



Reporte de caso

Linfoma nasal de células T/Natural Killer (LNT/NK)

TCELL/Natural Killer Cell nasal type lymphoma (NNKTL)

Oscar Eduardo Mora MD*
Maria del Carmen González MD^b
Ana Maria García MD^b
Laura Vanessa Vargas MD^b
Samuel David Morales MD^c
Paola Andrea Urquijo MD^b

^a Dermatología, Hospital de San José, Decano Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^c Dermatopatólogo, Hospital San José y Docente de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

RESUMEN

Introducción: el linfoma nasal de células T/natural killer (LNT/NK) forma parte de un espectro de lesiones inmunoproliferativas de las células T postmíticas. Consiste en un proceso necrótico que destruye en forma progresiva la nariz, senos paranasales, paladar y otras estructuras faciales. Dentro de su etiología se han descrito factores genéticos. El diagnóstico se basa en las características clínicas apoyadas en el estudio histopatológico con tinción de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica. Es conveniente la búsqueda de EBER (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs) teniendo en cuenta la asociación entre estas dos patologías. Existen diferentes opciones de tratamiento que van a depender de la clasificación de la neoplasia en el paciente. **Caso clínico:** hombre de 58 años que presentó la aparición de una placa eritematoviólacea con posterior ulceración sobre el dorso nasal, de rápido crecimiento y destrucción de tejidos blandos adyacentes. Consultó al servicio de dermatología, donde consideró la toma de biopsia de piel con diagnóstico presuntivo de linfoma extranodal de células NK-T tipo nasal. **Conclusión:** el LNT/NK de tipo nasal es una entidad de rápida progresión que involucra un importante compromiso de órganos, por lo cual es de suma importancia hacer una identificación temprana para mejorar su pronóstico.

Palabras clave: infecciones por virus de Epstein-Barr, linfoma extranodal de células NK-T, radioterapia, úlcera.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: marzo 30 de 2023

Fecha aceptado: octubre 24 de 2023

Autor para correspondencia:

Dra. María del Carmen González:

mdcgonzalez@fucsalud.edu.co

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1489

Citar este artículo así: Mora OE, Gozález MC, García AM, Vargas LV, Morales SD, Urquijo PA. Linfoma nasal de células T/natural killer (LNT/NK). Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/Repert Med Cir.01217372.1489>

ABSTRACT

Introduction: Tcell/natural killer cell nasal type lymphoma (NNKTL) is part of the post-thymic T-cell immunoproliferative lesions spectrum. It consists of a necrotic process that progressively destroys the nose, paranasal sinuses, palate, and other facial structures. Genetic factors have been described in its etiology. Diagnosis is based on clinical features supported by histopathological hematoxylin-eosin staining and immunohistochemistry. It is advisable to test for EBER (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs) infection, for these two pathologies are associated. Treatment options vary depending on neoplasm classification. **Clinical case:** 58-year-old male patient who presented with a rapidly growing erythematous violaceous plaque on the nasal dorsum that evolved into an ulcer and destruction of the adjacent soft tissues. He was seen at the dermatology department, where taking a skin biopsy with a presumptive diagnosis of an extranodal NK cell/T cell lymphoma, nasal type, was considered. **Conclusion:** extranodal NK cell/T cell lymphoma, nasal type, is a rapidly progressive entity carrying significant organ involvement, hence early identification is of utmost importance to improve prognosis.

Keywords: Epstein-Barr virus infections, extranodal NK cell/T cell lymphoma, radiotherapy, ulcer.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El término LNT/NK extranodal de tipo nasal fue incluido en 2001 en la clasificación de linfomas de la (OMS) Organización Mundial de la Salud.¹ Es un subtipo bien caracterizado, agresivo, de linfoma de células T natural killer (NK) maduras, que está relacionado en especial con la infección del virus de Epstein-Barr.² Su manifestación clínica principal es la presencia de necrosis, por daño vascular causado por las células tumorales, afectando estructuras aerodigestivas superiores y rara vez sitios extranasales como piel, tejidos blandos, testículos y el tracto gastrointestinal.³ Predomina en países de Asia Oriental y América Latina, aunque se pueden observar presentaciones clínicas similares en otras áreas geográficas.⁴

