



CASO 1 -2019:

Linfoma No Hodgkin extranodal NK/T nasal Extranodal Non-Hodgkin NK/T nasal Lymphoma

Recibido: 21/01/2019

Aceptado: 15/04/2019

¹ Enrique Muñoz Hernández

² Carolina Jiménez Martínez

³ Jose Pablo Brenes Chavés

⁴ Kembly Webb Webb

¹ Médico Especialista en Otorrinolaringología, Cirugía Endoscópica de Senos Paranasales y vértigo, Hospital

² San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social. drmunozh@gmail.com

³ Médico General. Universidad de Costa Rica. carolina.jimenezmartinez@ucr.ac.cr

⁴ Médico General, Hospital Monseñor Sanabria. jpbrenesc@ccss.sa.cr

⁵ Médico General. Universidad de Costa Rica. kembly.webb@ucr.ac.cr

Resumen

Los linfomas no Hodgkin se originan a partir de linfocitos B, T y natural killer (NK) maduros, dentro de estos existe un subtipo poco frecuente de linfoma que se desarrolla a partir de células NK y en menor porción por células T citotóxicas denominado “Linfoma extra ganglionar de linfocitos NK/T de tipo nasal.” Este tipo se suele presentar en sujetos masculinos, entre 40-50 años y en zonas de Latinoamérica y el Sureste Asiático. Se caracteriza por tener una rápida progresión y causar destrucción de las estructuras de la línea media facial, los síntomas B son poco frecuentes⁽¹⁻⁵⁾. El diagnóstico se basa en anatomía patológica e inmunohistoquímica positiva para marcadores de células natural killer o linfocitos T, así como la presencia del virus Epstein Barr^(7,8). El tratamiento requiere un abordaje interdisciplinario entre los servicios de hematología y otorrinolaringología. El pronóstico depende del estadiaje del tumor al momento del diagnóstico y de los factores de riesgo que presente el paciente⁽⁵⁾.

Palabras clave

Linfoma no Hodgkin; inmunohistoquímica; infecciones por el virus Epstein Barr; antígeno CD56.

Abstract

Non-Hodgkin lymphomas are originated from mature lymphocytes B, T and natural killers (NK). There is a rare, less frequent subtype that develops from NK cells and T cytotoxic cells denominated “Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type”. This subtype usually affects men, in Latin America and Southeast of Asia. Mean age of presentation is 40-50 years. It is characterized by a rapid progression and destruction of midline structures. B symptoms are rare⁽¹⁻⁵⁾. Diagnosis is made based on the pathological anatomy and immunohistochemistry positive for NK/T cells markers and the presence of Epstein Barr virus^(7, 8). Treatment requires a multidisciplinary management between hematology and otorhinolaryngology. The prognosis depends on the tumor stage at the moment the diagnosis is made and the presence of risk factors⁽⁵⁾.

Key words

Lymphoma, Non-Hodgkin; immunohistochemistry; Epstein-Barr virus infections; CD56 antigen.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas suelen clasificarse en Hodgkin o no Hodgkin basándose en la presencia de células de Reed-Sternberg, la naturaleza biológica de este y en las características clínicas. Los linfomas Hodgkin suelen responder, en su mayoría, bien a la quimioterapia. La evolución natural, y el pronóstico son variables en el caso de los linfomas no Hodgkin. Estos últimos son un tipo de cáncer que se origina a partir de linfocitos B, T y NK maduros⁽¹⁾.

Dentro de los linfomas que se originan a partir de linfocitos NK y T maduros existe un subtipo poco frecuente que se denomina Linfoma extra ganglionar de linfocitos NK/T de tipo nasal. Se denomina NK/T porque la mayoría de ellos se desarrolla a partir de células NK, sin embargo, una pequeña porción se desarrolla de células T citotóxicas. Se caracteriza por tener una rápida progresión, y por la destrucción de estructuras ubicadas en la línea media facial^(1, 2). En el presente artículo se discute el caso de un paciente con este subtipo de Linfoma No Hodgkin.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años, conocido hipertenso, diabético tipo 2, dislipidémico, asmático y rinitis alérgica; con cuadro crónico de cefalea frontal, edema facial y dificultad respiratoria asociado a un cuadro agudo de anosmia, sensación de obstrucción nasal bilateral y rinorrea purulenta, además de pérdida de peso involuntaria de 15 kg. Fue referido al servicio de Otorrinolaringología del hospital San Juan de Dios, donde se ingresó con diagnóstico de rinosinusitis crónica reagudizada con poliposis nasal asociada por lo cual se llevó a sala de operaciones para la realización de una cirugía endoscópica funcional de senos paranasales con antrostomía bilateral, etmoidectomía anteroposterior bilateral y turbinectomía media izquierda. Durante la cirugía, se evidenció mucosa nasal con degeneración polipoide friable no característica de poliposis nasal. Se tomó muestra del tejido y se envió a patología para caracterización histológica e inmunohistoquímica. Postcirugía se documentó persistencia de rinorrea purulenta y absceso subperióstico orbitario bilateral. Fue valorado por Oftalmología e Infectología. Se dio manejo antibiótico con vancomicina, metrotexate y ceftazidime. Posterior a esto, se

