Linfoma de células NK extranodal tipo nasal: reporte de un caso exitoso asociado a trasplante de médula ósea

Extranodal NK lymphoma, nasal type: report of a successful case associated with bone marrow transplant

Brenda Gentile*, María C. Abaca, Adriana Senarega y Emilce Rivarola

Servicio de Dermatología, Hospital Luis Carlos Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

Resumen

El linfoma NK extranodal tipo nasal es un linfoma no Hodgkin que suele evolucionar de manera rápida y agresiva, y se encuentra relacionado en general con la presencia del virus Epstein-Barr. La piel es el segundo sitio de afectación en frecuencia, generalmente por contigüidad. Existen diferentes estrategias terapéuticas según se trate de enfermedad localizada o avanzada. Presentamos el caso de un paciente con moderada respuesta a esquemas quimioterápicos y buena supervivencia luego de trasplante alogénico de médula ósea.

Palabras clave: Linfoma NK extranodal tipo nasal. Linfoma no Hodgkin. Virus Epstein-Barr. Trasplante alogénico de médula ósea.

Abstract

Extranodal NK cell lymphoma, nasal type is a non-Hodgkin lymphoma that usually develops rapidly and aggressively, and it is generally related to the presence of the Epstein-Barr virus. The skin is the second most frequent site of involvement, generally as a direct extension of the primary tumor. There are different therapeutic strategies depending on whether it is localized or advanced disease. We present the case of a patient with mild response to chemotherapy regimens and good survival after allogeneic bone marrow transplant.

Keywords: Extranodal NK cell lymphoma nasal type. Non-Hodgkin lymphoma. Epstein-Barr virus. Allogeneic bone marrow transplant.

Introducción

El linfoma NK extranodal tipo nasal se encuentra dentro del grupo de los linfomas no Hodgkin y se caracteriza por tener un curso rápido, tórpido y agresivo¹. En el pasado se le conoció como linfoma angiocéntrico, granuloma letal de la línea media o lesión

mediofacial necrosante, entre otras. Finalmente, en el año 2001, la Organización Mundial de la Salud le dio su nombre actual².

Su etiología es aún incierta, pero es reconocido el papel que desempeña el virus de Epstein-Barr en su patogenia. Afecta de manera predominante el tracto aerodigestivo superior (70%), seguido de la piel, el

Correspondencia:

*Brenda Gentile

E-mail: bren_gentile@hotmail.com

0210-5187/© 2021 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-04-2021

Fecha de aceptación: 28-05-2021

DOI: 10.24875/MCUT.21000036

Disponible en internet: 28-01-2022

Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(1):29-32

www.MedicinaCutaneaLA.com

tracto gastrointestinal y los testículos^{3,4}. El compromiso primario de la piel es raro, siendo más frecuente la extensión desde la cavidad nasal o los senos paranasales². El tratamiento dependerá del compromiso en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y su pronóstico es malo.

Caso clínico

Varón de 45 años, argentino, en seguimiento por otorrinolaringología por sinusitis crónica sin respuesta a antibioticoterapia. Consultó en nuestro servicio por presentar una úlcera dolorosa en el paladar blando de 3 semanas de evolución, con borde eritematoso y fondo fibrinoso, junto con fiebre, odinofagia y pérdida de peso de 10 kg en 1 mes. El resto de la exploración física, incluyendo cadenas ganglionares y vísceras abdominales, resultó normal. La úlcera progresó en el transcurso de 10 días, observándose comunicación entre la cavidad oral y la nasofaringe (Fig. 1). Se inició el estudio del paciente solicitando en primera instancia laboratorio general, con hemograma sin alteraciones, velocidad de sedimentación globular aumentada y serología (virus de la inmunodeficiencia humana, virus de las hepatitis B y C, y citomegalovirus) y perfil inmunológico negativos. Se tomaron muestras para microbiología para estudio de bacterias típicas, micobacterias y hongos, que fueron negativas. Como estudio de imágenes, se realizó una tomografía por emisión de positrones que evidenció engrosamiento del *cavum*, presencia de lesión sólida ocluyendo el sector posterior de la fosa nasal derecha y celdillas etmoidales homolaterales con captación patológica (Fig. 2). En cuanto a la biopsia de médula ósea, no mostró anomalías.

