

## CASO CLÍNICO

# Linfoma T/NK nasal fenotipo T citotóxico

## *Nasal NK/T cell lymphoma of cytotoxic T phenotype*

Verónica Vilcahuamán<sup>1</sup>, Celia Moises<sup>2</sup>, Gadwyn Sánchez<sup>2</sup>, Domingo Carbajal<sup>3</sup>

### RESUMEN

El linfoma nasal de células T/natural killer fue definido y caracterizado, en el año 2001, por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se localiza preferentemente en las fosas nasales y senos maxilares, mostrando un curso clínico agresivo, definido por destrucción de los tejidos circundantes. Se ha observado una frecuente asociación con el virus de Epstein-Barr, de difícil tratamiento. Se presenta un caso con buena respuesta terapéutica a la radioterapia.

**Palabras clave:** Linfoma nasal de células T/NK, Virus de Epstein-Barr, Radioterapia.

### SUMMARY

Nasal T cell/natural killer lymphoma was defined and described, in 2001, by the World Health Organization (WHO). It typically appears in the nasal cavity and maxillary sinuses, showing an aggressive clinical course, characterized by destruction of surrounding tissue. A frequent association with Epstein-Barr virus has been reported, which hampers the treatment. We present a case with good therapeutic response to radiotherapy.

**Key words:** Nasal NK/T cell lymphoma, Epstein-Barr virus, Radiotherapy.

### INTRODUCCIÓN

El linfoma nasal a células T/natural killer (LNT/NK), es un linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo, de localización preferente en el tracto respiratorio superior (sobre todo en cavidad nasal) y de pronóstico ominoso, ya que la supervivencia media es de 12-18 meses aproximadamente; siendo además importante considerarla en nuestro medio entre los diagnósticos diferenciales de lesiones centofaciales<sup>1</sup>.

Se presenta mayormente en orientales y sudamericanos, entre los 50-60 años de edad y con ligera preferencia por el sexo masculino (2:1). Su etiología es desconocida, pero la presencia del virus Epstein-Barr (EBV) es una constante, lo que sugiere un papel etiopatogénico importante del virus en el desarrollo de esta enfermedad.<sup>2,3</sup>

Deriva en su mayoría de células NK (CD2+/CD56+) y en una minoría de los casos de células T periféricas (CD2+/CD56-) de fenotipo T citotóxico (postímicas).

Presentamos un caso de linfoma nasal T/NK fenotipo T tratado con radioterapia que presentó una evolución favorable.

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 78 años de edad, nacido en Apurímac y procedente de Lima, con antecedentes de HTA, insuficiencia renal crónica, anemia y angina, así mismo antecedente de fumador de tres cajetillas diarias y consumo de alcohol por 20 años, mas no en la actualidad, tampoco refería viajes en el último año.

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú.

<sup>2</sup> Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú.

<sup>3</sup> Médico asistente del Servicio de Patología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú.

Correspondencia: Verónica Vilcahuamán Rivera a 88versa123@hotmail.com

Acudió a la consulta con un tiempo de enfermedad de diez meses, caracterizado por la aparición de una lesión ulcerativa, sangrante, en mucosa nasal, seis meses antes del ingreso dicha lesión se impetiginiza, presentando además secreción purulenta por fosas, dolor, tupidez nasal y dificultad para respirar.

Al examen se apreciaba lesión ulcerativa, infiltrativa, en mucosa nasal (**Fotografía 1**), que se extendía a labio superior y región nasal, con costras y secreción sanguino-purulenta por fosas nasales, sin perforación de tabique nasal ni lesión en mucosa oral (**Fotografías 2 y 3**); ausencia de adenomegalias.