obtuvo reporte de la biopsia que señala la presencia de “Linfoma No Hodgkin NK/T extranodal de tipo nasal; positivo para CD56, CD3, CD43, CD2, con expresión heterogénea de BCL2 y latencia del virus Epstein Barr en las células tumorales.” Se realizó interconsulta a hematología que solicitó estudios de extensión: tomografía axial computarizada de sistema nervioso central, abdomen, tórax y pelvis; y biopsia de médula ósea los cuales no mostraron evidencia de infiltración neoplásica. Se trasladó a hematología para tratamiento con gemcitabina y oxaliplatino. A pesar de esto, la enfermedad siguió progresando, se evidenció por persistencia de la rinorrea purulenta, edema facial y palpebral, fetidez nasal y desarrollo de úlceras en el arco naso-geniano. Se inició quimioterapia con carboplatino, etopósido, ifosfamida, mesna y dexametasona; el paciente falleció 15 días posterior al inicio de la quimioterapia.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO

■ Epidemiología

La expresión y la incidencia de los diferentes subtipos de linfomas No Hodgkin varían dependiendo de la localización geográfica y del grupo etario. Los linfomas de células T son más frecuentes en la población asiática. Dentro de estos últimos, el linfoma NK/T tipo nasal es más frecuente en países latinoamericanos y en el sureste de Asia. En Centroamérica es el tipo más común de linfoma de células T. En contraparte, la incidencia en la población caucásica es muy baja. Puede desarrollarse a cualquier edad, pero la edad media de presentación suele ser entre los 40 y los 50 años, siendo más prevalente en hombres que mujeres⁽¹⁻⁴⁾.

El linfoma NK/T tipo nasal suele localizarse principalmente en las fosas nasales y los senos paranasales; siendo el seno maxilar el más común y el frontal el menos común⁽⁵⁾.

■ Patogénesis

La patogénesis no está del todo clara. Se ha demostrado que tiene predisposición genética por mutaciones en el proto-oncogén c-Kit, JAK3 y p53; también está relacionado con infección del virus Epstein Barr. Las células tumorales expresan ADN monoclonal, ARN codificado y la proteína latente de la membrana 1 de este virus⁽²⁾.

■ Manifestaciones Clínicas

Los síntomas son inespecíficos, están causados por efecto de masa del tumor: obstrucción nasal, epistaxis, rinorrea, tumefacción facial, dolor nasal o maxilar, diplopía, cefalea, rinosinusitis bacteriana recurrente, destrucción nasal o de los senos paranasales, incluso compromiso de pares craneales. En la rinoscopia puede evidenciarse perforación del tabique nasal. Y conforme avanza la enfermedad puede causar necrosis septal y cornetes e invasión a huesos y cartílagos adyacentes. Es un tumor destructivo, rápidamente progresivo, con diseminación al tracto gastrointestinal, vía aérea superior y la piel^(2,5,6).

Los síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna) y anemia son poco frecuentes y se deben a secreción de citoquinas por las células tumorales. El compromiso de ganglios sistémicos tampoco es frecuente^(2,5).

■ Histopatología e inmunohistoquímica

Característicamente el infiltrado es difuso y angiocéntrico e invade las estructuras vasculares adyacentes. Este produce necrosis de las paredes vasculares y de tejidos circundantes, afectando la dermis y el tejido celular subcutáneo mediante el TNF- α o gránulos citotóxicos. Sin embargo, esto no es específico de este tipo de linfoma. La morfología de las células tumorales es variable, usualmente se presenta una combinación de linfocitos pequeños, medianos y grandes. Puede presentar tipos celulares como eosinófilos, macrófagos, adipocitos y células plasmáticas^(7,8).