El diagnóstico es un desafío ya que puede confundirse con otras afecciones de origen inflamatorio o neoplásico.⁵ No se ha logrado establecer un tratamiento estándar, a su

vez este depende del estadio de la enfermedad. Algunas de las opciones son quimioterapia, radioterapia, trasplante de células madre hematopoyéticas e inclusive se están investigando nuevos agentes como los inhibidores del punto de control inmunitario.⁶ Se espera que con estos avances y una mejor aproximación al tratamiento, mejore la supervivencia en esta entidad que se reconoce por su mal pronóstico.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 58 años quien consultó al servicio de dermatología tras presentar un cuadro de 3 meses de evolución dado por aparición de placa eritematoviolácea indolora en el dorso de la nariz, con rápida evolución a úlcera de bordes irregulares, eritematosos e infiltrados con secreción blanquecina (**figura 1**). El paciente anotó una pérdida de peso de 9 kilogramos en los últimos 3 meses.



Figura 1. En esta serie se puede evidenciar la progresión de la lesión en dorso nasal. La fotografía A fue tomada el día 30, la B a los 60 días. Las C y D a los 90 y 100 días respectivamente. Se evidencia úlcera de bordes eritematosos sobreelevados indurados en su base, con contenido fibrinoide y necrótico. Fuente: los autores.

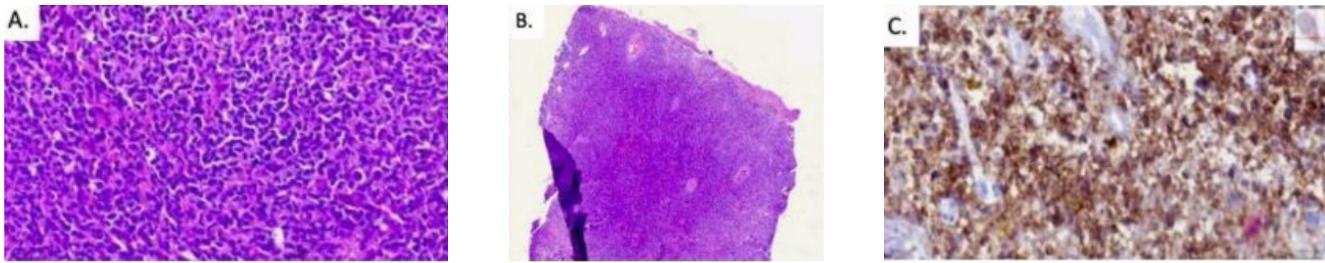


Figura 2. En los cortes A y B se evidencia una úlcera con costra inflamatoria y necrosis, con un infiltrado denso en sábana que ocupa todo el espesor de la biopsia, dado por células irregulares, de predominio linfoide con núcleos grandes, hiper cromáticos, pleomórficos, nucléolos prominentes y frecuentes mitosis. En la figura C el marcador CD56 es positivo. El infiltrado predominante de linaje T con CD3, CD20 positivo en escasas células, CD30 positivo y un índice de proliferación celular aproximado de 90%. Fuente: los autores.

