

Medicent Electrón. 2017 jul.-sep.;21(3)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

INFORME DE CASO**Linfoma de células T-natural killer tipo nasal en la piel: presentación de un caso****Nasal- type natural killer/ T-cell lymphoma involving the skin: a case report****Víctor Manuel Medina Pérez, Reinel Ruiz Pérez, Dayana Urquiola Rodríguez**Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
Correo electrónico: ides13287@gmail.com**RESUMEN**

El año 1994 marcó una línea temporal de avance y desarrollo en la investigación de cierto grupo de linfomas, caracterizados por la afectación, generalmente extranodal, en la línea media facial, la nasofaringe y la piel. La Organización Mundial de la Salud, y su más reciente revisión en el 2016, los agrupó dentro del apartado de neoplasias maduras de células T y natural killer como linfomas extraganglionares. Se presenta a una paciente, blanca, de 71 años de edad, con diagnóstico de un linfoma cutáneo de células T/natural killer tipo nasal, angiocéntrico en estadio avanzado. Se trata de un linfoma poco común, pero con curso clínico agresivo, con múltiples factores de mal pronóstico y escasa respuesta al tratamiento, que ocasionó el desenlace fatal de la paciente.

DeCS: linfoma extranodal de células nk-t.

ABSTRACT

The year 1994 marked a timeline of progress and development in research of certain group of lymphomas, generally characterized by the extranodal involvement of the facial midline, nasopharynx and skin. World Health Organization, and their most recent revision in 2016, grouped them under the heading of mature T-cell and natural killer-cell neoplasms as extranodal lymphomas. We present a 71-year-old white patient diagnosed with a nasal- type angiocentric natural killer/ T-cell lymphoma involving the skin in advanced stage. This is an uncommon lymphoma with an aggressive clinical course, multiple poor prognostic factors and poor response to treatment that caused the fatal outcome of the patient.

DeCS: lymphoma extranodal nk-t-cell.

El primer caso recogido en la literatura occidental de lesiones neoplásicas caracterizadas por una afectación generalmente extranodal, en la línea media facial, nasofaringe y piel, fue descrito en Londres por McBride, en 1897.¹ Varias teorías y causas se esbozaron sobre la enfermedad, hasta que en 1970, con la introducción de las técnicas de inmunohistoquímica, se identificó como un proceso linfoproliferativo.² El año 1994 marcó una línea temporal de avance y desarrollo en la investigación de este grupo de linfomas, con el primer esbozo de clasificación, según declaraciones del Grupo Internacional para el Estudio del Linfoma. Luego de siete años, ya para el 2001, quedó oficialmente reconocida la clasificación para neoplasias linfoides por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su más reciente revisión en el 2016 los agrupó dentro del apartado de neoplasias maduras de células T y natural killer (NK) como un linfoma extraganglionar.³

El linfoma NK tipo nasal ha recibido múltiples nombres a medida que ha avanzado su conocimiento; entre ellos se destacan: reticulosis polimorfa, granuloma letal de la línea media, lesión inmunoproliferativa angiocéntrica, lesión medio facial necrotizante, granuloma de Stewart, granuloma gangrenescens, rinitis gangrenosa proliferativa, sarco lupo pernio.¹ Son procesos poco frecuentes, representan entre el 0,17 y el 1,5 por ciento de los linfomas no Hodgkin,² pero su peculiar interés lo despierta el curso clínico agresivo que desarrollan. Se han descrito, fundamentalmente, en países de Asia y Sudamérica, donde se observan incidencias más elevadas, hacia la quinta y sexta décadas de la vida.¹ Su prevalencia por género muestra un ligero aumento dentro del sexo masculino. Su causa se desconoce, pero la presencia casi constante del virus Epstein-Barr (VEB) sugiere un papel patogénico preponderante.¹⁻⁶

Se presentan de dos formas topográficas con idénticas características histológicas, genotípicas, fenotípicas y con mal pronóstico:

1. Vías aerodigestivas superiores o nasal: con más del 60 al 90 por ciento de los casos.
2. Extranasal: con implicación de piel, tracto gastrointestinal, testículos, partes blandas, glándulas salivales, bazo y sistema nervioso central.

