

## TRABAJOS ORIGINALES

### Linfomas a células T Post Tímicos

Dres. N. V. Seminario; D. Díaz; R.B. Maita; J. Victorio; J. La Serna; M.N. Rivera.  
Instituto de patología Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú.

#### RESUMEN

Se realizó el estudio prospectivo de veinte pacientes con linfoma a células T post tímicos, grupo de linfomas heterogéneo con un comportamiento clínico que varió de bajo a alto grado de malignidad. Se aplicó inmunomicroscopía y la clasificación propuesta por Eliane S. Jaffe. Se consideró especialmente el diagnóstico diferencial del grupo de lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas, que correspondió al 65% de los casos, de ellos, el 46% fueron diagnosticados como linfoma a células T nasal angiocéntrico.

#### INTRODUCCIÓN

Los linfomas a células T post tímicos corresponden a un espectro de entidades de bajo a elevado grado de malignidad, son linfomas y leucemias en los cuales las células neoplásicas expresan antígenos normalmente presentes en linfocitos T maduros; usualmente expresan CD4 ó CD8 pero no ambos. Las células neoplásicas frecuentemente tienen fenotipo anormal al expresar algunos Ag-PAN T pero no todos. Las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas representan junto con el linfoma anglocéntrico una entidad clínico patológica de grado variable de agresividad clínica (5).

El linfoma nasal presenta: el inmunofenotipo, células T/NK, necrosis, y un patrón de crecimiento angiocéntrico angioinvasivo; morfológicamente se caracteriza por un amplio espectro citológico y predominan las células de tamaño pequeño o mediano. En casos de pronunciado infiltrado inflamatorio la enfermedad es difícil de distinguir de procesos inflamatorios o infecciosos (4).

En el Perú la incidencia de linfoma nasal es elevado, representando el ocho por ciento de las neoplasias malignas linforeticulares (8). Asimismo, es de interés considerar un mejor conocimiento de neoplasias con fenotipo y genotipo idénticos a linfoma T nasal en lugares extranodales como piel, tejido celular subcutáneo y tracto gastrointestinal; actualmente se les denomina linfomas a células T/NK tipo nasal (4).

#### MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se realizó en el Instituto de Patología de la U.N.M.S.M. en 20 pacientes procedentes de Lima y de otros lugares del Perú. De cada paciente se obtuvo biopsias que fueron remitidas al laboratorio en solución salina tamponada. Las biopsias se dividieron para:

- 1) Cortes por congelación y método por inmunofluorescencia para marcadores de linfocitos T (CD3, CD4 y CD8), inmunoglobulinas en células plasmáticas (G,M,A,K y LAMBDA).
- 2) Fijación en formalina tamponada y cortes en parafina, coloraciones: H.E., reticulina y PAS; método streptavidin para receptores CD43, CD45 e investigación de Ag. para virus Epstein Barr.

Se revisaron las historias clínicas, se anotaron los resultados de inmunomicroscopía

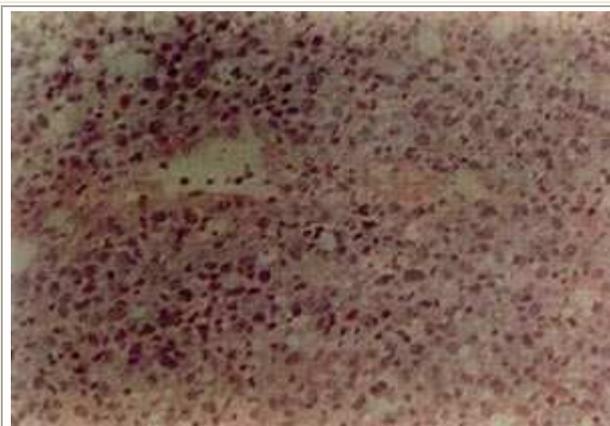
y se clasificaron los linfomas T post tímicos. Se estableció el diagnóstico diferencial de linfomas angiocéntricos a células T/NK.

