

Reporte de caso: Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal en Costa Rica.

Case report: Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type in Costa Rica.

Maria Paz Benavides Jiménez¹, Gabriela Ferreira Cristofori², Ruth Cohen Abtibol³, Andrey Tobal Calvo⁴, Rafael Rojas Saurez⁵

1 y 2 Médico General, Trabajador Independiente, San José, Costa Rica.

3 Bachiller en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

4 Bachiller en Ciencias Médicas, Escuela de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

5 Médico Especialista en Medicina Interna y Hematología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Maria Paz Benavides Jiménez mapazbj08@gmail.com

RESUMEN

El linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal es una neoplasia infrecuente y agresiva asociada con la infección por Virus Epstein-Barr (EBV). Es más prevalente en población masculina y en regiones como Latinoamérica.

Su presentación clínica es poco específica ya que se documentan síntomas como obstrucción nasal, rinorrea, cefalea, sinusitis, entre otros, lo cual, inicialmente, deriva en desaciertos diagnósticos y tratamientos inefectivos. El diagnóstico definitivo de esta entidad es a través del análisis de la histopatología y el inmunofenotipo mediante estudios de inmunohistoquímica, que determinan la estirpe celular particular de esta neoplasia. De este modo, la sospecha clínica médica se vuelve fundamental para lograr identificar esta neoplasia de entre los diferenciales.

En el presente estudio se reporta un caso clínico único de un paciente masculino joven que, inicialmente, manifiesta un cuadro clínico inespecífico diagnosticado con distintas condiciones para las que recibió tratamientos fallidos y, posteriormente, evolucionó hasta lograr el diagnóstico definitivo de linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal.

Palabras clave: Linfoma extranodal, células T, células NK, Virus Epstein-Barr.

ABSTRACT

Nasal type Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, is an uncommon and aggressive malignancy that has been associated with Epstein-Barr Virus (EBV) infection. It is more prevalent in men and in regions like Latin America.

This entity has a nonspecific clinical presentation that can show symptoms like nasal obstruction, rhinorrhea, headaches, sinusitis, among others. This fact can initially lead to misdiagnosis and ineffective treatments. The definitive diagnosis requires

Cómo citar:

Benavides Jiménez, M. P., Ferreira Cristofori, G., Cohen Abtibol, R., Tobal Calvo, A., & Rojas Saurez, R. Reporte de caso: Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal en Costa Rica. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*, 7(3). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i3.649>

Recibido: 03/Mar/2023

Aceptado: 29/Ago/2023

Publicado: 13/Set/2023



the histopathological analysis and the immunohistochemical determination of the immunophenotype, to demonstrate the particular cell line of this neoplasm. In this way, medical suspicion becomes fundamental to identify it in comparison to its clinical differentials.

The present study is a clinical case report of a young male patient that, firstly, presented with nonspecific clinical manifestations and was misdiagnosed with different conditions for which he received various treatments that failed. Subsequently, its condition progressed until the definitive diagnosis of a nasal type T/NK-cell Lymphoma was made..

INTRODUCCIÓN

El Linfoma extranodal de células T/NK es un tipo agresivo e infrecuente de neoplasia maligna extraganglionar asociada con la infección por Virus Epstein-Barr (EBV) (1), con predilección por el sexo masculino (2). Particularmente, se ha documentado mayor prevalencia de este linfoma en regiones de Asia y Latinoamérica (3).

Con respecto a la presentación clínica, esta suele ser inespecífica y de rápida progresión, comúnmente manifestada como obstrucción nasal unilateral, rinorrea de tipo purulenta, cefalea, odinofagia, epistaxis recurrente y sinusitis crónica (2,3). No obstante, dichas manifestaciones solo generan la sospecha clínica, ya que se debe realizar una biopsia con inmunohistoquímica para su diagnóstico definitivo (2,4).

La detección temprana de esta patología es de gran relevancia para su pronóstico, por lo cual se debe enfatizar que, ante la presencia de lesiones con estas características y refractarias a tratamiento (2), siempre se debe considerar algún proceso neoplásico.

Presentación del caso

Paciente masculino de 21 años, desconocido enfermo, tabaquista ocasional; consulta por un cuadro con síntomas de obstrucción y secreción nasal por el que fue referido a otorrinolaringología. En una endoscopia rígida, se le reportó una úlcera en el área II de Cottle y piso de fosa nasal izquierda, además de una induración ulcerada en la mucosa sublabial derecha. En ese momento, se inició terapia antibiótica por sospecha de celulitis vestibular.

