

# Linfoma nasal de células T asesinas naturales

MARÍA CLAUDIA CHAVARRIAGA<sup>1</sup>, XIMENA MORENO<sup>2</sup>

## Resumen

El linfoma nasal de células T asesinas naturales, también conocido como granuloma letal de la línea media, es una entidad poco frecuente. Se trata de un linfoma extraganglionar de comportamiento agresivo que, usualmente, se origina en la cavidad nasal, prevalente en países orientales y en hombres en la tercera década de la vida. Su asociación con infección por el virus de Epstein-Barr actualmente está bien documentada. Su tratamiento es aún controvertido; la tendencia actual está a favor de la radioterapia.

A continuación se presenta un caso de linfoma nasal de células T asesinas naturales y la revisión de la literatura, con el fin de proveer un mayor entendimiento de la enfermedad.

**Palabras clave:** linfoma nasal, granuloma letal de la línea media, radioterapia, virus de Epstein-Barr.

## Title

The nasal natural killer T-cell lymphoma.

## Abstract

The nasal natural killer T-cell lymphoma, also known as lethal midline granuloma, is an uncommon entity. It consists of an extranodal lymphoma of aggressive behavior that generally arises from the nasal cavity. It is prevalent in eastern countries and in males in the third decade. Epstein-Barr virus infection in association with this lymphoma is well documented. Current practice is in favor of radiotherapy.

---

1 Médica, residente de tercer año de Otorrinolaringología, Unidad de Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Médico cirujano; docente, Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 17-03-2010

Revisado: 17-05-2010

Aceptado: 29-09-2010

We present a case report, and a review of the literature of nasal natural killer T-cell lymphoma was done as an initiative to provide a better understanding of this pathology.

**Key words:** nasal natural killer/T-cell lymphoma, Epstein-Barr virus, radiotherapy, lethal midline granuloma.

## Introducción

La primera descripción de las lesiones destructivas crónicas de nariz y cara fue reportada por Stewart[1] en 1922; dicho autor describió 10 casos de esta patología, que se denominó inicialmente como síndrome de Stewart. Posteriormente, en 1947, Williams[1] introdujo la denominación “granuloma letal de la línea media” para agrupar las lesiones destructivas primarias de la cavidad nasal y aéreas adyacentes.

Esta entidad ha recibido a lo largo de la historia múltiples nombres como: linfoma angiocéntrico, enfermedad idiopática destructiva de la línea media, pseudolinfoma nasal, granuloma maligno de la línea media, reticulosis polimorfa, granuloma letal de la línea media y granulomatosis linfomatoide. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud acepta la expresión de linfoma nasal de células T asesinas naturales (*Nasal NK/T-cell lymphoma*)[2]. Todos los términos anteriores, describen lesiones ulcerativas que erosionan de forma progresiva el epitelio y el cartílago, dichas lesiones evolucionan de forma rápida causando destrucción de la estructura nasal con compromiso de su soporte y función.

## Presentación de caso

Se trata de una paciente de 23 años de edad procedente de Santa Marta, Colombia. En el interrogatorio, refería obstrucción nasal bilateral permanente asociada a rinorrea verdosa, cacosmia, pérdida de peso, fiebre recurrente, astenia y adinamia, de dos meses de evolución. Posteriormente, presentó edema, eritema y calor en la región alar nasal y maxilar izquierda. Fue remitida a nuestra institución con diagnóstico de celulitis preseptal izquierda secundaria a sinusitis etmoido-maxilar resistente al tratamiento, de un mes de evolución; estaba siendo tratada hospitalariamente con ceftriaxona.

En la nasofibrolaringoscopia se encontró necrosis del cornete medio izquierdo y lesión de aspecto tumoral en la narina izquierda, con áreas de necrosis y secreción fétida. En la tomografía computadorizada (TC) se observó una lesión erosiva que comprometía la pared interna del seno maxilar izquierdo, que ocupaba toda la extensión de la fosa nasal izquierda y desplazaba el tabique en sentido contrario, además de ocupación con material con densidad de tejidos blandos en el seno maxilar del mismo lado.

Se tomó una biopsia intranasal, la cual reportó un linfoma T de células asesinas naturales. Los marcadores ACL, CD3, CD4, CD56 y K167 fueron positivos en 70%, con un índice de crecimiento alto. Se clasificó como

un tumor primario de seno maxilar, T2 NO MO en estadio II, lo cual se consideró un diagnóstico oportuno.

La paciente fue valorada por el Servicio de Oncología y se inició tratamiento mediante quimioterapia con vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisolona. Dada la poca mejoría de la paciente, se decidió dar tratamiento complementario con radioterapia, cuya dosis total fue de 54 Gy en 27 sesiones.

La evolución no fue satisfactoria. Presentó necrosis del área nasal y facial adyacente, con destrucción de los tejidos blandos, secreción persistente fétida externa e intranasal, con exposición del esqueleto nasomaxilar, con aspecto necrótico y presencia de costras, para lo cual requirió curaciones en múltiples oportunidades bajo anestesia general.

Su tratamiento quimioterapéutico agresivo le generó una condición de inmunosupresión y desnutrición, lo cual empeoró su pronóstico y obligó a suspender la quimioterapia.

Se logró controlar la progresión de la neoplasia a nivel local, pero la paciente presentó sobreinfección de las lesiones erosivas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Evolucionó de forma tórpida a pesar del tratamiento con antibióticos de amplio espectro y falleció de choque séptico un año después del diagnóstico histopatológico.

