

## Linfoma nasal de células T/NK

### Nasal lymphoma of T/NK cells

Anibal Lázaro Serrú Estévez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3149-7972>

Yulia Esther Martin Suárez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8016-7385>

Frank Guevara Olazábal<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6547-9196>

Maurice José González Basulto<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7694-3246>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey “Carlos Juan Finlay”, Hospital Docente de Oncología “María Curie”. Camagüey, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [alse15221@gmail.com](mailto:alse15221@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** El linfoma T/NK nasal es una entidad poco frecuente, agresiva y de mal pronóstico a pesar del inicio precoz del tratamiento. Su incidencia en el mundo occidental es baja, mientras que en Asia representa el segundo grupo de linfomas más frecuentes después de los gastrointestinales. Se localiza preferentemente en las fosas nasales y senos maxilares.

**Objetivo:** Describir un caso infrecuente con una tumoración nasal agresiva, que se diagnostica linfoma T/NK.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 68 años de edad, con antecedentes patológicos personales de arritmia cardíaca, hipertensión arterial, glaucoma, insuficiencia vascular periférica e insuficiencia renal crónica, con historia clínica de haber sido atendido durante varios meses por rinosinusitis crónica. Presentaba adenopatías cervicales bilaterales, mediastinales, laterotraqueales derecha, subcarinales. Se le diagnosticó linfoma T/NK. A pesar de los diversos tratamientos recibidos, el paciente falleció debido a infección secundaria a inmunosupresión.

**Conclusiones:** El diagnóstico definitivo de los linfomas nasales es histopatológico y, a pesar de ser radiosensible, el pronóstico definitivo es desfavorable, lo que conduce generalmente a la muerte del paciente poco tiempo después del diagnóstico.

**Palabras clave:** linfoma nasal de células T/NK; granuloma maligno de la línea media.

## ABSTRACT

**Introduction:** Nasal T / NK lymphoma is a rare, aggressive entity with poor prognosis despite the early initiation of treatment. Its incidence in the Western countries is low, while in Asia it represents the second most frequent group of lymphomas after the gastrointestinal ones. It is typically located in the nasal passages and maxillary sinuses.

**Objective:** To describe a rare case with an aggressive nasal mass, T / NK lymphoma.

**Clinical case report:** We report the case of a 68-year-old male patient with a personal pathological history of cardiac arrhythmia, arterial hypertension, glaucoma, peripheral vascular insufficiency and chronic renal insufficiency. For several months, he was treated for chronic rhinosinusitis. He had bilateral cervical, mediastinal, right laterotracheal and subcarinal lymphadenopathies. T / NK lymphoma was diagnosed. Despite various treatments, the patient died due to secondary infection and immunosuppression.

**Conclusions:** The definitive diagnosis of nasal lymphomas is histopathological and, despite being radiosensitive, the definitive prognosis is unfavorable, which generally leads to the death of the patient shortly after diagnosis.

**Keywords:** nasal T / NK cell lymphoma; malignant midline granuloma.

Recibido:14/05/2020

Aceptado:16/06/2020

## Introducción

En el año 2001, tras haber recibido diferentes denominaciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su clasificación de los tumores hemolinfopoyéticos reconoce o describe por primera vez el linfoma nasal de células T y de células NK (natural killers o asesinas naturales en español).

El linfoma nasal de células T/NK constituye una entidad poco frecuente en el mundo occidental, representa el 0,7-1,5 % de los linfomas no Hodgkin (LNH), mientras que en Asia supone el segundo grupo de linfomas más frecuentes, tras los gastrointestinales. La prevalencia de la enfermedad aumenta de 2,6 % a 8 % en el este de Asia y América Latina, en especial en países como México, Guatemala y Perú, y disminuye en Europa y América del Norte.

Dentro de las neoplasias de células T/NK pertenecientes a los linfomas no Hodgkins se incluyó al linfoma extraganglionar de células NK/T de tipo nasal.<sup>(1)</sup>

Esta entidad durante muchos años fue agrupada junto a un grupo heterogéneo de enfermedades que provocaban la aparición de un síndrome conocido como síndrome destructivo de la línea media o síndrome de granuloma de la línea media.<sup>(2)</sup>

Dicho término es clínicamente usado para describir un amplio grupo de enfermedades caracterizadas por una agresiva y progresiva destrucción de la mucosa y de estructuras adyacentes de la línea media y el tracto respiratorio superior como son la nariz, los senos perinasales, nasofaringe, orofaringe, cavidad oral, el paladar y otras estructuras faciales.<sup>(3)</sup>

Desde que en 1897 Mc Bride describe el primer caso de linfoma centrofacial, el linfoma nasal de células T/NK ha sido llamado de disímiles formas por diversos investigadores (Ej: granuloma letal de la línea media, granuloma de Stewart, linfoma angiocéntrico, entre otros).