Se clasifica como T/NK tipo nasal, por su localización en esta área en las primeras descripciones médicas, rasgos clínicos peculiares y tipos celulares (células NK y T-NK like). Dichas células son linfocitos grandes, con gránulos citoplasmáticos azurófilos que contienen moléculas citolíticas que producen citotoxicidad, sin previa sensibilización, muestran inmunorreactividad para clúster de diferenciación (CD) CD43, CD56, el marcador más específico para células natural killer, CD2, CD3 citoplasmático, perforín, granzima B y el antígeno intracelular T1. Negativos para CD3 de superficie, y otros marcadores de linfocitos T, como CD4, CD8.^{5,6} Desde el punto de vista histico, el tumor consiste en un infiltrado dérmico que se extiende al tejido celular subcutáneo, y adquiere disposición alrededor de los vasos sanguíneos, infiltra su pared y la destruye,^{1,2,4,6} de ahí el calificativo de angiocéntrico. La angiocentricidad no se considera un criterio diagnóstico exclusivo, porque puede estar ausente en algunos linfomas T/NK.

Se presenta a una paciente con linfoma cutáneo T/NK tipo nasal angiocéntrico. La importancia del diagnóstico diferencial entre este y otro tipo de lesiones cutáneas es concluyente, dada la agresividad y la progresión acelerada de esta enfermedad.

Presentación del caso

Paciente femenina, blanca, de 71 años de edad, procedente de la zona rural, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus controladas. Se presentó a la consulta con elevaciones en la piel de características nodulares, subcutáneas, no adheridas a planos profundos -móviles-, algunas con necrosis, centro ulcerado y dolorosas a la palpación. Refiere que comenzaron en el abdomen y, después de aproximadamente tres semanas de evolución, se generalizaron a todo el cuerpo, acompañadas de fiebre en las tardes. Presentó, además, astenia marcada con pérdida de peso y toma del estado general. Ingresó por el servicio de Dermatología (Figura 1). Se inicio tratamiento antibiótico y se realizó biopsia incisional en una de las lesiones del abdomen, cuyo espécimen mostró proceso linfoproliferativo maligno, con afectación de la dermis y subdermis. Patrón

angiodestructivo extenso asociado a necrosis. Linfoma angiocéntrico citolítico de células T/NK tipo nasal. Inmunohistoquímica: fenotipo de células T-NK (positivas para CD56, CD30). Índice de crecimiento tumoral (Ki67) mayor del 60 por ciento.

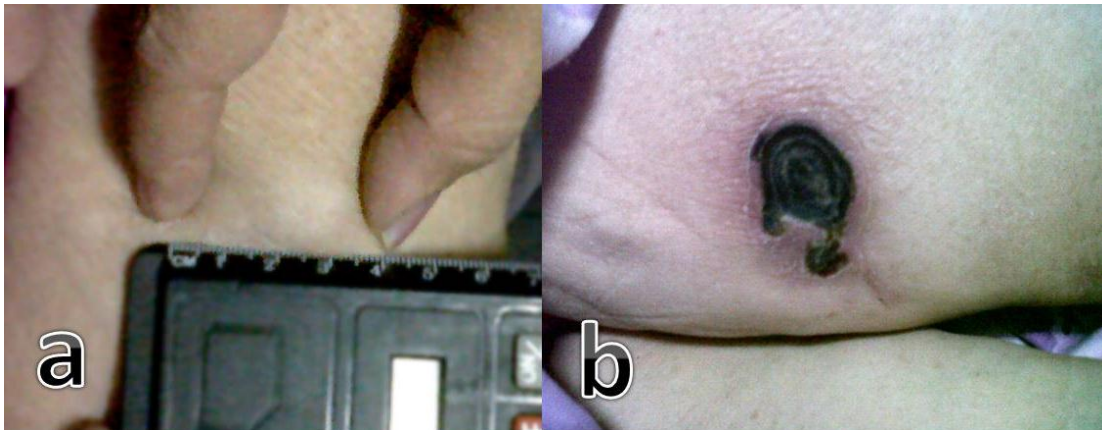


Figura 1. Presentación de la paciente al inicio del tratamiento oncológico.