Posteriormente, consulta al servicio de emergencias por extensión de la inflamación, asociada a sensación febril, donde se decide hospitalizar para la realización de estudios y cambio de la terapia antibiótica. Una tomografía axial computarizada evidenció aumento de volumen de tejidos blandos y de tejido relacionado con el cartílago cuadrangular sin colección franca. Se tomó cultivo de la zona para descartar presencia de hongos o bacterias y resultó positivo para *Streptococcus agalactiae* multisensible, por lo cual se le modificó la antibioticoterapia. A falta de mejoría se realiza biopsia de la lesión nasal sospechando un proceso tumoral sobreinfectado.

Conforme evolucionó, surgen nuevas lesiones nodulares en el surco nasogeniano por lo que se le realiza biopsia por aspirado de aguja fina. En este momento inicia con síntomas B y vesículas en rostro, tórax anterior, dorso y miembros superiores e inferiores. El reporte de la biopsia del septo nasal muestra hallazgos compatibles con linfoma de células T/NK, marcadores inmunohistoquímicos con expresión de CD56 y células neoplásicas con gránulos citotóxicos positivos para granzima B. Lo anterior, junto con la localización de la lesión, expresión de la proteína de latencia del EBV (LMP-1), positividad para CD2 y CD3, ausencia de expresión CD7 y CD5, apoyan el diagnóstico de un linfoma extranodal T/NK.

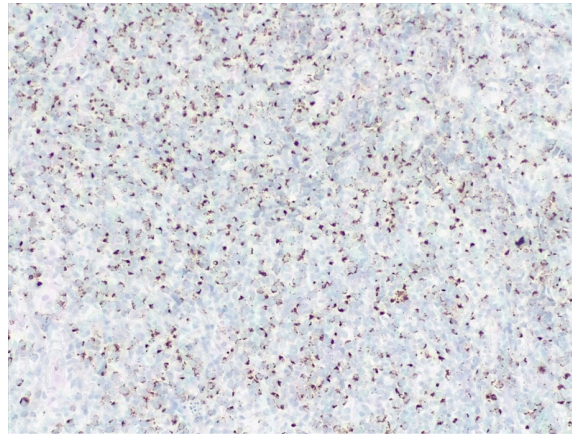


Imagen 1. Microscopía de tejido nasal de biopsia con hibridación in situ cromogénica positiva para EBV. (Fuente: Servicio de Patología, HSJD)

Al realizar estudios de estadiaje se documentaron biopsia y aspirado de médula ósea sin infiltración. Tomografía Axial Computarizada de senos paranasales con un engrosamiento del tabique nasal, de la base del tabique nasal y pared posterior de la nasofaringe. No hubo evidencia tomográfica de enfermedad linfoproliferativa a nivel de cuello, tórax, abdomen y pelvis. La cuantificación de carga viral por reacción en cadena polimerasa tuvo un resultado inferior a 255 copias/mL para EBV e inferior a 20 copias/mL para Citomegalovirus.

Además, se descartaron hongos y enfermedades autoinmunes por medio de la realización de prueba ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) y anticuerpos ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), respectivamente. De igual forma, las pruebas para enfermedades infecciosas fueron reactivas para Toxoplasma IgG (inmunoglobulina G) y no reactivas para Citomegalovirus, Toxoplasma IgM, antígenos de superficie virus Hepatitis B, IgM virus hepatitis A y anticuerpos contra virus hepatitis C.

Discusión

Historia

En el año 1897 se describió el linfoma nasal de células T/NK por McBride, quien decide designarla como linfoma centrofacial por ser una lesión ulcerativa necrótica en esta área. Posteriormente, recibió otros nombres como granuloma letal de la línea media. Dicho nombre presentó varios cambios durante la historia debido a diferentes descubrimientos como en 1970 cuando, mediante hallazgos inmunohistoquímicos, se logra identificar como linfoma no Hodgkin (2). Fue hasta aproximadamente 20 años después cuando se sugiere que este tumor surge del linaje células NK. Finalmente, en el año 2001, el término de Linfoma extranodal de células T/NK de tipo nasal fue incluido en la clasificación de linfomas por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3).

