

Linfoma NK/T tipo nasal extraganglionar con expresión de CD20. Informe de un caso poco frecuente, que puede ser fuente de potencial error diagnóstico

CD20-positive extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. A report of an infrequent case that can be a source of potential diagnostic error.

Román Segura-Rivera,¹ Mauricio Brindis-Zavaleta,² Carlos Ortiz-Hidalgo^{1,3}

Resumen

ANTECEDENTES: La expresión aberrante de CD20 en el linfoma extraganglionar NK/T tipo nasal es un evento extremadamente raro y representa un reto diagnóstico.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 54 años con un linfoma NK/T tipo nasal, extraganglionar, positivo al CD20. La paciente manifestó una lesión destructiva nasal derecha. La biopsia mostró infiltrado linfático polimórfico con angiocentricidad y angiodestrucción, lo que resultó en necrosis, apoptosis y ulceración. El análisis inmunohistoquímico demostró positividad difusa para CD3ε, CD56, TIA-1 y CD20 membranoso, pero las células neoplásicas fueron negativas para otros marcadores de células B (CD79a y PAX-5). Las células tumorales fueron focalmente positivas para LMP-1, pero los núcleos difusamente positivos para la hibridación *in-situ* EBER (*Epstein-Barr virus-encoded RNA*).

CONCLUSIONES: Es interesante que algunos linfomas puedan expresar ambas proteínas superficiales de las células T y B; sin embargo, el mecanismo subyacente es aún desconocido.

PALABRAS CLAVE: Linfoma NK/T; linfoma extraganglionar NK/T; inmunohistoquímica.

Abstract

BACKGROUND: Aberrant CD20 expression in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type is an extremely rare event and represents a diagnostic challenge.

CLINICAL CASE: A 54-year-old woman with a CD20-positive extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. Patient presented with a destructive right nasal lesion. The biopsy showed a polymorphic lymphoid infiltrate with angiocentricity and angiodestruction, resulting in necrosis, apoptosis, and ulceration. Immunohistochemical analysis demonstrated diffuse and strong positive staining for CD3ε, CD56, TIA-1 and membranous CD20, but the neoplastic cells stained negative for other B-cell markers (CD79a and PAX-5). The tumor cells were focally positive for LMP-1, but the nuclei were diffusely positive for EBER (*Epstein-Barr virus-encoded RNA*) *in-situ* hybridization.

CONCLUSIONS: It is interesting that some lymphomas may express both surface proteins of T and B-cells, but the underlying mechanism remains unknown.

KEYWORDS: NK/T cell lymphoma; Extranodal NK/T-cell lymphoma; Immunohistochemistry.

¹ Departamento de Anatomía Patológica, Hospital y Fundación Médica Sur, Ciudad de México.

² Laboratorio de Patología quirúrgica y citopatología del Centro, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

³ Departamento de Biología Celular y Tissular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Carlos Ortiz Hidalgo
ortzhidalgoCarlos@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Segura-Rivera R, Brindis-Zavaleta M, Ortiz-Hidalgo C. Linfoma NK/T tipo nasal extraganglionar con expresión de CD20. Informe de un caso poco frecuente, que puede ser fuente de potencial error diagnóstico. *Hematol Méx.* 2020; 21 (4): 247-252.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4360

ANTECEDENTES

El linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal (LNKTTNEG) es un linfoma agresivo, angiocéntrico y angiodestructivo, que característicamente afecta el aparato aerodigestivo superior.¹ En la mayoría de los casos, este linfoma expresa marcadores de células NK (CD56), de células T (CD2, CD3ε) y moléculas citotóxicas, como la granzima B, TIA-1 (*T-Cell-Restricted Intracellular Antigen-1*) y perforina, y tiene presencia clonal del virus de Epstein-Barr en la mayor parte de las células neoplásicas.¹ El marcador B CD20 por definición es negativo en los linfomas T; sin embargo, hay informes de expresión de CD20 en casos raros de linfomas T, lo que constituye un potencial error diagnóstico.² Hay muy pocos casos informados de linfoma NK/T positivos al CD20. Informamos un caso adicional, discutimos su posible patogénesis y hacemos una revisión de la bibliografía.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 54 años, con una lesión destructiva en la cavidad nasal derecha que afectaba la región vestibular y el cornete inferior. En la tomografía simple en corte axial de la zona del maxilar superior se observó una lesión de aspecto tumoral dependiente del borde interno del maxilar superior izquierdo. El contenido era heterogéneo, a expensas de zonas de menor densidad, de bordes regulares (**Figura 1**). Se tomó biopsia de la lesión que fue fijada con formol durante 24 horas y trabajada por el método de inclusión en parafina. Se realizaron cortes a 4.0 μm de espesor y se tiñeron con hematoxilina y eosina. La inmunohistoquímica y la detección del virus de Epstein-Barr (EBER/*Epstein Barr-encoded RNA*) por hibridación *in situ* (ISH) se realizaron en tejido incluido en parafina en el equipo ULTRA, Ventana®, con el protocolo propio del equipo. Los anticuerpos utilizados, clonas y diluciones de trabajo se enlistan en