En cuanto a inmunohistoquímica, en la mayoría de los casos, el marcador CD56 está positivo, lo que sugiere un origen de células NK; CD16 y CD57 suelen ser negativos. En algunos casos podría tenerse la presencia CD2, CD46, CD45ro positivos. Otros marcadores de células T, como CD3 de superficie, suelen estar negativos, aunque su positividad no descarta el diagnóstico. El antígeno CD3 citoplasmático, en contraposición al de membrana, sí suele ser positivo. Todos muestran positividad para virus Epstein Barr mediante hibridación in situ. Además, expresan proteínas citotóxicas TIA-1, perforina y granzima B. En la mayoría de los casos, no hay reordenamiento clonal de la línea germinal. Este puede presentarse en casos particulares con células T citotóxicas^(8,9). Lo más común es que CD56

sea positivo, pero la ausencia de este no descarta que se trate de un linfoma extra nodal NK/T de tipo nasal, siempre y cuando CD2, CD3 citoplasmático y el virus de Epstein Barr sean positivos⁽¹⁰⁾.

Las variables de mal pronóstico incluyen positividad para CD30, expresión de proteína latente de la membrana 1 y proteína latente de la membrana 2A codificadas por el Virus de Epstein Barr, un diámetro nuclear medio mayor de las células tumorales que contienen ARN de virus Epstein Barr, así como la expresión de antígeno 2 de superficie celular trofoblástica humana⁽⁸⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica, la histología y la caracterización inmunohistoquímica de la lesión encontrada en el examen físico, usualmente a nivel nasal o en la línea media facial. Debe considerarse en todos los casos de masa nasal rápidamente progresiva y destructiva asociada invasión vascular y necrosis. La toma de una biopsia se debe realizar de forma urgente en un lapso menor a una semana por la agresividad de esta patología. Los hallazgos de esta son los descritos en el segmento anterior; característicamente CD2 positivo, CD56 positivo, así como la presencia de ADN, ARN o expresión proteínas latentes de membrana 1 y 2 del Virus Epstein Barr^(1,2).

El estudio del paciente con linfoma debe incluir una historia clínica detallada y un examen físico meticuloso. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el ritmo de progresión son importantes para diferenciar linfomas menos activos de otros con mayor malignidad; como es el caso del linfoma extra nodal NK/T que se caracteriza por su rápida progresión. Es necesario examinar minuciosamente el anillo de Waldeyer, buscar ganglios linfáticos periféricos, hepato o esplenomegalia, masas abdominales, testiculares o mamarias. Ya que el compromiso de esos influye en pronóstico y tratamiento. Los exámenes de laboratorio deben incluir hemograma completo, química sanguínea, perfil hepático, valor de lactato deshidrogenasa sérica^(1,2).

Para el estadiaje local se debe realizar exploración de la cavidad nasal mediante rinoscopia y de la cavidad oral además del uso de tomografía computarizada y la resonancia magnética de senos paranasales. Los hallazgos suelen ser inespecíficos como ocupación de una masa de tejido blando en la cavidad nasal, erosión

ósea de las estructuras adyacentes; o invasión de tejido blando orofaríngeo, orbitario e infra temporal que indicarían un estadio avanzado de la enfermedad^(5,6).

Para el estudio de la afección periférica se utilizan la tomografía axial computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis; además de la tomografía con emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa que es sensible para identificar afección ganglionar y extra ganglionar. A pesar de que la afección medular es infrecuente en este tipo de linfoma, la biopsia de médula ósea está recomendada al ser un subtipo de Linfoma No Hodgkin^(1,4).

Tratamiento

El tratamiento del linfoma extranodal NK/T es multidisciplinario, entre los servicios de otorrinolaringología y hematología, y depende de la extensión de la enfermedad⁽²⁾.

Este tipo de tumor es radiosensible, en estadios tempranos es posible lograr control de la enfermedad, sin embargo, la mayoría recidiva. Algunos autores consideran que la cirugía por sí sola puede acelerar la progresión de la enfermedad y otros recomiendan que para estadios tempranos se utilice únicamente radioterapia. En dosis de 45 a 50 Gy, para un mejor control local^(2,5). Actualmente existe un consenso sobre la utilización conjunta de radioterapia y quimioterapia en estadios avanzados, ya que en fases iniciales la quimioterapia no mejora la sobrevida⁽⁵⁾. La quimioterapia más utilizada es el protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), aunque se debe individualizar el tratamiento ya que hay tumores resistentes a este esquema⁽⁵⁾.