Epidemiología

El linfoma de células T/NK extranodal de tipo nasal es un tipo de linfoma no Hodgkin poco frecuente. Tiene mayor predilección por el sexo masculino y se presenta predominantemente en un rango de edad entre los 40 y 50 años (2,3,4,5,7), aunque se han reportado casos en niños y adolescentes, esto es poco frecuente. La prevalencia de este tipo de linfoma es mayor en regiones de Asia (China, Japón, Taiwán y Corea) y Latinoamérica (Perú, México, Brasil y Guatemala) (3,4,5,6,7).

Definición

El linfoma T/NK es un subtipo de linfoma relacionado con infecciones por el EBV y se puede clasificar en nasal, no nasal y diseminado (1). El linfoma T/NK de tipo nasal es el más frecuente de esta categoría con una incidencia de 1.5% de los linfomas No Hodgkin (2). Se presenta mayormente en la nariz, nasofaringe, anillo de Waldeyer, tracto digestivo y respiratorio superior. Por otra parte, los de tipo no nasal pueden afectar la piel, cavidad oral, paladar, senos paranasales, glándulas salivales, tracto gastrointestinal, testículos y otros sitios. El subtipo diseminado se caracteriza por afectar múltiples órganos como hígado, bazo, riñón, órbita, médula ósea y puede presentar una fase leucémica (1,3).

Se ha reportado que puede existir una relación entre el ADN circulante del EBV (1,4) con la carga de la enfermedad, severidad y respuesta al tratamiento. Esto se debe a que cuando las células del linfoma T/NK presentan apoptosis se liberan fragmentos del ADN del virus a nivel sanguíneo. Además, se ha demostrado que es más útil la medición en plasma que en sangre completa de dicho marcador (1).

Manifestaciones clínicas

La clínica presentada por los pacientes es similar tanto en niños como en adultos. Esta suele ser inespecífica y de rápida progresión (2). Las manifestaciones observadas con mayor frecuencia son obstrucción nasal unilateral, rinorrea de tipo purulenta, cefalea, odinofagia, epistaxis recurrente y sinusitis crónica (2,3,8).

La rinoscopia puede evidenciar edema, lesiones de tipo ulcerativas, perforación y necrosis septal. La ubicación de dichas lesiones acostumbra a involucrar zonas como nasofaringe, senos paranasales, septum nasal y mucosa de la nariz; es decir, predominantemente zonas del tracto aerodigestivo y área central de la cara. Estas lesiones se pueden extender a estructuras circundantes tales como cavidad oral, faringe, oídos, ojos, piel y sistema nervioso, ocasionando alteración de su morfología y función (3,9).

La presencia de síntomas B, compromiso cutáneo secundario, linfadenopatía generalizada y/o hepatoesplenomegalia son hallazgos de estadios avanzados de la enfermedad asociados con un peor pronóstico (3,4,10).

Diagnóstico y sus diferenciales

La sospecha diagnóstica inicia con clínica e imágenes, sin embargo, el diagnóstico definitivo es histopatológico tanto por inmunohistoquímica como por la confirmación de la presencia del EBV por medio de hibridación in situ por ARN codificado por EBV (2,4).

A nivel histopatológico, en casi la totalidad de casos se observa una predominancia celular con fenotipo de células NK definido por la positividad de los marcadores CD2, CD56, gránulos citotóxicos (TIA-1, perforina y granzima B) y, en la mayoría de las ocasiones, CD3 citoplasmático. Además, en menor medida, células periféricas con linaje de linfocito T citotóxico, representadas por la presencia de CD2, CD8, TCR y ausencia de CD56. Existen otros marcadores, menos frecuentes positivos para este tumor tales como CD45RO o CD43 (2,5,11).

El diagnóstico definitivo de dicha patología acostumbra a extenderse desde los dos meses hasta el año debido a la amplia variedad de manifestaciones que pueden relacionarse con otras patologías más prevalentes como la rinosinusitis crónica (11). Otros diagnósticos diferenciales son enfermedades tales como celulitis facial, leishmaniasis o infecciones fúngicas, las cuales también provocan síntomas obstructivos (11). Por último, debe diferenciarse de lesiones que comprometan el tabique nasal, el paladar y las encías como el abuso de cocaína, la lesión periodontal grave o la granulomatosis con poliangeítis. La llegada al diagnóstico

está ligada a la necesidad de ahondar en la evaluación del paciente ante la falta de respuesta al tratamiento administrado por la sospecha inicial (3).