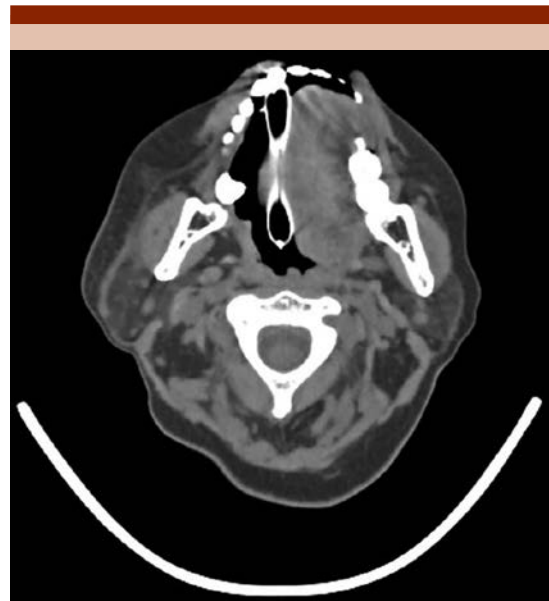


Figura 1. Tomografía simple en corte axial de la zona del maxilar superior. Se observa lesión tumoral dependiente del borde interno del maxilar superior izquierdo. El contenido es heterogéneo, a expensas de zonas de menor densidad. Los bordes son regulares y no deforman las estructuras óseas adyacentes.

el **Cuadro 1**. Los cortes histológicos mostraron una neoplasia linfoide con crecimiento difuso, constituida por una mezcla de células grandes con citoplasma escaso, núcleos de contorno irregular y hendidos con cromatina vesicular, alternando con células linfoides medianas, algunas de ellas con citoplasma claro y núcleos hipercromáticos. Había numerosas células con apoptosis y el entorno celular era rico en linfocitos pequeños, neutrófilos, con escasas células plasmáticas y macrófagos (**Figura 2A**). Esta proliferación celular se acentuaba alrededor de algunos vasos sanguíneos (angiocentricidad), con infiltración y destrucción de sus paredes, con necrosis fibrinoide, trombosis y hemorragia extensa (angiodestrucción) [**Figura 2B**]. Había fibrosis multifocal. No había mucosa residual en el tejido examinado. Por inmunohistoquímica,

Cuadro 1. Anticuerpos utilizados, clonas y diluciones de trabajo

Anticuerpo	Casa comercial	Dilución
CD5	BioSb	1:100
CD3	BioSb	1:250
CD56	BioSb	1:200
Tia-1	BioSb	1:100
CD20	BioSb	1:250
Pax-5	BioSb	1:50
CD79a	BioSb	1:50
LMP-1	BioSb	1:250
Hibridación <i>in situ</i> EBER	Ventana	Ref: 800-2842 / Lot F28642

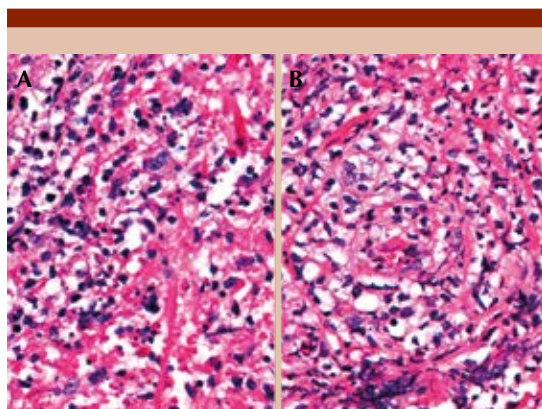


Figura 2. A. Proliferación celular difusa constituida por mezcla de linfocitos pequeños y medianos con abundante apoptosis y necrosis. B. Angiocentricidad y angiodestrucción, característica de linfomas NK/T.