Debe distinguirse de otras lesiones destructivas englobadas con el término de granuloma letal de la línea media, como la granulomatosis de Wegener o enfermedades infecciosas como escleroma respiratorio, sífilis o lepra que también son altamente destructivas.<sup>(4)</sup>

En la actualidad los linfomas no Hodgkin que se originan fuera del tejido ganglionar se denominan extranodales y representan el 25 % de los casos, de ellos el 8% se localizan en cabeza y cuello.

Dentro de estos, la situación más frecuente es en el anillo de Waldeyer a nivel de la amígdala palatina, seguido de la rinofaringe y la amígdala.

Esta enfermedad tiene como característica que la mayoría de los pacientes hacen una evolución fatal a corto plazo. La supervivencia media es de 12 a 18 meses aproximadamente, y en algunas series retrospectivas en Estados Unidos se encontraron tasas de supervivencia de cinco años en menos de 30 %.<sup>(5)</sup>

El propósito de este trabajo es describir un caso infrecuente con una tumoración nasal agresiva, que se diagnostica como linfoma T/NK.

## Caso clínico

Paciente masculino de 68 años de edad, de piel blanca, con antecedentes patológicos personales de arritmia cardíaca, hipertensión arterial, glaucoma, insuficiencia vascular periférica e insuficiencia renal crónica e historia clínica de haber sido atendido durante varios meses por cuadros de rinosinusitis crónica sin mejoría aparente. Al ser evaluado manifestó un empeoramiento paulatino del cuadro. En el mes de noviembre del 2017 fue valorado en el servicio de Cirugía de cabeza y cuello, manifestaba obstrucción nasal, dolor facial localizado a la altura de los huesos nasal y maxilar izquierdo, rinorrea serosa que en ocasiones se tornaba purulenta y epistaxis ocasional de grado variable.

Al examen físico en vías aerodigestivas superiores, pese a la presencia de rinorrea y al dolor a la presión sobre los huesos nasal y maxilar izquierdos, no se pudo constatar la presencia de ninguna tumoración.

Debido a que el paciente tenía antecedentes de rinosinusitis crónica y portaba radiografías de senos perinasales realizadas recientemente, en las que se observaba imagen radiopaca que ocupaba todo el seno maxilar izquierdo se decidió realizar antrostomía exploradora. Dicha intervención no se llevó a cabo debido al alto riesgo quirúrgico del paciente y este regresó a consulta de seguimiento del Hospital Provincial “Manuel Ascunce Domenech” con el médico de asistencia. En el mes de febrero del 2018 retornó al Hospital Oncológico “María Curie”, al cuadro anterior se añadió grandes tumoraciones cervicales bilaterales; la mayor se ubicaba en nivel II cervical izquierdo, de aproximadamente 6 cm de diámetro, de consistencia elástica, no adherida a planos profundos y ligeramente dolorosa a la palpación (Fig. 1). El resto de las tumoraciones presentaban características similares, pero eran de menor tamaño; parecían corresponder con grupos de adenopatías de gran tamaño.



**Fig. 1** - Presencia de adenopatías cervicales bilaterales

Se le indicó una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) cervical de dichas adenopatías donde se informó lo siguiente:

BAAF cervical (18-425): PCN (positivo a células neoplásicas): Linfoma vs. carcinoma tipo linfoepitelioma like. Se sugiere exeresis y biopsia.