**Fotografía 1.** Lesión costrosa e infiltrativa de región nasal y región perioral superior.



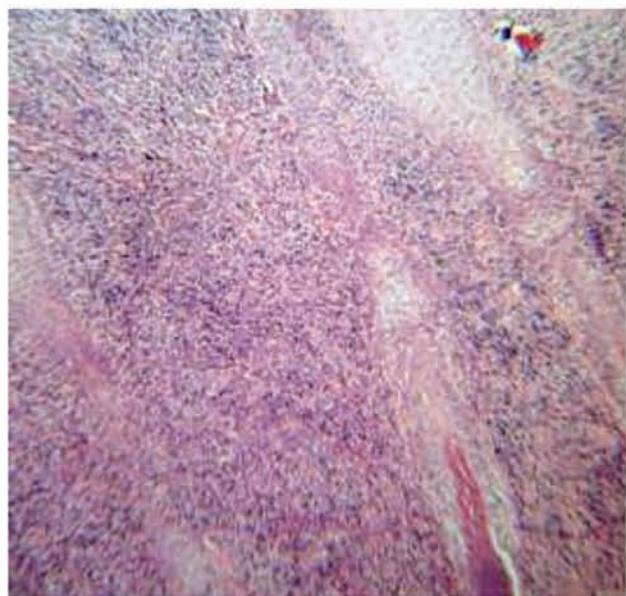
**Fotografía 2.** Placa infiltrada, eritematosa y de bordes definidos.

En los exámenes de laboratorio se observó anemia normocítica normocrómica, alteración de la función renal (úrea: 110mg/dl, creatinina: 3.7mg/dl y depuración de creatinina: 16.84ml/min), VSG: 65mm/h, PCR: 2.3mg/L, IgE: 1 246mg/dL, DHL: 248UI/L,  $\beta$ 2 microglobulina: 10.7mg/L,

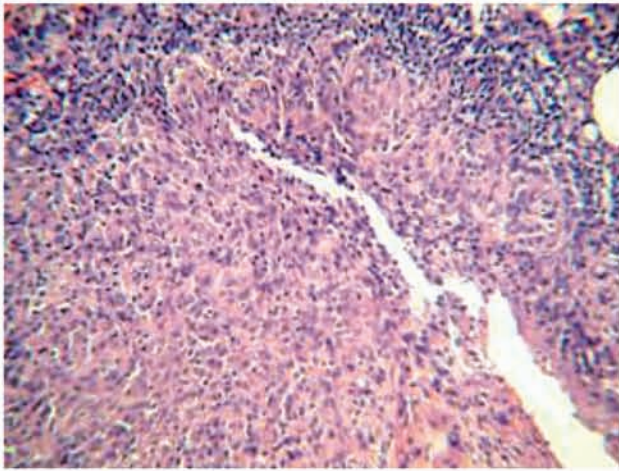


**Fotografía 3.** Placa infiltrada en región nasal e incremento de volumen de región malar izquierda.

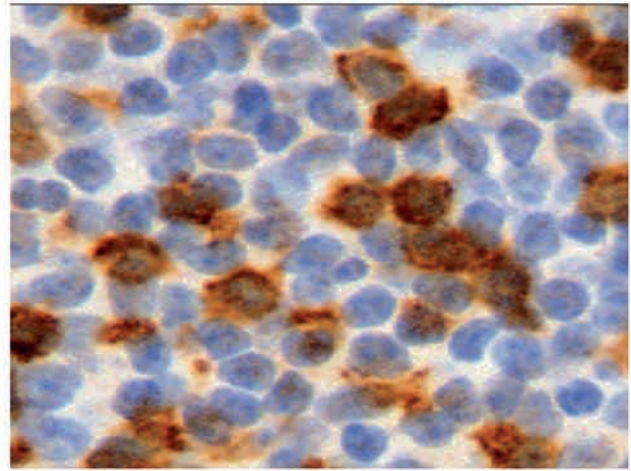
anticuerpo Epstein Barr negativo y pruebas de hepatitis viral negativas. Se realizó estudio para leishmania (leishmanina, impronta, examen directo, biopsia y cultivo) los cuales también fueron negativos. La tomografía computarizada del macizo facial mostró engrosamiento distal de la fosa nasal y nivel hidroaéreo a nivel del seno maxilar sin compromiso óseo. En la histopatología se evidenció dermis con marcado infiltrado intersticial linfocitario (**Fotografías 4 y 5**), el cual al estudio de inmunohistoquímica mostró ser CD8+ (**Fotografía 6**), CD3+ (**Fotografía 7**), CD4 levemente positivo (**Fotografía 8**) y Ki67 en 20-30% de células tumorales (**Fotografía 9**), el CD20 fue negativo (**Fotografía 10**), al igual que el CD56 (**Fotografía 11**) y que el EBV LMP1. El aspirado de médula ósea no mostró infiltración linfomatosa.