- a) Nódulo subcutáneo en el antebrazo de aproximadamente 4 cm.
b) Lesión nodular postulceración con costra necrótica.

En el trabajo de estadiamiento en la consulta multidisciplinaria de Neoplasias hemolinfopoyéticas, se encontró anemia leve y deshidrogenasa láctica elevada. La biopsia de médula ósea fue negativa para infiltración neoplásica, la radiografía de tórax mostró derrame pleural de moderada cuantía, que se evacuó, y el estudio citológico resultó positivo para células malignas. El ecocardiograma mostró, entre otros parámetros normales, fracción de eyección mayor del 65 por ciento. El panel para virus de hepatitis fue negativo, así como la serología para VEB enviada al Centro de Referencia Nacional «Pedro Kourí». El resto de la química sanguínea no mostró alteraciones.

Se clasificó como un linfoma no Hodgkin estadio IVB, por la afectación difusa de una o más regiones extraganglionares, piel, tejido celular subcutáneo, pleura, y la fiebre como síntoma B, según la clasificación Ann Arbor para linfomas. Un alto riesgo, después de evaluar el Índice Pronóstico Internacional para linfomas (IPI) y un *performance status* 2, según la escala para evaluar la calidad de vida del paciente oncológico del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, según sus siglas en inglés). Se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia citotóxica con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y metilprednisolona (esquema CHOP).

Se comenzó tratamiento con quimioterapia. Después del segundo ciclo, presentó un cuadro de toma del estado general, fiebre elevada por encima de 39 grados y deshidratación moderada, así como lesiones abscedadas en la región lateral del cuello y glútea izquierda, que al segundo día del ingreso comenzaron a drenar contenido purulento. Se diagnosticó neutropenia febril moderada (conteo absoluto de neutrófilos entre 500 y 1000) y se aislaron en cultivos *Staphylococcus aureus* en el cuello y *Escherichia coli* en la región glútea. Se inició tratamiento antibiótico con ceftazidima 1 g endovenoso (ev) cada 8 horas, vancomicina 1 g ev cada 12 horas y ciprofloxacino 500 mg ev cada 12 horas. Su situación clínica mejoró y fue egresada. Con posterioridad al tercer ciclo, presentó pérdida de la fuerza muscular y hemiplejía derecha. Se le realizó tomografía de cráneo de urgencia y se constató imagen hipodensa sugestiva de infarto cerebral. Al realizar el examen físico, se encontró un aumento de los nódulos y las ulceraciones de estos, necrosis extensa en el cuello y la región glútea, aumento en número de las lesiones nodulares (Figura 2), edema en ambos miembros inferiores de fácil godet, desviación de la comisura labial izquierda, crepitantes en ambos campos pulmonares y signo de Babinski positivo.



Figura 2. Lesiones generalizadas al momento del fallecimiento:
a) brazo, mamas b) región glútea izquierda.

Se trasladó al servicio de Cuidados intensivos con diagnóstico de linfoma cutáneo, infarto cerebral del tentorio y corteza izquierda y neumonía hospitalaria. Presentó un empeoramiento progresivo con convulsiones mantenidas y coma; falleció con choque séptico y fallo multiorgánico.

Comentario

Los linfomas son neoplasias del tejido linfoide, que afectan principalmente los ganglios linfáticos, aunque hasta en un 25 % se presentan de forma extranodal, en su mayoría en el tracto gastrointestinal, vías aerodigestivas superiores, testículos y piel.^{2,4}

Los linfomas de células T/NK constituyen menos del 15 % de todos los linfomas no Hodgkin, y este por ciento disminuye para los que primariamente se desarrollan en la piel. Las células natural killer derivan de una célula pluripotencial que expresa CD56 y CD57.^{2,4} Inicialmente relacionadas con células T, pero luego se diferencian a linfocitos que actúan con citotoxicidad ante agentes múltiples, sin que medie sensibilización anterior.