## RESULTADOS

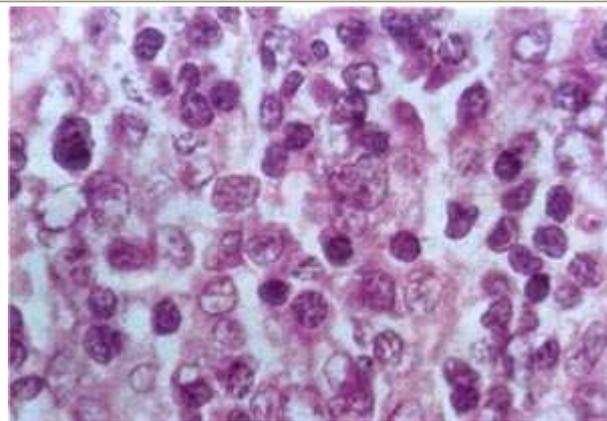
Se diagnosticaron linfomas T post-tímicos en 20 pacientes. El más frecuente fue linfoma cutáneo a células T/NK tipo nasal y el menos linfoma T cutáneo a células grandes y pequeñas o linfoma difuso mixto. (Ver foto No. 1) (Ver microfotografía No. 1 y No.2).



**Foto 1.** Caso No. 8  
Dg.: Linfoma T Nasal



**Microfotografía 1.** Caso No 5  
Angiocentricidad y Abgioinvasión. Dg. Linfoma cutáneo  
T/NK. Coloración: H.E. 200X



**Microfotografía 2.** Caso No 7  
Dg. Linfoma T cutáneo a linfocitos grandes y pequeños .  
Coloración: H.E. 400X

La edad de los pacientes varió entre 18 y 79 años, 10 pacientes fueron mujeres y 10 hombres. El tiempo de enfermedad varió entre tres meses (micosis fungoides con eritrodermia generalizada) y cuatro años (micosis fungoide en estadio de placa). (Ver Tabla No. 1)

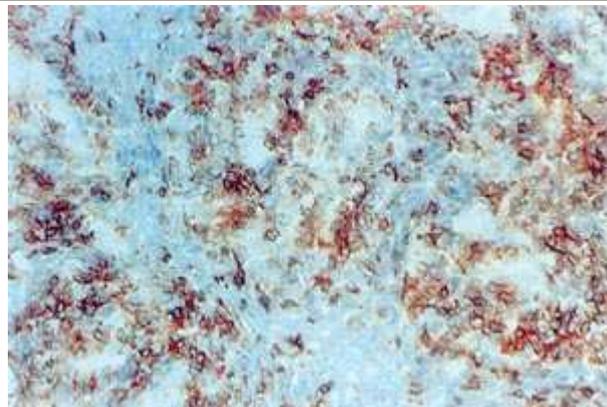
**TABLA No 1: LINFOMAS A CÉLULAS T POST TÍMICOS**

Caso No.	Edad	Sexo	Signos y Síntomas	Localización	Diagnóstico histopatológico	Investigaciones
1	44	M	4 meses	Eritema facial	Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
2	44	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
3	24	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
4	24	F	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
5	18	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
6	24	F	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
7	21	F	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
8	24	F	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
9	24	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
10	41	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
11	21	F	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
12	21	F	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
13	21	F	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
14	21	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
15	21	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
16	21	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
17	21	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
18	21	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
19	21	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr
20	21	M	12 meses	Prurito, eritema facial	Linfoma T CD45 RO Linfoma T CD45 RO	Linfoma T CD45 RO No virus Epstein Barr

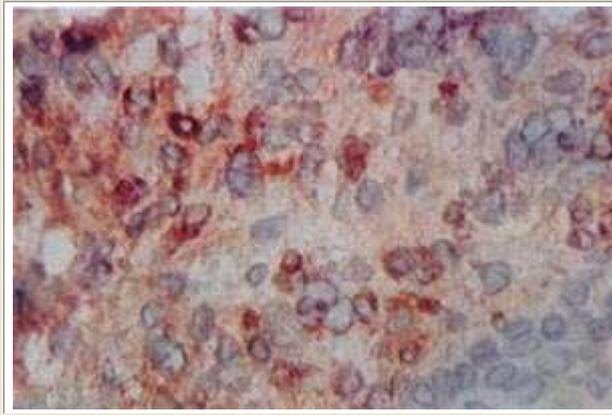
Los pacientes con linfoma T nasal tuvieron diagnóstico diferencial clínico con Leishmaniasis Mucocutánea y síndrome de la línea media. Ellos presentaron compromiso de la pirámide nasal, paladar blando, etc. y todos tuvieron antígeno virus Epstein Barr+. Todos los linfomas cutáneos T/NK tipo nasal tuvieron virus Epstein Barr+ y el cincuenta por ciento localización en piel de cara. (Ver foto No.2) (Ver microfotografía No.3 y No.4)