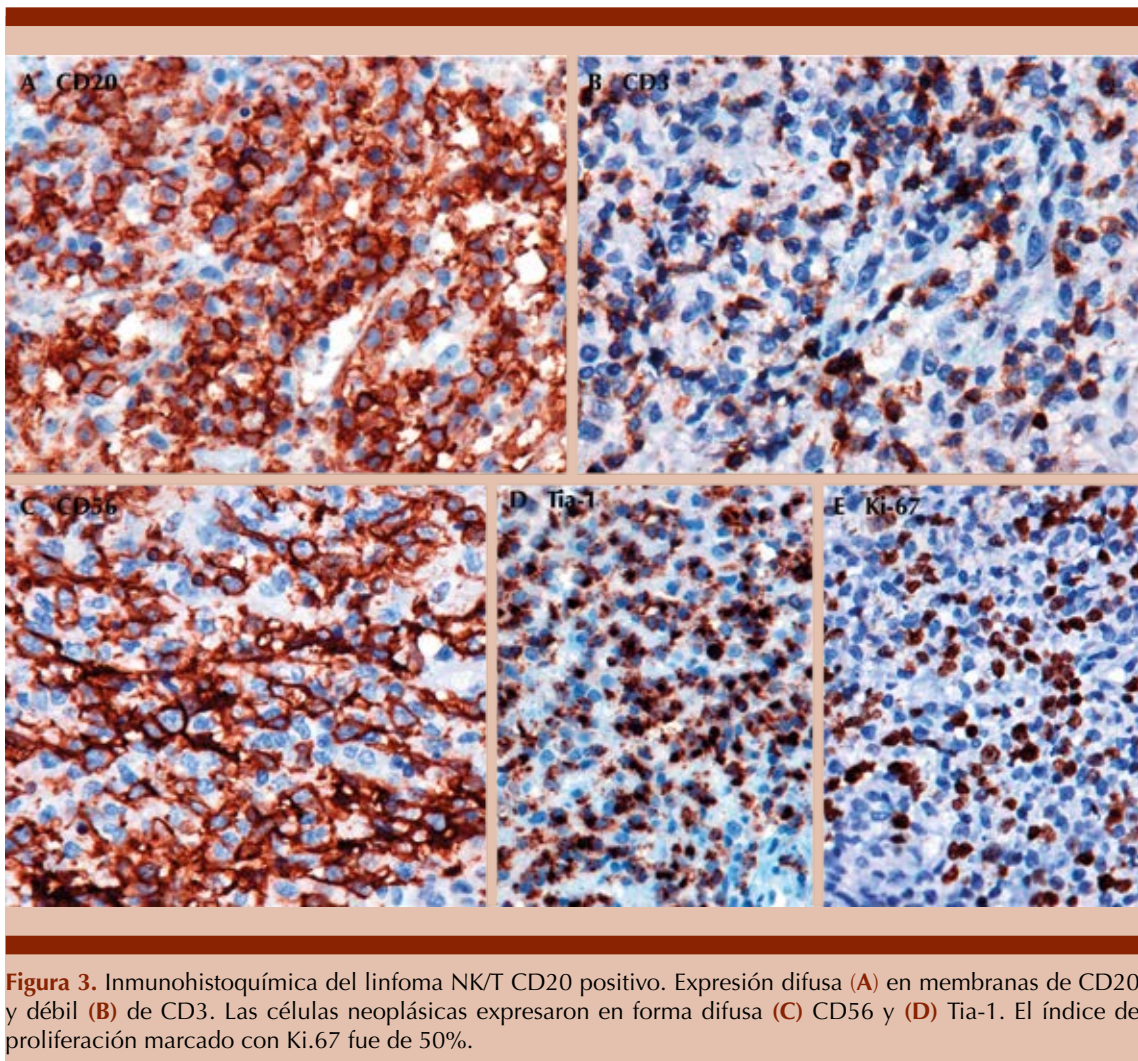
40-60% de las células neoplásicas fueron positivas al CD5 y CD3 ϵ citoplásmico, así como al CD56 y TIA-1 (**Figura 3**). La proteína latente de membrana del virus de Epstein-Barr (LMP-1) fue positivo focal y la mayor parte de las células resultaron positivas a EBER (*Epstein-Barr encoding region*) por hibridación *in situ* (**Figura 4**). El índice de proliferación medido con Ki67 fue de 50%. Es de interés que las células neoplásicas resultaron positivas en forma difusa e intensa en

la membrana celular con el CD20, pero negativas para Pax-5 y CD79a (**Figura 2A**). Con estos resultados se estableció el diagnóstico de linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal con expresión difusa de CD20. La paciente no fue vista para tratamiento en nuestra institución por lo que se perdió su seguimiento.