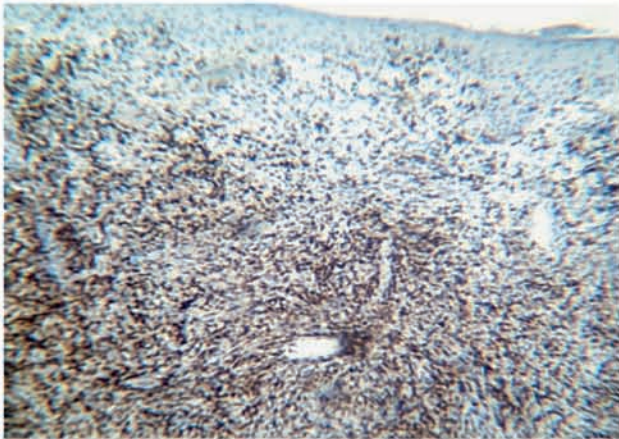
**Fotografía 4.** Infiltración linfocitaria marcada que abarca toda la dermis. HE 10X.



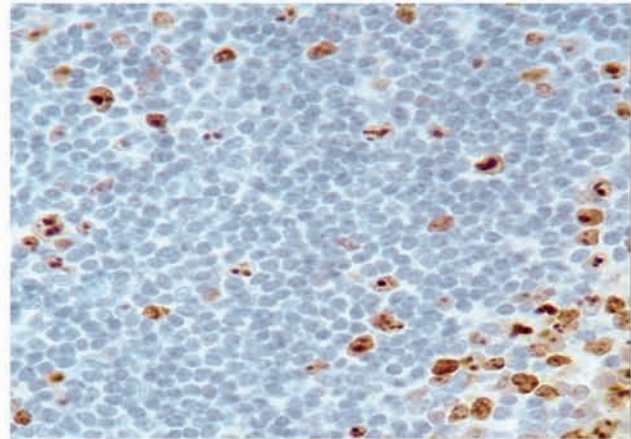
Fotografía 5. Infiltración monomórfica a predominio de linfocitos con atipia. HE 40X.



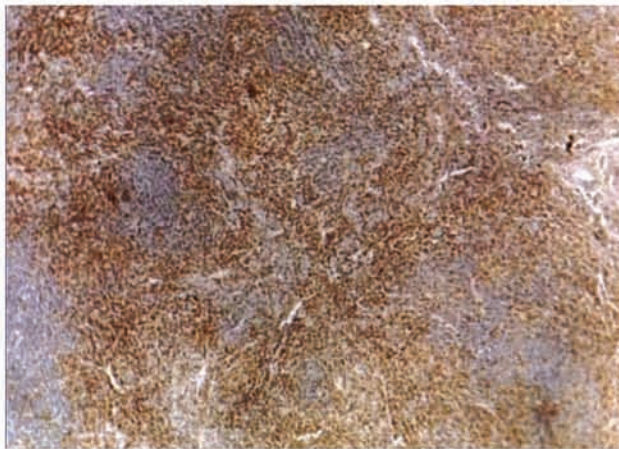
Fotografía 8. Inmunohistoquímica CD4 levemente positivo. 100X.