Refirió haber consultado antes a un centro hospitalario donde iniciaron manejo con prednisolona y levofloxacina durante 15 días sin mejoría, por lo cual regresó y le administraron amikacina. Se realizó biopsia de piel y cultivo de la secreción de la úlcera, la cual evidenció crecimiento de *Pseudomona aeruginosa*, que motivó un cambio de tratamiento a meropenem y vancomicina por 7 días. Sin embargo, hay pobre respuesta al tratamiento por lo que se hospitalizó. Los exámenes paraclínicos reportaron hemograma normal, PCR con ligera elevación 5.5 (VR 0-5) y LDH 250 (VR 50 - 150 U/L). El estudio para virus Epstein Barr en sangre fue positivo, y VDRL y VIH resultaron negativos. La resonancia magnética de senos paranasales muestra una lesión infiltrativa de características tumorales que compromete el cartílago nasal, en especial el ala izquierda y la punta de la nariz, con efecto restrictivo en difusión y diferente patrón de realce al resto de los tejidos adyacentes que podría corresponder a lesión de tipo linfoproliferativa. La tomografía axial computarizada con contraste, de cráneo, cuello tórax, abdomen y pelvis mostró a nivel del cuello, una adenomegalia redonda bien definida con realce homogéneo en estación IA izquierda de 11 mm. El resultado de la biopsia de piel reporta tejido infiltrado por una lesión tumoral maligna constituida por células de tamaño grande a intermedio con núcleos grandes, hiper cromáticos, pleomórficos, con nucléolos prominentes y frecuentes mitosis. No se reconoce representación epitelial escamosa en el material evaluado ni estructuras glandulares (**figura 2A y B**). La inmunohistoquímica muestra infiltrado de predominio T por CD3, CD20 positivo en escasas células, CD56 positivo, CD30 positivo con un índice de proliferación celular de aproximadamente 90% (**figura 2C**). Lo anterior es compatible con un diagnóstico de LNT/NK extranodal de tipo nasal.

Se remitió para valoración por hematooncología, donde solicitaron biopsia de médula ósea, citometría de flujo, mielograma, cariotipo y se inició tratamiento con radioterapia más quimioterapia con protocolo DEVIC que incluye dexametasona, etopósido, vincristina, ifosfamida y carboplatino. El paciente requirió 25 sesiones de radioterapia y 4 ciclos de quimioterapia con adecuada tolerancia y respuesta (**figura 3**). En ese momento se encontraba pendiente iniciar el proceso de reconstrucción.



A.



B.

Figura 3. Evolución del paciente después de radioterapia y quimioterapia con protocolo (DEVIC). Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

El LNT/NK extranodal de tipo nasal forma parte de un espectro de lesiones inmunoproliferativas de las células T postímicas. Genera un proceso granulomatoso y necrótico que en forma progresiva destruye la nariz, los senos paranasales, el paladar y otras estructuras faciales.⁶ Es más frecuente en asiáticos y sudamericanos con una incidencia hasta de 5.2% en el sudeste asiático, 3% en América Central y del Sur y de 0,3% en América del Norte y Europa, predomina en hombres entre 40 y 80 años.⁷

Dentro de su etiología se ha descrito la delección de un fragmento cromosómico en el brazo largo del cromosoma 6, el cual podría tener genes supresores tumorales como HACE1, PRMD1, FOXO3 y PTPRK. Además, se han descrito otras alteraciones como activación de la vía JAK/STAT y sobreexpresión de NK- B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas).⁷

Las manifestaciones clínicas incluyen obstrucción nasal, epistaxis, úlceras necróticas que afectan el tracto aerodigestivo superior y el tercio medio de la cara, de manera especial la piel y la mucosa nasal, el tabique, los senos paranasales y la nasofaringe.^{6,7} A menudo se extiende a estructuras contiguas como piel, mejillas, órbitas, labio superior, paladar y orofaringe. Es invasivo local y destruye las estructuras faciales de la línea media. El compromiso de la médula ósea en el momento del diagnóstico es poco común. La difusión regional a los ganglios linfáticos por lo general ocurre en forma tardía.²

Andreou y col. 2021 reportaron el caso de un hombre de 76 años con un linfoma extraganglionar de células NK/T tipo nasal, con presencia según el PET SCAN de áreas hipermetabólicas de enfermedad maligna activa en el paladar blando, que se expandía hacia la orofaringe, la úvula y la amígdala palatina izquierda en solo 4 meses de evolución del cuadro clínico.⁸ A su vez, Marques-Piubelli y col. 2021 describieron el caso de un paciente de 31 años con un linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal con afectación cardiopulmonar extensa, en quien la sintomatología se inició 2 meses atrás y durante su valoración se documentaron mediante TAC múltiples nódulos de distribución difusa en el parénquima pulmonar, con opacidad en vidrio deslustrado, sin respuesta a la terapia con antibióticos ni corticoides sistémicos, con posterior desarrollo de dificultad respiratoria progresiva, choque séptico e inestabilidad hemodinámica refractaria, seguida de muerte.⁹ Es llamativo que aunque podemos observar en estos casos un comportamiento acelerado y agresivo en el tiempo, la afectación de nuestro paciente fue limitada a los tejidos blandos.