En el mes de marzo del 2018 se llevó a salón de cirugía menor y se le realizó una linfadenectomía selectiva única diagnóstica que informó lo siguiente:

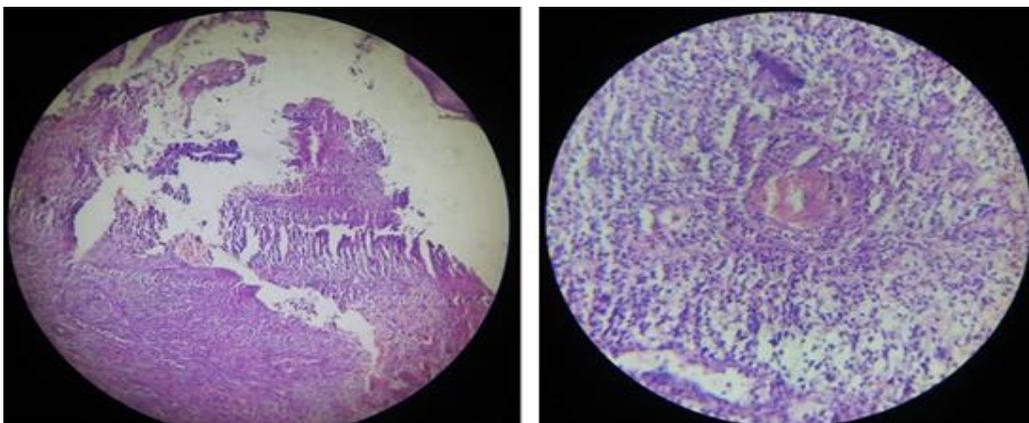
Biopsia de ganglio cervical (B-620-18): Infiltración por un carcinoma indiferenciado linfoepitelioma like. Se sugiere estudio de nasofaringe.

En consulta de discusión de casos se encuentra en fosa nasal izquierda lesión tumoral polipoidea grisácea, irregular, friable, que sangra a su movilización y se decide realizarle biopsia por ponche a la misma y se indica tomografía contrastada de cráneo, cuello y tórax (Fig. 2).



**Fig. 2** - Examen físico nasal. En fosa nasal izquierda lesión tumoral.

Biopsia por ponche tumoral (B-854-8): Fragmento de un linfoma no Hodgkin de alto grado extranodal de células T y NK. Linfoma angiocéntrico tipo nasal (Fig. 3).



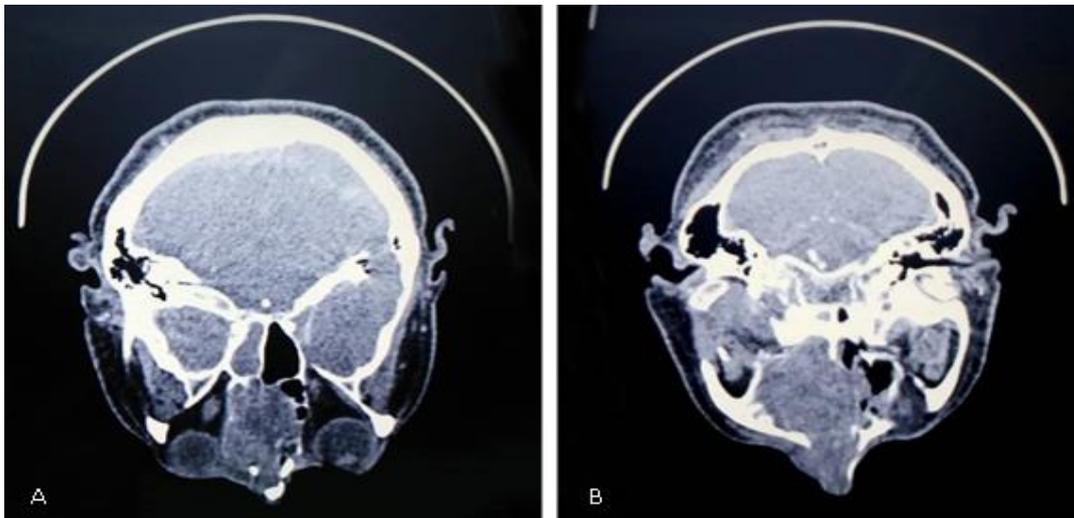
**Fig. 3** - Examen histológico. linfoma no Hodgkin de alto grado extranodal de células T y NK.

El informe de tomografía contrastada de cráneo, cuello y tórax informó las siguientes alteraciones:

A nivel de fosa nasal izquierda se observó masa heterogénea de 76 x 74 mm que se extiende a celdas etmoidales, seno maxilar y esfenoidal ipsilaterales que infiltra, erosiona y destruye las paredes de dichos senos y de la órbita. No se apreciaron alteraciones encefálicas supra ni infratentoriales. Sistema ventricular normal. Múltiples imágenes adénicas agrupadas a nivel de ambas regiones laterales del cuello, que forman grandes paquetes ganglionares, con captación de contraste hacia la periferia produciendo afinamiento y desplazamiento de los grandes vasos. En el tórax a nivel del hilio pulmonar izquierdo se observó imagen redondeada de densidad 873 uh que mide 16x15 mm, de pared fina con el aspecto de quiste aéreo (Fig. 4).