DISCUSIÓN

La expresión inmunohistoquímica de CD20 se considera específica para determinar el linaje de células B y el CD3 para células T. En patología quirúrgica diagnóstica, estos dos anticuerpos son los más utilizados para identificar linfomas de células B y T, respectivamente. Cuando nos encontramos con un caso que coexpresa CD3 y CD20, entramos ante un dilema diagnóstico.² En esta situación se requiere ampliar la batería de inmunohistoquímica y, en ocasiones, utilizar pruebas moleculares para determinar el linaje celular. El linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal es un linfoma de alto grado predominantemente de linaje de células NK (CD56 +, con expresión de receptores CD94, NKG2A and NKG2D), T (CD3 ϵ , CD2) o ambas que, además, expresa gránulos citotóxicos (TIA-1, granzima B, perforina) y es el prototipo del linfoma asociado con el virus de Epstein-Barr.^{4,5} La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estipula que demostrar el virus de Epstein-Barr es un requisito para el diagnóstico de linfoma de células NK/T.⁵

En la bibliografía mundial existen 18 casos informados de linfomas NK/T CD20 positivos.³ El 94.4% de los pacientes (17/18) fueron asiáticos orientales, predominantemente chinos. La edad promedio fue de 58 años (intervalo: 25-81 años) y la relación hombre:mujer fue de 5:1. Los linfomas fueron predominantemente de localización extranasal (72.2%, 13/18; testículo, piel y tejidos blandos), seguida de afección a la cavidad nasal (27.8%, 5/18) y la mayor parte de los pacientes



(71.4%, 10/14) estaban en la etapa IV. El porcentaje de células tumorales CD20 positivas varió entre 20 y 90%, y todos los casos fueron negativos para otros marcadores de células B, como el PAX5, el CD79a y el CD19, excepto un caso que fue focalmente positivo para la expresión de CD79a. Todos los casos tuvieron Ki67 mayor de 50%. De los 15 pacientes de quienes se obtuvieron datos clínicos de supervivencia, 7 (53.8%) murieron de la enfermedad en un periodo de 0.5-18 meses, mientras que los otros 8 pacientes estaban vivos a 2-39 meses de

seguimiento. La supervivencia global a dos años de los pacientes fue de 24% y la supervivencia media fue de 11.5 meses.³

Nuestro caso hace hincapié en la importancia de un análisis inmunohistoquímico completo para el diagnóstico correcto de linfomas. La expresión intensa y difusa de CD20 podría sugerir el diagnóstico de linfoma B; sin embargo, el PAX5 y CD79a resultaron negativos y con la expresión conjunta de CD3ε, CD56, TIA-1 y el virus de Epstein-Barr junto con la morfología, pudimos

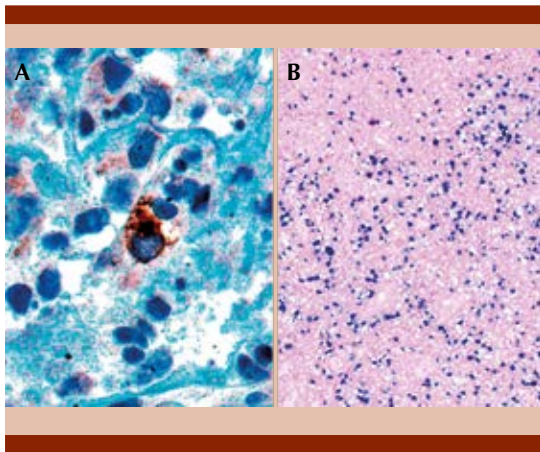


Figura 4. Presencia del virus de Epstein-Barr. **A.** Mediante inmunohistoquímica con LMP-1, fueron escasas células positivas, pero la mayor parte (**B**) resultaron positivas al EBER (*Epstein-Barr encoding region*) por hibridación *in situ*.

establecer el diagnóstico de linfoma NK/T con expresión aberrante de CD20. El CD20 es una proteína transmembrana de 35 kDa que es expresada por linfocitos pre-B en desarrollo hasta su diferenciación terminal en células de plasma.⁶ El CD20 es un antígeno específico de linfocito B, que se presenta desde células pro-B tardías a las células B de memoria, con excepción de células pro-B tempranas y células plasmáticas, y sirve también como blanco para la terapia de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de linfomas/leucemia B.⁷ La expresión de CD20 se ha descrito en diversas neoplasias de células T y NK, la mayor parte de las cuales se han clasificado como linfoma periférico de células T, sin otra especificación (NOS).^{2,6,8}