Para el abordaje diagnóstico es necesario realizar una biopsia de piel, con tinción de hematoxilina-eosina donde se observa un infiltrado linfoide con patrón difuso, linfocitos T de pequeño a gran tamaño, figuras mitóticas,

angiocentricidad y angiodestrucción, con necrosis de coagulación. El estudio de inmunohistoquímica evidencia: linaje de células NK: CD2(+), CD3-E (+), CD56(+/-), CD5(-), CD8(-) y linaje de células T: CD2(+), CD3(+), CD5(+), CD8(+/-), TCR-B (+). Todos los tumores son positivos para EBER (*Epstein-Barr virus-encoded small RNAs*).¹⁰

La estadificación del tumor es de suma importancia pues ayuda a determinar el manejo y el pronóstico, sin embargo no existe una escala estandarizada específica para este tipo de linfoma, por lo cual se extrapola al sistema de estadificación para el linfoma de Hodgkin, más conocido como Ann Arbor.¹¹ Sin embargo, recientemente el grupo de estudio de linfomas en Asia publicó un sistema nuevo y mejorado que correlaciona los 4 estadios de la enfermedad. En el primero la lesión nasal está limitada sin evidencia de invasión tumoral en las estructuras circundantes, en el segundo la localización puede ser nasal o no con invasión tumoral, en el tercer estadio presenta compromiso de ganglios linfáticos regionales y en el cuarto hay diseminación extraganglionar con o sin compromiso linfático.¹²

El tratamiento dependerá de la clasificación de Ann Arbor, donde se reconocen 4 etapas según su compromiso ganglionar y extraganglionar. El tipo de terapia a implementar dependerá de la diseminación o no de la enfermedad.¹³ Para determinar el tipo de terapia es posible dividirlos en dos grupos principales; la etapa limitada (I y II) y la avanzada (etapas III y IV); entre 20 a 30% de los enfermos suele hallarse en esta etapa avanzada.¹⁴ En la limitada, como primera línea se cuenta con quimioterapia seguida de radiación de consolidación, en segunda línea está la radiación más la quimioterapia concurrentes y como tercera opción se cuenta con radioterapia en monoterapia, sin olvidar que puede cursar con un mayor riesgo de recaída.

Para la etapa avanzada la primera línea corresponde a la quimioterapia en monoterapia, aunque en algunos casos se ha visto que la asociación con radioterapia y trasplantes autólogos de células madre, pueden sumar un beneficio adicional. Dentro de los regímenes de quimioterapia se describe el SMILE modificado, asparaginasa, metotrexato y dexametasona (AspaMetDex), dexametasona, cisplatino, gemcitabina y peg-asparaginasa (DDGP); y P-GemOx.¹⁵

Para la enfermedad recidivante también se asigna el tratamiento según la extensión de la enfermedad, si es limitada se encuentra la radio y la quimioterapia de rescate como las principales opciones de manejo.