Adenopatías mediastinales, laterotraqueales derecha, subcarinales menores de 1cm. No se observaron otras alteraciones pleuropulmonares. Hemitórax derecho con bulas subpleurales y nódulo calcificado.

En el seno maxilar derecho se observó imagen de aspecto polipoideo. En mama izquierda inmediatamente por debajo del tejido celular subcutáneo se visualizó formación nodular hipodensa que mide 9 mm e imágenes adénicas axilares menores de 1 cm de aspecto inflamatorio.



**Fig. 4** - Imágenes tomográficas.

Las valoraciones por los especialistas de cardiología, angiología y nefrología no contraindicaron el comienzo de tratamientos oncoespecíficos por lo que es enviado a los

servicios de Radioterapia y Poliquimioterapia para valorar inicio del tratamiento. Para entonces las epistaxis eran cada vez más seguidas y de mayor volumen.

Se le planificaron inicialmente seis ciclos de quimioterapia con esquema que incluía Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona (CVP) y 40 Gy de tratamiento radiante sobre la zona nasal y la región cervical. Al término del tratamiento, aunque hubo pequeña mejoría clínica, dada por la involución parcial de la lesión en fosa nasal y la disminución en la frecuencia de las epistaxis, aún permanecían las adenopatías cervicales y el resto de las lesiones por lo que se decidió comenzar nuevo tratamiento con esquema de Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Prednisona (CHOP) durante tres ciclos y evaluar la respuesta.

Al término del esquema CHOP la enfermedad había progresado nuevamente y la lesión tumoral de la fosa nasal creció llegando a exteriorizarse a través de la piel de la mejilla (Fig. 5).



**Fig. 5** - Nótese la diseminación de la lesión a la piel de la mejilla y fosas nasales (flechas rojas)

Se decidió tratamiento con L-Asparginasa pero luego de la primera administración del fármaco su estado general se vio seriamente afectado y hubo que suspender dicho tratamiento. A comienzos del mes de septiembre del 2019 el paciente falleció debido a infección secundaria a inmunosupresión.

## Discusión

El linfoma nasal de células T/NK es más frecuente en hombres 3:1, en las edades de 30 a 50 años y se localiza preferentemente en fosas nasales y senos maxilares, muestra un curso clínico agresivo definido por la destrucción de tejidos circundantes.<sup>(1,6)</sup>

Los datos del paciente coinciden con los aportados por otros autores<sup>(1,4)</sup> tanto en el sexo masculino como en la localización más frecuente encontrada, aunque difiere en cuanto a la edad de presentación referida por autores como *San Martín*<sup>(1)</sup> quien refiere que esta enfermedad es más frecuente en personas más jóvenes y rara en pacientes mayores de 60 años.

Se encontró coincidencia con autores como Torres,<sup>(2)</sup> el cual refiere que la edad de presentación más frecuente es la sexta década de la vida, con un rango extendido entre la primera y la octava décadas. Esta divergencia está causada por lo infrecuente de la entidad en cuestión, razón por la cual los estudios estadísticos no han sido concluyentes. Puede presentarse de dos formas topográficas: nasal, que abarca lesiones del tracto aerodigestivo superior, las cuales constituyen desde el 60 hasta el 90 % de las formas de presentación; y extranasal, localizado en áreas como piel, pulmón, tracto gastrointestinal o testículo.<sup>(5,7)</sup>

Se ha dividido la enfermedad en tres fases: prodrómica, necrótica destructiva y de deterioro gradual.<sup>(8,9,10)</sup> El curso clínico suele comenzar con síntomas respiratorios altos, obstrucción nasal, con secreción la cual es tempranamente atribuida a una rinosinusitis, pueden presentarse también epistaxis y edema facial. Posteriormente aparecen las lesiones destructivas que constituyen el hallazgo físico más típico, que pueden abarcar el paladar, el tabique nasal, y de forma general las estructuras óseas y los tejidos blandos de la línea media, lo que lleva a una rinectomía progresiva.<sup>(5)</sup>

El paciente en el momento del diagnóstico se encontraba en la fase necrótica destructiva aunque con algunas estructuras faciales conservadas, lo que le permitía mantener estéticamente un rostro aparentemente sin alteraciones de importancia.