Asimismo, se envió muestra para estudio histopatológico de la lesión ulcerada que mostró una proliferación celular difusa poco diferenciada con pleomorfismo celular y nuclear, compuesto por células grandes indentadas con vacuolización interna y células pequeñas hiper cromáticas, distribuidas de manera angiocéntrica. Además, se hallaron focos de necrosis dentro de la masa tumoral (Fig. 3). La inmunohistoquímica informó CD56++, CD45++ y CD2+; CD3 de superficie, CD5, CD19, CD10 y CD20 negativos; población linfocítica B sin restricción clonal y población linfocítica T sin alteraciones inmunofenotípicas. Vale aclarar que tanto la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en plasma de ADN como la hibridación *in situ* de ARN para virus de Epstein-Barr no pudieron realizarse, ya que no contamos con dichas técnicas en nuestro medio.

Figura 1. Úlcera de bordes eritematosos y fondo fibrinoso, localizada en el paladar blando, que conecta la cavidad oral con la nasofaringe.

Figura 2. Tomografía por emisión de positrones que muestra captación patológica en la fosa nasal y las celdillas etmoidales derechas.

Reuniendo los datos clínicos con la característica evolución de la lesión y los hallazgos imagenológicos, histopatológicos y de inmunohistoquímica, se arribó al diagnóstico de linfoma extranodal NK tipo nasal.

En el transcurso de 2 años, el paciente recibió inicialmente dos esquemas de quimioterapia (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y

Figura 3. **A:** proliferación celular difusa poco diferenciada (hematoxilina-eosina 100×). **B:** importante pleomorfismo de células y núcleos, con cierta distribución angiocéntrica (círculo) (hematoxilina-eosina 400×).

etopósido, cisplatino, citarabina y metilprednisolona), con pobre respuesta. Se administró luego un nuevo esquema con gemcitabina-vinorelbina, logrando una resolución casi completa de la lesión (Fig. 4). Por presentar remisión parcial de su enfermedad, recibió de manera exitosa un trasplante alogénico de médula ósea, encontrándose en remisión hasta el día de la fecha, luego de casi 3 años.

Discusión

El linfoma NK extranodal tipo nasal representa solo el 0.3% del total de los linfomas cutáneos primarios. Constituye menos del 1% de los linfomas no Hodgkin en los países occidentales, y alrededor del 3-10% en Asia del Este, México, Centroamérica y Sudamérica. Coincidiendo con la literatura, el paciente presentado reside en un área de mayor prevalencia. Este linfoma predomina en el sexo masculino, con una edad media

Figura 4. Cierre casi completo de la úlcera en la cavidad oral, luego de quimioterapia con gemcitabina-vinorelbina.

de presentación de 52 años, como en nuestro caso⁵. En su patogenia, poco aclarada, es casi constante el hallazgo de genoma del virus de Epstein-Barr, relacionado con la carga tumoral en el momento del diagnóstico³. En cuanto a las alteraciones genéticas implicadas, las más frecuentes consisten en deleciones en 6q21 y 7p, y ganancia en 7q. La deleción de 6q21 se ha relacionado con la pérdida de expresión de genes supresores tumorales, como PRMD1 y FOXO3^{5,6}.

Respecto al compromiso cutáneo, este puede ser primario o secundario por extensión desde la cavidad nasal o los senos paranasales. Las adenopatías no son frecuentes ni características, la afectación de sangre periférica es excepcional¹ y la de médula ósea ronda el 10-15%^{1,5}. Todos estos datos coinciden con lo hallado en nuestro paciente.