Es imprescindible investigar la presencia de causas autoinmunes (granulomatosis de Wegener, lupus), infecciosas (leishmania, paracoccidiomicosis, histoplasmosis, tuberculosis cutánea, lepra lepromatosa) y la aspiración crónica de cocaína. La presentación clínica de esta paciente coincidió con la mayoría de los linfomas primitivos cutáneos, con lesiones localizadas o generalizadas en dependencia del estadio, con eritema, pápulas, nódulos o úlceras, sobre todo en extremidades y tronco. En el citodiagnóstico se comprobó un infiltrado conformado por un acúmulo de células de alto índice mitótico, polimórficas y apoptóticas, pero sin la presencia de células de Zezary ni de marcadores para linfocitos B. Estas fueron las características que excluyeron a otros linfomas, como la micosis fungoide y el linfoma cutáneo primario de células B. Existe otro linfoma cutáneo que presenta células NK: el linfoma blástico de células NK,¹ que se diagnostica en personas de edad avanzada o en niños con iguales marcadores inmunohistoquímicos, pero con células inmaduras en diferentes estados de diferenciación (blastos) no presentes en esta paciente; por tanto, se excluyó esta posibilidad.

El tratamiento del linfoma T/NK requiere la combinación de poliquimioterapia y radioterapia como pilares fundamentales, sin un consenso claro en los protocolos, con altos índices de recurrencia después de su aplicación.^{6,7} La radioterapia logra altas tasas de respuesta con dosis cercanas a los 5000 centigray en lesiones localizadas, pero queda limitado su uso en enfermedad diseminada, como en este caso. La quimioterapia citotóxica se selecciona en dependencia de las comorbilidades del paciente y su *performan status* (ECOG). En la paciente que se presenta se usó el esquema CHOP, primera línea estándar en la actualidad, en consideración a su condición clínica y estado ECOG.⁷ El protocolo SMILE (dexametasona, methotrexate, ifosfamida, etopósido y L-asparaginasa)^{8,9} se ha evaluado en los últimos años con resultados alentadores en pacientes jóvenes y también se ha utilizado el trasplante de medula ósea.⁴

Los factores considerados como de mal pronóstico por la OMS son: estadios III y IV, IPI desfavorable, invasión en piel o hueso y presencia de VEB en médula ósea, alta proporción de las células proliferantes (Ki-67 > 50 por ciento) o células transformadas (> 40 por ciento).^{4,8} En la paciente que se informa, a pesar de no contar con el resultado del estudio serológico para VEB, presentó Ki67 elevado, que es un valor pronóstico que indica el índice de crecimiento de un tumor en porcentaje, es decir, mientras mayor sea, más crece el tumor en un período de tiempo concreto. El Ki67 mayor al 60 %, conjuntamente con otros tres factores de mal pronóstico (IPI alto riesgo, enfermedad diseminada, fiebre) certificó la agresividad de la enfermedad y la mala respuesta observada, con refractariedad a la quimioterapia y progresión en el curso de esta.

La escasa respuesta a la quimioterapia en estos linfomas se explica por la sobreexpresión de genes de resistencia a múltiples fármacos, como en otros tumores sólidos, y por la no regulación de la proteína p53 (uno de los puntos de control del ciclo celular), pero no se toman en la actualidad como marcadores para definir conductas terapéuticas.

Esta paciente falleció con fallo multiórganos por un choque séptico y coagulación intravascular diseminada. Este cuadro clínico ha sido descrito en este linfoma como síndrome hematofagocítico,^{1,5} con una evolución generalmente fatal. Es la consecuencia de la proliferación de histiocitos activados, y cursa con fiebre, hepatosplenomegalia, pancitopenia y sepsis asociada a las bajas defensas, lo que desemboca en un fallo múltiple de órganos. Se desencadena por la producción de interferón gamma y otras citocinas, por parte de las células tumorales que median el proceso de fagocitosis. También se describe la implicación del VEB, al estimular la secreción de factor de necrosis tumoral alfa y beta, lo que ocasiona necrosis tisular y angiodestrucción por reclutamiento de linfocitos tumorales.

