientes estudiados sin síntomas oftalmológicos, de los que solo 29.3% tuvo un primer diagnóstico incorrecto, con $p < 0.01$.

En otro estudio realizado por Sánchez-Romero y su grupo¹² se estudiaron 86 casos de linfomas T/NK de las vías aero-digestivas superiores, todos ellos de Guatemala. Como lo han comentado otros autores, se sabe que estos linfomas afectan más a personas de origen hispanoamericano; en este estudio se observó que 90.6% de los pacientes tenían ascendencia maya. Se observó que la incidencia era mayor en hombres (68.3%) con edad media de manifestación de 34.7 años. Se realizó hibridación *in situ* en las biopsias de estos pacientes para detectar infecciones por el virus de Epstein-Barr, que fue positiva en todos los pacientes. Un dato interesante de este estudio fue que el pronóstico en los pacientes pediátricos fue mejor respecto al de los adultos, con tasa de supervivencia y remisión completa de 93.7% en niños comparada con la de los adultos que fue de 22.3%.

Otros factores de pronóstico valorados por Liu¹³ fueron las concentraciones elevadas de DHL, los pacientes con esa elevación tuvieron menor supervivencia global comparada con la de los pacientes con valores bajos ($p = 0.002$); asimismo, las concentraciones bajas de fibrinógeno se asociaron con peor supervivencia ($p = 0.003$) y la existencia de esplenomegalia ($p = 0.003$).

Asimismo, Wong y colaboradores¹⁴ mencionan que en términos histológicos y sin marcadores inmunohistoquímicos, es fácil confundir los linfomas T/NK con vasculitis granulomatosa y poliangeítis (antes conocida como granulomatosis de Wegener).¹⁴ Además, muchas veces se retrasa el diagnóstico por los síntomas que simulan diversas enfermedades otorrinolaringológicas, como rinosinusitis crónica, incluso en algunas ocasiones se manifiesta inicialmente con complicaciones como celulitis nasal o fístulas palatinas. Los linfomas T/NK suelen mostrar infiltrado difuso de células polimorfas, acompañadas de células de infiltrado inflamatorio (neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas), así como granulomas con áreas de necrosis.⁴

Varelas⁸ observó que el principal factor pronóstico es el estadio de Ann-Arbor en el que se encuentra el paciente al momento del diagnóstico, de modo que pueda iniciarse el tratamiento quimioterapéutico temprano, lo que es más relevante que el sitio de manifestación del tumor primario. Los porcentajes de detección en cada estadio son 58% para el estadio I, 19.1% para el estadio II, 1.7 para el estadio III y 17% para el estadio IV. A pesar de que la mayor parte se detectan en estadios tempranos, aún hay un gran porcentaje que se detecta en el estadio IV y esto afecta considerablemente el pronóstico.¹²

CONCLUSIONES

Los linfomas T/NK son neoplasias hematológicas de difícil manejo, cuyo factor pronóstico más importante es la detección oportuna que permita el tratamiento temprano, por lo que es de gran importancia conocer los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas más frecuentes. Al ser una enfermedad que genera síntomas oftalmológicos y nasales, en muchas ocasiones los pacientes acuden en primera instancia con otorrinolaringólogos u oftalmólogos, debido a esto, es de gran importancia que dichos especialistas inicien de manera temprana el manejo integral en colaboración con especialistas en hematología.

REFERENCIAS

1. Wajda BN, Rabinowitz MR, Nyquist GG, et al. Paranasal sinus lymphoma: retrospective review with focus on clinical features, histopathology, prognosis, and relationship to systemic lymphoma. *Head Neck* 2017;39(6):1065-1070. doi: 10.1002/hed.24686.
2. Haverkos BM, Pan Z, Gru AA, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): An update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases. *Curr Hematol Malig Rep* 2016;11(6):514-527. doi:10.1007/s11899-016-0355-9.
3. Elshiekh M, Naresh KN. A rare case of renal intravascular NK/T-cell lymphoma. *Blood* 2008;132(12):1354. doi:10.1182/blood-2018-06-856724.
4. Ito H, Hiraiwa S, Sugiyama T, et al. An autopsy case of primary extranodal NK/T cell lymphoma (extranodal NK/T-

- cell lymphoma) of the bile duct. *J Clin Gastroenterol* 2019. doi:10.1007/s12328-018-00931-1.
5. Valdivia-Ferruffino D, Assis MA, Pérez-Romano B, et al. Neoplasias de células NK: informe de catorce casos estudiados en una sola institución. *Hematología* 2010;11(3):129-135.
 6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-2390. doi 10.1182/blood-2016-01-643569.
 7. Chihara D, Oki Y. NK-Cell Lymphomas. 163-184 C. Querfeld et al. (eds.), T-Cell and NK-Cell Lymphomas, Cancer Treatment and Research 2019; 176. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99716-2_8.
 8. Varelas AN, Ganti A, Eggerstedt M, et al. Prognostic indicators of survival in sinonasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Laryngoscope* 2019; 00:1-6. doi: 10.1002/lary.27886.
 9. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2018;131(23):2528-2540. doi:10.1182/blood-2017-12-791418.
 10. Nevel K, Daras M. Clinical presentation, treatment, and outcome in patients with central nervous system involvement of extranodal natural killer/t-cell lymphoma. *Neuro-Oncology* 2017;19(6):vi42. doi:10.1093/neuonc/nox168.163.
 11. Hu Z, Wang Y. The factors associated with the early diagnosis of nasal NK/T-cell lymphoma with prominent ocular symptoms and general nasal NKTL. *Am J Otolaryngol* <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.01.012>.
 12. Sánchez-Romero C, Paes de Almeida O, Rendón-Henao J, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in Guatemala: An 86-case series emphasizing clinical presentation and microscopic characteristics. *Head Neck Pathol* 2019; first on line. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01027-z>
 13. Liu YZ, Bi LQ, Chang GL, et al. Clinical characteristics of extranodal NK/T-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Manag Res* 2019;11:997-1002. doi:10.2147/CMAR.S18378
 14. Wong DJY, Parry LA, Bloch AE, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, with retrobulbar extraconal phlegmon and naso-oral fistula. *BMJ Case Rep* 2019;12:e227160. doi:10.1136/bcr-2018-227160.