En esta entidad, a diferencia de otras enfermedades malignas en cabeza y cuello, no existe relación importante con el hábito tabáquico. Algunos investigadores han encontrado que tiene la particularidad de diseminarse a ganglios linfáticos regionales y a distancia, elemento que coincide con el caso.<sup>(7,11)</sup>

El estudio de esta enfermedad se realiza mediante técnicas de hibridación e inmunohistoquímica de las células tumorales y su división morfológica. Se ha observado además una frecuente asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB).<sup>(1,8)</sup>

El diagnóstico histopatológico definitivo en ocasiones es difícil debido a las extensas áreas de necrosis presentes en esta neoplasia, por lo que puede requerirse más de una biopsia para realizar el diagnóstico. En términos generales se hace necesaria más de una intervención para evaluación anatomopatológica del tejido tumoral, situación que retrasa el diagnóstico y tratamiento, lo cual impacta negativamente en el pronóstico del paciente.<sup>(9,10)</sup>

La patogénesis es pobremente entendida y es explicada en parte, por la infección por VEB de las células tumorales, junto con genes implicados en la angiogénesis, en la progresión del ciclo celular, genes supresores de tumores y entre otros. El VEB está consistentemente asociado con estos linfomas sin importar la localización geográfica.<sup>(11,12)</sup>

La infección por el VEB se asocia con un mal pronóstico, con una frecuencia mayor de recaídas locales, posibilidad de extensión a otros sitios extraganglionares y aparición de un síndrome de activación de macrófagos. Dicho síndrome de activación de macrófagos ocurre en el 8 al 12 % de los casos, es la complicación más temida y se debe a la secreción de citocinas por las células tumorales.<sup>(6,13)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud el linfoma de células NK-T tipo nasal se caracteriza por infiltrado de células linfoides atípicas, cuyo tamaño varía desde células pequeñas hasta células grandes de aspecto blástico y pleomórfico, con frecuencia presentan angiocentricidad, angioinvasión y necrosis coagulativa.<sup>(5)</sup>

El pronóstico de esta enfermedad viene definido por el índice pronóstico internacional (IPI) y por el volumen tumoral. A pesar de ser radiosensible el pronóstico es desfavorable, por lo que acontece la muerte del paciente poco tiempo después del diagnóstico, generalmente como consecuencia de las complicaciones del tratamiento.<sup>(1)</sup>

Se trata de un linfoma de alto grado de malignidad, con sobrevida de 3 meses a 2 años y mortalidad hasta en el 82 % de los casos.<sup>(3)</sup>

Debido a su frecuencia tan baja existen divergencias en el tratamiento de elección, el cual, según Reyes,<sup>(9)</sup> es la quimioterapia sistémica, pero con resultados frecuentemente desalentadores. No obstante, algunos autores<sup>(4,6)</sup> refieren que los LNT/NK son tumores radiosensibles en los que es posible lograr un control local de la enfermedad con

radioterapia, por lo que resulta el tratamiento recomendado, aunque la recidiva es la norma en la mayoría de las series publicadas.<sup>(12,14)</sup>

Existe un consenso unánime sobre la utilización conjunta de radioterapia (RTP) y quimioterapia (QTP) en estadios avanzados. El protocolo de QTP más utilizado es el CHOP; sin embargo, existen nuevos protocolos con L-asparaginasa y gemcitabina que son más efectivos pero también más tóxicos.<sup>(14,15)</sup> En el caso del paciente el tratamiento con la L-Asparaginasa no obtuvo el resultado deseado.

Para aquellos pacientes con enfermedad localizada y en estadios tempranos, la radioterapia que proporciona un mejor control local es superior a 45-50 Gy y es el tratamiento de primera elección, ya que es bien tolerada y proporciona buena respuesta inicial hasta en 80 % de los pacientes. Aunque la recidiva local durante el primer año es común, pues se presenta hasta en la mitad de los casos tratados.<sup>(15)</sup>

En este paciente se prefirió optar por el tratamiento concomitante de RTP y QTP, y aunque se inició con CVP como esquema, posteriormente se indicó el CHOP para buscar una respuesta más completa.