El mecanismo subyacente de la expresión de CD20 en linfomas T se desconoce; sin embargo, se han propuesto algunas hipótesis para tratar de explicar este fenómeno.⁹ Una explica que existe una subpoblación de células T que expresan CD20 en sangre periférica normal, por lo que los linfomas T con expresión de CD20 pudieran originarse por la transformación neoplásica de estos linfocitos T CD20 positivos.⁶ Otra hipótesis

sugiere que pudiera haber adquisición aberrante de expresión de CD20 durante la transformación maligna.⁹ Haddad y colaboradores informaron de una población de células progenitoras capaces de diferenciación hacia células B, T y NK, de donde también pudieran originarse estos linfomas con marcadores B, T y NK.¹⁰ Otros mecanismos recientemente postulados son la amplificación génica y las alteraciones en la regulación epigenética que pudieran conducir a expresión aberrante de CD20 en el linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal, lo que sugiere la necesidad de estudios posteriores.^{3,11}

Una cuestión interesante respecto a la terapia de los linfomas T CD20 positivos es la posibilidad de tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-CD20.^{6,11} En la bibliografía, algunos casos de linfomas T periféricos tratados con rituximab se han informado con resultados variables.¹² Aunque la quimio-radioterapia (no basada en antraciclina) ha mejorado el resultado de pacientes con este tipo de linfoma, la mayoría de los pacientes con linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal con expresión aberrante de CD20 tienen etapas avanzadas con malos resultados.³

CONCLUSIONES

Los linfomas NK/T CD20 positivos pueden causar dificultad diagnóstica, particularmente aquellos que clínica e histológicamente pudieran sugerir linfomas no Hodgkin de células B. Es importante conocer el fenómeno de expresión de CD20 en las neoplasias de células T y NK para evitar diagnósticos erróneos. El análisis inmunohistoquímico e interpretación cautelosa son fundamentales para el diagnóstico preciso y poder guiar el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Tse E, Kwong YL. NK/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2019; 32: 253-261. doi: 10.1016/j.beha.2019.06.005

2. Quintanilla-Martínez L, Preffer F, Rubin D, Ferry JA, Harris NL. CD20+ T-cell lymphoma. Neoplastic transformation of a normal t-cell subset. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 483-489. doi: 10.1093/ajcp/102.4.483
3. Huang Y, Chen S, Wei R, Guo X, Yang X, Cao Q, Yang Y, Yun J. CD20-positive extranodal NK/T cell lymphoma: clinicopathologic and prognostic features. *Virchows Arch* 2020; 20. Online ahead of print doi: 10.1007/s00428-020-02776-x
4. Montes-Mojarro IA, Kim WY, Fend F, Quintanilla. Martínez L. Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferations: Morphological features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2020; 37: 32-46. doi:10.1053/j.semdp.2019.12.004
5. Chan JK, Quintanilla-Martínez L, Ferry JA. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017; 368-71.
6. Chena Q, Yuanb S, Sunc H, Pengc L, CD3+CD20+ T cells and their roles in human diseases. *Hum Immunol*. 2019; 80: 191-194. doi.org/10.1016/j.humimm.2019.01.001
7. Safdari Y, Ahmadzadeh V, Farajnia S. CD20-targeting in B-cell malignancies: novel prospects for antibodies and combination therapies. *Investig New Drugs* 2016; 34: 497-512. doi: 10.1007/s10637-016-0349-4
8. Gupta N, Nasim M, Spitzer SG, Zhang X. Primary central nervous system T-cell lymphoma with aberrant expression of CD20 and CD79a: a diagnostic pitfall. *Int J Surg Pathol* 2017; 25: 599-603. doi: 10.1177/1066896917714325
9. Hultin LE, Hausner MA, Hultin PM, Giorgi JV. CD20 (Pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T. *Cytometry* 1993; 14: 196-204. doi: 10.1002/cyto.990140212
10. Haddad R, Guardiola P, Izac B, Thibault C, Radich J, Delezoi-de AL, Baillou C, Lemoine FM, Gluckman JC, Pflumio F, Canque B. Molecular characterization of early human T/NK and B lymphoid progenitor cells in umbilical cord blood. *Blood* 2004; 104: 3918-3926. doi: 10.1182/blood-2004-05-1845
11. Yamaguchi M, Oguchi M, Suzuki R. Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31: 315-321. doi: 10.1016/j.beha.2018.07.002
12. Rahemtullah A, Longtine JA, Harris NL, Dorn M, Zembowicz A, Quintanilla-Fend L, Preffer FI, Ferry JA. CD20+ T-cell lymphoma: clinicopathologic analysis of 9 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1593-1607. doi: 10.1097/PAS.0b013e31817d7452