Los factores pronósticos incluyen las características histológicas, el estadiaje al momento del diagnóstico y el puntaje obtenido en el índice pronóstico internacional⁽⁵⁾. (ver tabla 1)

La mayoría de los pacientes fallece en los meses siguientes al diagnóstico sin tratamiento; la tasa de supervivencia a 5 años con tratamiento se encuentra entre el 10 y 45%. Gran mayoría de los pacientes fallecen como consecuencia de infecciones secundarias al estado de inmunosupresión inducido por quimioterapia o radioterapia; bien por progresión de la enfermedad^(5,10).

■ **Tabla 1:** Factores de riesgo según el Índice de Pronóstico Internacional

Factores de riesgo según el Índice de Pronóstico Internacional
Edad >60 años
Estadio avanzado de Ann Arbor (III o IV)
Localizaciones extra linfáticas >1
Estadio II-IV en escala ECOG para actividad del enfermo
Niveles de lactato deshidrogenasa > límite superior del rango de normalidad
Estratificación de los grupos de riesgo según el número de factores de riesgo presentes:
0-1 riesgo bajo
2 riesgo bajo/intermedio,
3 riesgo intermedio-alto
4-5 riesgo elevado

Fuente: Elaboración propia con base en Torre A Llorante S De Vincente JC Junquera LM López-Arranz JS. Linfoma nasal de células T/NK. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac. 2005; 27(2): 100-108

CONCLUSIÓN

El linfoma extraganglionar NK/T es el subtipo más común de linfoma T en Centroamérica, está relacionado con mutaciones genéticas y la presencia del virus Epstein Barr. Es una enfermedad rápidamente progresiva y destructiva, en etapas iniciales puede manifestarse con síntomas nasales inespecíficos que retrasan su diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se confirma por medio de la histológica e inmunohistoquímica, en el caso expuesto la inmunohistoquímica fue positiva para CD56, CD3, CD43, y CD2. El tratamiento depende del estadio de la enfermedad, y es multidisciplinario.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Los autores declaran que en este artículo no aparecen los datos personales del paciente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobson CA Longo DL. *Linfoma No Hodgkin*. En: Longo D Kasper D Jameson L Fauci A Hauser S Loscalzo J, editors. Harrison Principios de Medicina Interna. Nueva York: McGrawHill; 2018. Cap. 104
2. Taali L Abou-Elfadl M Fassih M Mahtar M. *Nasal NK/T-cell lymphoma: A tragic case*. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases. 2016; 134 (2): 121-122.
3. Laurini J Perry AM Boilesen E *et al*. *Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases*. Blood. 2012; 120(24): 4795-4801
4. Lombard M Michel G Rives P Moreau A Espitalier F Malard O. *Extranodal non-Hodgkin Lymphoma of the sinonasal cavities: A 22-case report*. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases. 2015; 132 (5): 271-274.
5. Torre A Llorante S De Vincente JC Junquera LM López-Arranz JS. *Linfoma nasal de células T/NK*. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac. 2005; 27(2): 100-108.
6. Sandner A Surov A Gunter A Kösling S. *Primary extranodal Non-Hodgkin lymphoma of the orbital and paranasal region – A retrospective study*. Eur J Radiol. 2013; 82(2):302-308.
7. Silva-Feistner M Rojas-Lechuga MJ Ortiz E Molgó M. *Linfoma NK/T extra nodal, tipo nasal, con compromiso cutáneo primario. Reporte de un caso*. Rev Chil Pediatr. 2018;89(2):246-250
8. Patterson JW. *Cutaneous infiltrates-lymphomatous and leukemic*. En: Patterson JW. *Weedon's Skin Pathology*. 4ta edición. China: Elsevier;2016. p.1171-1217
9. Pittaluga S Bhavsar T Jaffe ES. *Lymphomas*. En: Rich RR Fleisher TA Shearer WT Schroeder HW Frew AJ Weyand CM, editores. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 5ta edición. China: Elsevier; 2019. p.1065-1077.
10. Krosravi P Díaz VM. *Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal: caso clínico y revisión de la literatura*. An. Med. Interna. 2005; 22(12): 597-600.