La alta incidencia de resistencia al tratamiento se relaciona con la expresión de un gen de resistencia a múltiples fármacos (ABCD1) y la marcada isquemia y necrosis hacen difícil la penetración de los agentes citotóxicos en el sitio afectado.<sup>(15)</sup>

Otra posibilidad terapéutica es la utilización de un trasplante de médula ósea asociado a QTP ablativa, lo que parece mejorar el control de la recidiva local tras el fracaso del tratamiento convencional con QTP.

La mayoría de los pacientes tienen una evolución fatal a corto plazo lo cual lleva a la muerte al paciente hasta en menos de un año y esta ocurre por caquexia, hemorragias incoercibles o complicaciones del tratamiento, habitualmente por cuadros sépticos debido a la inmunosupresión.<sup>(13)</sup>

Se concluye que el diagnóstico definitivo de los linfomas nasales es histopatológico, y a pesar de ser radiosensible el pronóstico definitivo es desfavorable; la muerte del paciente acontece poco tiempo después del diagnóstico.

## Referencias bibliográficas

1. San Martín A, Salom M, Rodríguez M. Linfoma nasal de células T/Natural Killer. Rev ORL. 2017;8(4):259-62.
2. Torre S, Llorente J, Rodríguez V. Linfoma nasal. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, 2005;27(2):100-8.
3. Alvarez C, Fernández R, Enterría A, Madrigal M. Linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal: Caso clínico. Rev. Otorrinolaringol Cir Cabeza y Cuello, Chile. 2017;77:204-6.
4. Romero M, Lazos O, Cruz H, Vázquez P Linfomas no Hodgkin de nariz, paladar y orofaringe en pacientes del Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Méx. 2008;71:119-25.
5. Ballinas J, Arenas R, Vega M, Toussaint S. Linfoma NK-T extraganglionar tipo nasal: a propósito de un caso en un adolescente. Rev. Dermatología CMQ. 2016;14(2):129-34.
6. Bouayad N, Oubelkacem N, Bono W, Masbah O, Bouhafa T, Elmazghi A, et al. [Nasal NK/T-cell lymphoma: about two rare cases]. Pan African Med J. 2018;30:141-5.
7. Verge J, Aguilar M, Toledo M. De granuloma maligno de la línea media a linfoma T/NK nasal. Presentación de un caso clínico y actualización del tema. Rev ORL Aragón. 2011;14:13-7.
8. Gutiérrez R, Hernández D, Gil D, Pacheco F, Williams D. Linfoma nasal de células T/NK. Evidencia Médica e Investigación en Salud. 2015;8(2):89-92.
9. Reyes D, Márquez E, Fuste C, Ramos J. Granuloma letal de la línea media como diagnóstico diferencial de la vasculitis de Wegener. Presentación de una paciente. Acta Médica del Centro. 2015 [citado 6/02/2020];9(2). Disponible en: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/256>
10. Fernández M, Takano S, Da Silva N, Nayara T, De Lima L, De Oliveira J. Linfoma extranodal tipo nasal de células T/Natural Killer acometiendo mucosa oral de paciente com histórico de leishmaniose. Rev Port Estomatol Med Dentária Cir Maxil. 2015;56:251-5.
11. Silva M, Rojas M, 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):246-50.

12. Motoko Y, Ritsuro S, Masahiko O. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 2018;131(23):2528-40.
13. Castro J, Jiménez M, Herrera S. Linfoma nasal de células T/NK (granuloma letal de la línea media), una neoplasia agresiva. Reporte de un caso. *Rev Otorrinolaringol Cir. Cabeza y Cuello, Chile*. 2018;78:197-201.
14. Sobejano E. Intensive plan of therapeutic plasma exchange in patient with extreme hypertriglyceridemia due to L- Asparaginase in the context of smile protocol in T/NK nasal lymphoma treatment. *Hema Sphere J*. 2019;3:361.
- 15 . Vega M, Avilés A, Pérez R, Orozco A. Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal. Presentación de un caso clínico. *Rev Cent Dermatol Pascua Mex*. 2017;26(2):54-9.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores no refieren conflicto de intereses.

#### **Contribuciones de los autores**

- Anibal Lázaro Serrú Estévez: Presentó la idea original del trabajo, realizó el estudio del caso y revisó la bibliografía.
- Yulia Esther Martin Suárez: Realizó el estudio del caso y revisó la bibliografía.
- Frank Guevara Olazábal: Revisó la bibliografía y redactó el texto final.
- Maurice José González Basulto: Revisó la bibliografía y redactó el texto final.