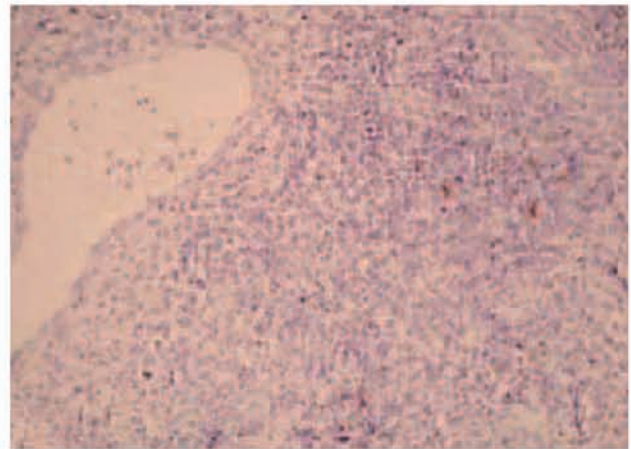
Fotografía 6. Inmunohistoquímica CD8 positivo. 10X.



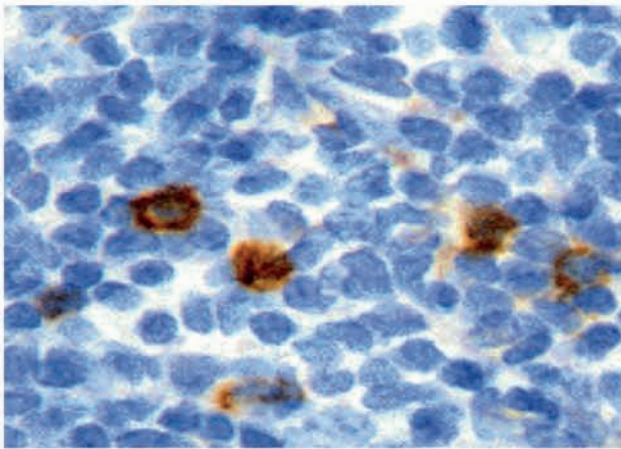
Fotografía 9. Inmunohistoquímica Ki67 20-30%. 40X.



Fotografía 7. Inmunohistoquímica CD3 positivo. 10X.



Fotografía 10. Inmunohistoquímica CD20 negativo. 10X.



Fotografía 11. Inmunohistoquímica CD56 negativo. 100X.

Durante la hospitalización el paciente presentó incremento de volumen facial con mayor infiltración en piel. Con los resultados de histología se confirmó el diagnóstico de linfoma nasal de células T y se inició el tratamiento con radioterapia en acelerador lineal a dosis de 50Gy, en 25 sesiones, debido a que el paciente no era tributario de quimioterapia por las comorbilidades previamente descritas. La respuesta fue favorable, aunque cursó con radiodermatitis (Fotografías 12 y 13).

## DISCUSIÓN

El primer caso, en la bibliografía occidental, de una lesión con estas características fue descrito en Londres por McBride, en 1987<sup>4</sup>; sin embargo también puede haber sido reconocido en antiguas civilizaciones, como el imperio Inca, ya que así lo sugieren vasijas halladas en Perú, denominadas huacos, con lesiones nasales mutilantes.

En 1933, Stewart describió el granuloma de la línea media facial como una lesión de comienzo insidioso, con edema y congestión nasal, que con el tiempo se acompañaba de perforación del tabique, ulceraciones del paladar duro y destrucción mutilante de la cara<sup>5</sup>. En 1954 Pedro Weiss, en Perú, llamó la atención sobre la ocurrencia de un caso de linfoma confinado a la pirámide nasal, que algunos llegaron a llamar linfoma endonasal de Weiss<sup>6</sup>.

El linfoma nasal de células T/NK ha sido conocido en la antigüedad mediante numerosos calificativos, entre ellos se destacan: reticulosis polimorfa, granuloma letal de la línea media, lesión inmunoproliferativa angiocéntrica, lesión mediofacial necrotizante, granuloma de Stewart, granuloma gangrenescens, rinitis gangrenosa proliferativa, sarco lupo pernío, linfoma sinonasal y pseudolinfoma. Ya hacia 1970 se creía que este síndrome era la extensión directa de un linfoma de la cavidad nasal a la piel, con destrucción de hueso y tejidos blandos, considerándose como un linfoma no Hodgkin<sup>7-9</sup>.



Fotografía 12. Lesión hiperpigmentada después de la radioterapia con acelerador lineal.