Tratamiento

El tratamiento para el linfoma NK/T aún no ha sido optimizado (5). Su eficacia radica en la prontitud del diagnóstico e inicio temprano de la terapia. El abordaje del paciente debe ser interdisciplinario, predominantemente entre otorrinolaringología y hematología (4).

Anteriormente, se empleaba la radioterapia para los estadios iniciales y se combinaba con quimioterapia con antraciclina para los estadios avanzados. Este régimen entró en desuso debido a la expresión de glicoproteína P y gen multidrogaresistente 1(MRS1) por parte de las células tumorales, ya que interfiere en la acción del quimioterapéutico, llevando a un mayor número de recaídas sistémicas (3,8).

Actualmente, los regímenes sin antraciclina como el platino o la L-asparaginasa han demostrado ser un auge en la terapia de estos tumores debido a su capacidad de evasión ante las glicoproteínas-P (1,3,8).

CONCLUSIÓN

El linfoma extranodal de células T/NK es una neoplasia infrecuente con un pronóstico reservado con una estrecha relación con infección por EBV. Generalmente, se presenta extranodal a nivel de la nariz y orofaringe, con mayor prevalencia en población masculina. Su presentación clínica es localizada e inespecífica y pueden manifestarse con obstrucción nasal unilateral, rinorrea, cefalea, epistaxis o sinusitis crónica. El diagnóstico inicia con la sospecha clínica y se confirma con histopatología e inmunohistoquímica, además de la prueba de EBV. Es de suma importancia conocer de esta patología ya que la detección temprana permite el inicio del tratamiento.

En el caso del paciente presentado en este artículo, debido a la presentación poco específica de esta neoplasia, fue diagnosticado inicialmente con procesos infecciosos, no obstante, la progresión de las lesiones y poca respuesta terapéutica hicieron sospechar de un proceso neoplásico. La sospecha clínica fue clave para realizar el estudio histopatológico que confirmó el diagnóstico, permitiendo así iniciar el abordaje terapéutico específico para esta patología.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta ningún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tse E, Kwong Y-L. NK/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2019 [citado el 16 de diciembre de 2022];32(3):253-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585625/>
2. Castro B JI, Jiménez H MJ, Herrera L. S. Linfoma nasal de células T/NK (granuloma letal de la línea media), una neoplasia agresiva. Reporte de un caso. *Rev otorrinolaringol cir cabeza cuello* [Internet]. 2018;78(2):197-201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000200197>
3. 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 [Internet]. 2021;159(103237):103237. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842821000251>

4. Muñoz E, Jiménez C, Brenes JP, Webb K. Linfoma No-Hodgkin extranodal NK/T nasal. Rev Clin de la Esc de Medicina UCR-HSJD. 2019; 9 (2): 119-123. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr192q.pdf>
5. Hmidi M, Kettani M, Elboukhari A, Touiheme N, Messary A. Sinonasal NK/T-cell lymphoma. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013;130(3):145-147. doi:10.1016/j.anorl.2012.01.005
6. Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, et al. Frequent expression of CD30 in extranodal NK/T-cell lymphoma: Potential therapeutic target for anti-CD30 antibody-based therapy. Hematol Oncol. 2018;36(1):166-173. doi:10.1002/hon.2482
7. Silva Feistner M, Rojas Lechuga MJ, Ortiz E, Molgó M. Linfoma NK/T extranodal, tipo nasal, con compromiso cutáneo primario. Reporte de un caso. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2018 Abr [citado 2022 Dic 24]; 89(2): 246-250
8. Arora N, Mehta A, Ravichandran S, et al. NK/T Cell Lymphoma: A Tertiary Centre Experience. Indian J Hematol Blood Transfus. 2017;33(1):69-73. doi:10.1007/s12288-016-0675-x
9. Tse E, Kwong YL. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type. Expert Rev Hematol. 2016;9(9):861-871. doi:10.1080/17474086.2016.1206465
10. Li YX, Liu QF, Fang H, et al. Variable clinical presentations of nasal and Waldeyer ring natural killer/T-cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2009;15(8):2905-2912. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2914
11. Thakur JS, Mahajan A, Saluja M, Mohindroo NK. Deceptive nasal NK/T-cell lymphoma. Trop Doct. 2017;47(3):268-271. doi:10.1177/0049475516684088