Como la mayoría de los reportes publicados, nuestro caso inició en forma de rinosinusitis crónica que no mejoró con antibioticoterapia, lo cual retrasa el diagnóstico alrededor de 5 meses^{3,7}. Luego infiltra la piel, mostrando lesiones nodulares que se ulceran o necrosan, en la región centrofacial. Suele acompañarse de fiebre, malestar general y pérdida de peso^{1,8}. Se han reportado síntomas B en el 10-35% de los casos⁹ y síndrome hemofagocítico en el 8-12%⁵.

La histopatología muestra infiltrados difusos de células neoplásicas linfoides, con patrón angiocéntrico y angiodestructivo, mitosis frecuentes, marcada apoptosis y necrosis coagulativa; las células presentan un marcado pleomorfismo¹. El inmunofenotipo expresa CD56, CD2 y CD3 citoplasmático, así como proteínas citotóxicas (granzima B, TIA-1 y perforina)⁷.

A pesar de no existir un tratamiento estándar, la radioterapia se considera como primera línea para la enfermedad localizada. Sin embargo, existe evidencia de que se obtienen mejores resultados en cuanto a remisión completa y tasa de sobrevida global al realizar adyuvancia entre quimioterapia y radioterapia¹⁰. Respecto a la quimioterapia, se utilizan regímenes con L-asparaginasa y gemcitabina sola o combinada, preferentemente en casos refractarios, recurrentes o avanzados¹. En este paciente se utilizó el esquema gemcitabina-vinorelbina, del cual existe escasa evidencia en linfomas no Hodgkin. Los pacientes que solo han logrado una remisión parcial de la enfermedad son candidatos a trasplante alogénico de médula ósea, con una sobrevida promedio a 3 años del 34% y sin recurrencias luego de 2 años de realizado el trasplante^{11,12}.

El pronóstico de esta enfermedad suele ser malo, con una media de supervivencia estimada de 12 meses^{2,8}. Sin embargo, el caso de nuestro paciente representa un claro ejemplo de la mayor sobrevida asociada al trasplante de médula ósea, antes mencionado.

Conclusión

Resulta importante considerar esta patología en pacientes con lesiones infiltradas o ulcerativas en la región facial, prestando especial atención a su rápida evolución y pobre respuesta a los tratamientos convencionales, claves para su diagnóstico.

Financiamiento

No se ha recibido financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Khosravi Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada VM. Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal: caso clínico y revisión de la literatura. *An Med Intern.* 2005;22:597-600.
2. Moreno-Suárez F, Bautista Martínez P, Jiménez Burgos F. Linfoma de células NK/T extranodal nasal. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:687-9.
3. Haverkos B, Zenggang P, Gru A, Freud A, Rabinovitch R, Xu-Welliver M, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): an update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11:514-27.
4. Kim HJ, Kim SH, Oh SH. CD56-negative extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with extranasal cutaneous involvement. *Ann Dermatol.* 2015;27:618-20.
5. Montes-Mojarro IA, Youn Kim W, 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.
6. Fried I, Arlt M, Cota C, Müller H, Bartolo E, Boi S, et al. Clinicopathologic and molecular features in cutaneous extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, with aggressive and indolent course. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:716-23.
7. Nikitakis N, Polyzois G, Katoumas K, Titsinides S, Zolota V, Sklavounou A, et al. Extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma of the palate and paranasal sinuses. *Am J Case Rep.* 2012;13:79-85.
8. Vega-González MTDJ, Avilés-Salas A, Pérez-Martínez R, Orozco-Anahuati AP. Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal. Presentación de un caso clínico. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2017;26:54-9.
9. Silva-Feitsner 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;89:246-50.
10. Yi-Yang L, Ling-Ling F, Shao-Qing N, Han-Yu W, Lu-Lu Z, Liang W, et al. Radiotherapy improves survival in early stage extranodal natural killer/T cell lymphoma patients receiving asparaginase-based chemotherapy. *Oncotarget.* 2017;8:11480-8.
11. Kanate A, DiGilio A, Woo Ahn K, Al Malki M, Jacobsen E, Steinberg A, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a CIBMTR analysis. *Br J Haematol.* 2019;182:916-20.
12. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in treatment of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Blood.* 2018;131:2528-40.