Fotografía 13. Radiodermatitis posterior a radioterapia.

En 1994, por primera vez, una clasificación fue realizada desde un enfoque multidisciplinario, por numerosos autores en consenso de unificación de criterios, ésta fue la clasificación REAL. En ella se incluyó al linfoma nasal de células T/NK bajo el término de linfoma angiocéntrico<sup>10</sup>, por ser la invasión y destrucción de los vasos sanguíneos un hecho llamativo de dicha neoplasia; sin embargo la angiocentricidad no está presente en todos los casos y tampoco es un hallazgo exclusivo de un tipo de linfoma en particular, pudiendo observarse también en el linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea y en la granulomatosis linfomatoide. Finalmente, luego de un largo recorrido, en la clasificación de consenso de la OMS del año 2001, la patología que discutimos tomó su denominación actual, como linfoma de células T/NK nasal<sup>11</sup>.

La OMS define a este linfoma como un linfoma predominantemente extra-ganglionar, caracterizado por un amplio espectro morfológico, presentando frecuentemente un infiltrado linfocitario con rasgos angiocéntricos y prominente

necrosis y/o apoptosis, así como destrucción vascular. Se le denomina linfoma de células T/NK, más que linfoma de células NK, ya que si bien la gran mayoría parecen ser neoplasias de células NK (EBV+, CD56+), algunos casos muestran un fenotipo de células T tipo citotóxicas (EBV+, CD56-)<sup>12</sup>.

La célula NK deriva de una célula pluripotencial que expresa CD16, CD56 y CD57, en un principio se relaciona con las células T, pero luego se diferencia para formar una línea celular diferente, correspondiendo a linfocitos que actúan citotóxicamente sin que exista sensibilización previa en el individuo.

Se ha observado una mayor incidencia en Asia y países latinoamericanos como México, Guatemala y Perú. Las poblaciones amerindias parecen tener una relación genética con las poblaciones asiáticas, que pueden haber migrado a través de ruta transpacífica o vía aleutiana. El linfoma nasal T/NK es una entidad poco frecuente en Estados Unidos y Europa. Se observa una mayor frecuencia en varones que en mujeres, oscilando la relación hombre:mujer entre 4:1 en Europa y 3:1 en Asia; con una prevalencia en Asia de 7.2-80%, Latinoamérica (México, Guatemala, Perú) de 8%<sup>6</sup>, USA 1.5% y Alemania 0.5%<sup>13</sup>.

El linfoma de células T/NK extranodal se encuentra altamente asociado con el virus Epstein-Barr<sup>14</sup>. Si bien el EBV está asociado en casi todos los casos, la detección de éste mediante estudio de proteína latente de membrana-1 (LMP-1) es variable en estudios en parafina, mientras que cuando se le estudia utilizando EBER-1 (EBV-encoded small nuclear RNA1/2- EBER-1/2) mediante hibridación *in situ*, casi en todos los casos las señales virales son reveladas. El virus también puede estudiarse mediante reacción de polimerasa (PCR) y por Southern Blot.

Dentro de los diagnósticos diferenciales tenemos que considerar aquellos de etiología traumática, infecciosa (leishmania, paracoccidiodomicosis, histoplasmosis, rinoscleroma, esporotricosis, tuberculosis y lepra lepromatosa), autoinmune (granulomatosis de Wegener, lupus) y la aspiración crónica de cocaína<sup>15</sup>.

La mayor parte de los linfomas T/NK ocurren en la región nasal y otras localizaciones del tracto aerodigestivo superior. A nivel de otras zonas anatómicas hay linfomas que presentan idéntica histología, fenotipo y genotipo, denominándose por ello linfoma T/NK tipo nasal<sup>16</sup>, que afectan a piel, tejidos blandos, testículos y tubo digestivo<sup>17</sup>. Tanto el linfoma nasal como el linfoma T/NK tipo nasal tienen un curso agresivo con recidivas locales y diseminación sistémica, aunque la afección de ganglios linfáticos es muy rara.