La paciente de esta presentación se encontraba en un estadio avanzado de un linfoma poco común, pero con un curso clínico agresivo, con múltiples factores de mal pronóstico y escasa respuesta al tratamiento, lo que provocó su desenlace fatal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vilcahuamán V, Moises C, Sánchez G, Carbajal D. Linfoma T/NK nasal fenotipo T citotóxico. *Folia Dermatol Perú* [internet]. 2009 [citado 10 ene. 2017];20(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/fofia/vol20_n3/pdf/a05v20n3.pdf
2. Herrera Ariza JLA, Villamor Rojas P. Linfoma de células T/Natural Killer extranodal, tipo nasal Extranodal Natural Killer /T-cell lymphoma, nasal type. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [internet]. 2015 [citado 10 ene. 2017];43(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: www.acorl.org.co/articulos/160603055136.pdf
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [internet]. 2016 [citado 10 ene. 2017];127(20):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/127/20/2375>
4. Moreno MS, Pierzchalski JL, Ivanov ML, Vereia MA, Torchiari F. Linfoma extraganglionar de células T/NK: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol* [internet]. 2014 [citado 10 ene. 2017];64(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.archivosdermato.org.ar/Uploads/57Moreno-Linfoma%20extraganglionar%20de%20c%C3%A9lulas%20TNK.pdf>
5. Galarza C, Bobbio L, García R, Orellana A. Linfoma extranodal NK de células T tipo nasal: reporte de caso. *Dermatol Perú* [internet]. 2014 [citado 10 ene. 2017];24(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/dermatol.peru/v24n4/a7.pdf>

6. Lima M. Aggressive Mature Natural Killer Cell Neoplasms: From EBV-Infection to Disease Etiopathogeny. J Blood Disord Transfus [internet]. 2013 [citado 10 ene. 2017]; 5(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en:<https://www.omicsonline.org/open-access/aggressive-mature-natural-killer-cell-neoplasms-from-ebvinfection-to-disease-etio-pathogeny-2155-9864.1000193.php?aid=23358>
7. Ballinas-Aquino J, Arenas R, Vega-Memije ME, Toussaint-Caire S. Linfoma nk-t extraganglionar tipo nasal: a propósito de un caso en un adolescente .Dermatología CMQ [internet]. 2016 abr.-jun. [citado 10 ene. 2017];14(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://dcmq.com.mx/edici%C3%B3n-abril-junio-2016-volumen-14-n%C3%BAmero-2/461-linfoma-nk-t-extraganglionar-tipo-nasal-a-prop%C3%B3sito-de-un-caso-en-un-adolescente>
8. Ben Salah H, Fourati N, Sellami N, Ghorbel L, Ayedi L, Boudawara T, *et al.* Treatment and Outcomes of Centrofacial NK/T Cell Lymphoma Nasal Type: A Report of 8 Cases and Literature Review. Ann Clin Pathol [internet]. 2015 Jan. 12 [citado 10 ene. 2017];3(1).[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.jscimedcentral.com/Pathology/pathology-3-1043.pdf>
9. Varshney AN, Patidar R, Malhotra M, Behera M, Nagar M, Kataria SP. Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal type with predominant T-cell markers: A rare subtype of rare disease entity. Int J Med Public Health [internet]. 2015 Oct.-Dec. [citado 10 ene. 2017];5(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.ijmedph.org/sites/default/files/IntJMedPublicHealth_2015_5_4_378_165086.pdf

Recibido: 19 de marzo de 2017

Aprobado: 30 de mayo de 2017

Víctor Manuel Medina Pérez. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: ides13287@gmail.com