**Foto 2.** Caso No 5  
Dg.: Linfoma cutáneo T/NK tipo nasal



**Microfotografía 3.** Caso No. 1  
Dg. Linfocitos CD 43+. Método Streptavidin 200X



**Microfotografía 4.** Caso No. 1  
Ag. Epstein Barr+. Método Streptadivin 400X

## DISCUSIÓN

En 1954 el Profesor Weiss llamó la atención sobre la elevada incidencia en el Perú de un tipo especial de neoplasia maligna linforeticular, que en la mayoría de los casos se inició en la nariz, en la piel de la pirámide nasal o en la mucosa de la cavidad nasal. Ella compromete senos paranasales, paladar blando, faringe y puede extenderse a la laringe. A veces, involucra la base del cerebro con muerte del paciente o se disemina a los ganglios linfáticos generalizándose la enfermedad. Una de las características es su distribución geográfica. La mayoría de pacientes son de la costa norte peruana, especialmente de Piura y de la región central alrededor de Lima (8).

Nuestros resultados acusan características clínicopatológicas e inmunomicroscópicas similares a lo descrito en la bibliografía (4,5). El linfoma a células T/NK nasal es una entidad clínico-patológica que se presenta con lesión destructiva de la línea medio facial y/o obstrucción de las fosas nasales.

En las biopsias con severo proceso inflamatorio se recomienda especial énfasis en la atipia citológica de las células linfoides, su actividad mitótica, necrosis, angiocentricidad y angioinvasión. Esto último es diferente al patrón perivascular de infiltración que se observa en lesiones benignas y malignas (4,5). El diagnóstico temprano es importante en los linfomas T/NK nasal y cutáneo tipo nasal por su sensibilidad a la radiación. El pronóstico en casos de linfoma T nasal es pobre y sin remisiones prolongadas aún con quimioterapia agresiva (6,7). El virus Epstein Barr se encuentra positivo en los linfomas T/NK nasales o tipo nasal. Se le relaciona con la patogenia de estas enfermedades e induce la expresión de citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa, que explicaría la abundante necrosis que se encuentra en las biopsias. La persistencia del virus podría estar en relación a determinado tipo de inmunodeficiencia en los pacientes.

## CONCLUSIONES

1. Los linfomas a células T post tímicos más frecuentes fueron: el linfoma T cutáneo a células T/ NK tipo nasal y el linfoma T/NK nasal; este último fue el de peor pronóstico.
2. La inmunohistoquímica fue de utilidad en el diagnóstico definitivo al establecer el inmunofenotipo de las células T y la presencia de antígeno virus Epstein Barr en los linfocitos neoplásicos.

3. Los linfomas T cutáneos a linfocitos grandes fueron difusos y de elevado grado de malignidad.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. BELJAARDS R. C.; et. al: Primary Cutaneous CD-30-Positive large cell Lymphoma: Definition of a New Type of Cutaneous Lymphoma with a favorable prognosis. A European Multicenter study of 47 patients. *Cancer* 1993 ; 71 : 2097-104.

2. BUNN P: Cutaneous T Cell Lymphomas. *British Medical Journal* Vol. 1994;308: 551-552.

3. HAMMER E.; et. al.: Immunophenotypic and Genotypic Analysis in Cutaneous Lymphoid Hyperplasias. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993;28(3):426-33.

4. JAFFE E.S.; et. al.: Report of the Workshop on nasal and Related Extranodal Angiocentric T/NK-Cell Lymphomas: Definitions, Differential Diagnosis, and Epidemiology. Report submitted to *Am. J. Surg. Pathol.* 1994.

5 JAFFE E.S.: An Approach to the classification of Post-Thymic T-Cell Malignancies. *Lymphoid Malignancy.* Field & Wood. 1987.: 91- 95.

6. KANAVAROS P.; et. al.: Nasal T-Cell Lymphoma: A Clinicopathologic entity Associated with Peculiar Phenotype and with Epstein-Barr Virus. *Blood*;1993, 81 (10): 2688-95.

7. MIKETIC L.M.; et. al.: Cutaneous T-Cell Lymphoma: Value of CT in Staging and Determining Prognosis. *AJR Am. J Roentgenol*; 1993. 160 (5): 1129--32.

8. MISAD O.; et. al.: An Overview of Lymphoreticular Malignancies in Peru. *Pathogenesis of Leukemias and Lymphomas: Environmental Influences*:1984, 85-93.

9. MONTALBAN C.; et. al.: Peripheral T-Cell Lymphoma: A Clinicopathological Study of 41 cases and Evaluation of the Prognostic Significance of the Updated Kiel Classification. *Histopathology*; 1993,22 (4): 303-10.