El diagnóstico de las lesiones destructivas centofaciales se basa en la clínica y sobre todo en los hallazgos histopatológicos. Se presenta habitualmente con síntomas como obstrucción nasal, epistaxis y descarga nasal. También se pueden presentar como masa nasal, hinchazón, enrojecimiento y dolor, ulceración, necrosis, perforación septal y colapso del puente nasal<sup>18</sup>.

Histológicamente, el linfoma T/NK nasal presenta un espectro citológico amplio, pueden coexistir células de pequeño o mediano tamaño con células atípicas grandes. Cuando predominan las primeras es difícil establecer un diagnóstico diferencial con procesos inflamatorios o infecciosos; por otra parte, la presencia de necrosis es casi constante, también es muy característico el hallazgo de células tumorales invadiendo y destruyendo las paredes de los vasos, motivo por el cual se denomina a esta entidad linfoma angiocéntrico. Dicho patrón de angiocentricidad no se considera un criterio diagnóstico, pues no aparece en todos los casos de linfoma T/NK, más sí se observó en el caso de nuestro paciente. El índice de proliferación celular cuantificado con el Ki67 elevado ha sido también relacionado a un peor pronóstico.

En los estudios de extensión se buscan adenopatías y organomegalias a nivel tóracoabdominal. La beta-2 microglobulina sérica se utiliza como marcador tumoral, ya que puede estar elevada en éste tipo de linfomas, guardando correlación con la masa tumoral presente, en nuestro paciente los niveles estaban dentro de rangos normales.

El tratamiento del linfoma de células T/NK requiere la combinación de radioterapia y quimioterapia, pero el pronóstico es malo, con un alto índice de recurrencias. La escasa respuesta a la quimioterapia puede deberse a la expresión de genes de resistencia a múltiples fármacos<sup>19</sup>. La localización más frecuente de las recurrencias es la piel y el tejido celular subcutáneo. Una complicación frecuente en estos linfomas, sobre todo en los de localización nasal y signo de mal pronóstico, es la aparición de un síndrome hematofagocítico<sup>20</sup>. Dicho síndrome es consecuencia de la proliferación de histiocitos activados y cursa con fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. El aspirado de médula ósea es una técnica de diagnóstico rápida que permite la visualización de los macrófagos cargados de eritrocitos fagocitados y otras células sanguíneas. La causa del síndrome hematofagocítico se debe a la producción de citocinas por parte de las células tumorales, sobre todo interferón- $\gamma$ , que activan a los histiocitos para que fagociten células. Es también probable que el EBV ejerza algún papel patogénico, ya que estimula la secreción de los factores de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$  por parte de los linfocitos malignos, dando lugar a necrosis tisular, angiodestrucción y hematofagocitosis.

La radioterapia es el tratamiento de elección en enfermedad localizada y generalmente se combina con quimioterapia. Si los pacientes son inicialmente manejados con quimioterapia, se recomienda el uso de radioterapia paliativa o coadyuvante, ya que el beneficio de ésta persiste aún después de la quimioterapia<sup>21</sup>. Algunos autores proponen incluso el trasplante alogénico de médula ósea en pacientes seleccionados<sup>22</sup>.

El International Non-Hodgkin Lymphom Prognostic Factors Project ha establecido de manera sencilla y

reproducibles cuatro grupos pronósticos basados en la edad, el estadio Ann Arbor, la concentración sérica de deshidrogenasa láctica, el estado general según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y el número de lugares extraganglionares afectados<sup>23</sup>. Probablemente la resistencia primaria del linfoma al tratamiento sea el factor pronóstico más desfavorable.