Otro tipo de terapias que se han venido desarrollando son los bloqueos de puntos de control inmunitario e inmunoterapia. Dentro de los descritos se encuentran el PD-1 con pembrolizumab en enfermedad recidivante y refractaria, otras opciones son el nivolumab, sin embargo, estos requieren de estudios prospectivos adicionales.⁴

El pronóstico de este tipo de linfoma extranodal depende de la estadificación de la enfermedad, la afectación de los ganglios linfáticos y la edad del paciente.¹⁴ Sin embargo, es de reconocido mal pronóstico, debido a su comportamiento

invasivo y agresivo, así como falta de respuesta óptima a los regímenes de quimio y radioterapia.¹⁶

CONCLUSIONES

El linfoma extranodal de células T/natural killer (LNT/NK) de tipo nasal, es una entidad de rápida progresión e importante compromiso, por lo cual es de suma importancia hacer una identificación temprana. Destacamos que el caso reportado no presentó compromiso del tracto respiratorio superior y tuvo una buena evolución con el tratamiento instaurado, por lo tanto, se podría decir que la falta de compromiso del tracto respiratorio configura un factor de buen pronóstico. Consideramos que es de gran relevancia tener en cuenta esta patología en el espectro de diagnósticos diferenciales de úlceras nasales. Existen múltiples terapias y protocolos para el manejo, donde la evidencia ha demostrado que la radioterapia es una de las alternativas con mayores tasas de supervivencia, incluso en estadios avanzados.

CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos que no existe ningún conflicto por parte de los autores y este reporte de caso no fue financiado por ninguna institución.

REFERENCIAS

- MHumeres-Sigala C, Espinoza I, Lillo F, Baksai K, Araya C. Linfoma Extranodal de Células T/NK en Cavidad Oral. Reporte de un Caso en Chile. *Int J Odontostomat*. 2019;13(4):398-401. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2019000400398>
- Sánchez-Romero C, Bologna-Molina R, Paes de Almeida O, Santos-Silva AR, Prado-Ribeiro AC, Brandão TB, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: An updated overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;159:103237. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103237>.
- Slootweg PJ, El-Naggar AK. World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2018;472(3):311-313. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-018-2320-6>.
- Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 2018;131(23):2528-2540. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-12-791418>.
- Tito-Eusebio KD, Gil-Clares DC, Juárez-Pimentel AEY. Linfoma NK/T extranodal diagnosticado como celulitis orbitaria refractaria a tratamiento. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2021;34(4):190-195. <https://doi.org/10.36393/spmi.v34i4.637>
- Reyes Hernández DL, Marquez Rancaño E, Fuste Jiménez C, Ramos Valdés JR. Granuloma letal de la línea media como diagnóstico diferencial de la vasculitis de Wegener. Presentación de una paciente. *Acta Médica Cent*. 2015;9(2):36-41.
- Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0452-9>.
- Andreou A, Thermos G, Sklavounou-Andrikopoulou A. Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type with Palatal Involvement: A Rare Case Report and Literature Review. *Head Neck Pathol*. 2021;15(2):621-7. <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01182-8>.
- Marques-Piubelli ML, Sales GTM, Clemente LC, Rosa LI, Savioli ML, Alvim RP, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type with extensive cardiopulmonary involvement. *Autops Case Rep*. 2021;11:e2021246. <https://doi.org/10.4322/acr.2021.246>.
- Auerbach A, Aguilera N, Medeiros LJ. *Diagnostic Pathology. Spleen*. Elsevier; 2022.
- Zheng Y, Hui-qiang H, Xiao-xiao W, Yan G, et al. A TNM Staging System for Nasal NK/T-Cell Lymphoma. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0130984. <https://doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0130984>.
- van Doesum JA, Niezink AGH, Huls GA, Beijert M, Diepstra A, van Meerten T. Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma, Nasal Type: Diagnosis and Treatment. *HemaSphere*. 2021;5(2):e523. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000523>.
- JLA Herrera Ariza, Villamor Rojas P. Linfoma de células T/Natural Killer extranodal, tipo nasal. *Acta de otorrinolaringología & cirugía de cabeza y cuello*. 2015; 43(3): 216-221. <https://doi.org/10.37076/acorl.v43i3.31>.
- Tse E, Zhao WL, Xiong J, Kwong YL. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01293-5>.
- Allen PB, Lechowicz MJ. Management of NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *J Oncol Pract*. 2019;15(10):513-20. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00719>.
- Gama R, Sousa M, Castro F, Condé A. Nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):e241500. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241500>.