En conclusión, presentamos un caso de linfoma de células T/NK nasal fenotipo T citotóxico, que recibió radioterapia con acelerador lineal con buena respuesta tras 10 meses de seguimiento hasta el momento del presente reporte. Por ello defendemos, en consonancia con otros autores<sup>23-25</sup>, que en estos tumores el factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la instauración precoz del tratamiento adecuado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GHOSH SN, DEY SK, CHATTERJEE C. Lethal midline granuloma. *Indian J Dermatol.* 1995;40:53.
- HO FC, SRIVASTAVA G, LOKE SL, FU KH, LEUNG BP, LIANG R, et al. Presence of Epstein-Barr virus DNA in nasal lymphomas of B and "T" cell type. *Hematol Oncol.* 1990;8(5):271-81.
- OSHIMI K. NK cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2002;76(Suppl 2):118-21.
- MCBRIDE P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. 1897. *J Laryngol Otol.* 1991; 105(12):1120.
- STEWART JP. Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose. *J Laryngol Otol.* 1933;48: 657-701.
- WEISS P. Casos de linfosarcoma de la nariz. *Actas dermatoflogr.* 1954;4:1-4.
- SPEAR GS, WALKER WG Jr. Lethal midline granuloma (granuloma gangraenescens) at autopsy; report of a case and review of literature. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1956;99(6):313-32.
- WALTON EW. Non-healing granulomata of the nose. *J Laryngol Otol.* 1959;73(4):242-60.
- KASSEL SH, ECHAVARRIA RA, GUZZO FP. Midline malignant reticulosis (so-called lethal midline granuloma). *Cancer.* 1969;23(4):920-35.
- WONG KF, CHAN JK, NG CS, LEE KC, TSANG WY, CHEUNG MM. CD56 (NKH1)-positive hematolymphoid malignancies: an aggressive neoplasm featuring frequent cutaneous/mucosal involvement, cytoplasmic azurophilic granules, and angiocentricity. *Hum Pathol.* 1992;23(7):798-804.
- HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H, BANKS PM, CHAN JK, CLEARY ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- CHAN JK, JAFFE ES, RALKLAER E. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: World Health Organization Classification of Tumours and IARC Press; c2001; p. 204-7.
- MONSALVE MV, HELGASON A, DEVINE DV. Languages, geography and HLA haplotypes in native American and Asian populations. *Proc Biol Sci.* 1999;266(1434):2209-16.
- BEKKENK MW, JANSEN PM, MEIJER CJ, WILLEMZE R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol.* 2004;15(7):1097-108.
- MOHANNA S, BRAVO F. Lesiones centro-faciales en dermatología. *Folia dermatol. peru.* 2006;17(3):151-4.
- KERN WF, SPIER CM, HANNEMAN EH, MILLER TP, MATZNER M, GROGAN M. Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood.* 1992;79(9):2432-7.
- CHOI YL, PARK JH, NAMKUNG JH, LEE JH, YANG JM, LEE ES, et al. Extranodal NK /T-cell lymphoma with cutaneous involvement: nasal vs. nasal-type subgroup-a retrospective study of 18 patients. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):333-7.
- CHEUNG MM, CHAN JK, WONG KF. Natural killer cell neoplasms: a distinctive group of highly aggressive lymphoma/leukemias. *Semin Hematol.* 2003;40(3):221-32.
- DRENOU B, LAMY T, AMIOT L, FARDEL O, CAULET-MAUGENDRE S, SASPORTES M, et al. CD3-CD56+ non-Hodgkin's lymphomas with an aggressive behavior related

- to multidrug resistance. *Blood*. 1997;89(8):2966-74.
20. KOBAYASHI Y, UEHARA S, INAMORI K, SHIRATO R, OZAWA K, SKLAR J, et al. Hemophagocytosis as a paraneoplastic syndrome in NK cell leukemia. In *J Hematol*. 1996;64(2):135-42.
  21. YOU JY, CHI KH, YANG MH, CHEN CC, HO CH, CHAU WK, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol*. 2004;15(4):618-25.
  22. KAWA K, OKAMURA T, YASUI M, SATO E, INOUE M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):251-7.
  23. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
  24. LI YX, COUCKE PA, LI JY, GU DZ, LIU XF, ZHOU LQ, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy. *Cancer*. 1998;83(3):449-56.
  25. LODGSON MD, HA CS, KAVADI VS, CABANILLAS F, HESS MA, COX JD. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: improved outcome and altered prognostic factor with combined modality therapy. *Cancer*. 1997;80(3):477-88.