## Discusión

El linfoma nasal de células T asesinas naturales es ligeramente más frecuente en hombres en la tercera década de la vida, aunque el rango de edad de presentación es muy amplio (6 a 70 años). Su prevalencia es mayor en países asiáticos, y Taiwán y Japón son los países con más casos reportados. Usualmente, se origina en la cavidad nasal (85%) pero puede presentarse en los senos paranasales o el paladar duro, entre otros sitios.

Clínicamente se manifiesta como rinosinusitis resistente al tratamiento, epistaxis recurrente, dolor facial y edema periorbitario; la obstrucción nasal y la epistaxis son los síntomas más frecuentes (81%)[ 3]. Con alguna frecuencia se pueden presentar síntomas sistémicos como pérdida de peso, astenia, adinamia, fiebre, etc.

El diagnóstico es difícil debido a que los síntomas son inespecíficos. Su rápida progresión genera grandes áreas de necrosis con sobreinfección bacteriana o fúngica, lo cual dificulta el diagnóstico histopatológico.

Entre los diagnósticos diferenciales se deben considerar: enfermedades autoinmunitarias (granulomatosis de Wegener, policondritis recurrente), infecciones bacterianas (sífilis, tuberculosis, rinoscleroma), infecciones fúngicas (aspergilosis, coccidioidomycosis), leishmaniasis, otras neoplasias (rabdomyosarcoma, estesioblastoma)

toma) y lesiones inducidas por consumo de cocaína, entre otras.

En promedio, el diagnóstico se hace después de un año de iniciados los síntomas y, en 80% de estos pacientes, la lesión aún se encuentra localizada en ese momento[4]. Su diseminación es hematogena y afecta, en orden de frecuencia, pulmones, hígado, bazo, piel, sistema gastrointestinal y médula ósea. Con frecuencia se requieren múltiples biopsias para establecer el diagnóstico definitivo.

### **Características histopatológicas**

Este linfoma se caracteriza por un infiltrado atípico polimorfo con células de diferentes tamaños y destrucción de los vasos adyacentes[5]. Su grado de polimorfismo va desde un infiltrado linfoide atípico hasta un linfoma francamente maligno con diferentes grados de necrosis. Lipford *et al.*[6] lo clasificaron en tres grados: grado 1, infiltrado perivascular compuesto por linfocitos plasmáticos y células atípicas; grado 2, aumento del número de atipias de linfocitos con necrosis local, y grado 3, linfoma evidente con destrucción vascular y alto grado de necrosis. Los marcadores tumorales positivos para este tipo de linfoma son: CD2, CD56, CD3 citoplásmico, CD45RO y CD43.

Su asociación con el virus de Epstein-Barr es clara actualmente. Mishima *et al.*[3] evaluaron 32 pacien-

tes de diferentes ciudades de China y Japón, y encontraron una asociación positiva de 66,6%, en promedio. Gaal *et al.*[7] realizaron pruebas de inmunohistoquímica para la detección de virus de Epstein-Barr en 14 piezas de patología, con diagnóstico de linfoma nasal de células T asesinas naturales, en tres hospitales del sur de California, y encontraron dicho virus en el 100% de los casos. Daihachiro *et al.*[8] estudiaron 14 especímenes mediante hibridización *in situ* e inmunohistoquímica, para detectar el gen específico de proteína latente de membrana LMP-1 del virus de Epstein-Barr y encontraron el gen en todos los casos analizados. Aun así, todavía no se ha podido determinar si, además de una posible relación causal, la presencia del virus tiene alguna implicación clínica o si no la tiene.

El diagnóstico diferencial incluye granulomatosis linfomatoide, linfoma/leucemia blástica o monomórfica de células T-NK y linfoma periférico de células T CD56 positivo, entre otros.

### **Tratamiento**

El tratamiento del linfoma nasal de células T asesinas naturales es aún controvertido. Hay reportes de estudios a favor de la quimioterapia, la radioterapia y el tratamiento combinado. La radioterapia consiste en la administración de 40 a 55 Gy una vez por día, a una fracción de 1,8 a 2,0 Gy por cinco días consecutivos. En

cuanto a la quimioterapia, puede utilizarse antes de la radioterapia o después de ella como tratamiento coadyuvante; el esquema farmacológico más utilizado en este caso es CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona).

### **Pronóstico**

El pronóstico es variable. Se ha reportado un pronóstico no favorable con respecto a otros linfomas de cabeza y cuello, como los linfomas de células B. Smalley *et al.*[5] reportaron 33 pacientes tratados sólo con radioterapia en la Clínica Mayo, entre 1936 y 1983; en este estudio, la quimioterapia se reservó sólo para los casos recidivantes. La supervivencia a 5 y 10 años fue de 67% y 62%, respectivamente. Sakata *et al.*[9] incluyeron en su estudio 16 pacientes en estadio I, 10 pacientes en estadio II y 6 pacientes en estadio III, del Hospital Universitario de Sapporo, Japón. Trataron con quimioterapia más radioterapia a 14 pacientes y 2 pacientes recibieron sólo radioterapia. A los siete meses de seguimiento, observaron que 7 pacientes mejoraron completamente con el tratamiento, mientras 9 presentaron una mejoría parcial. El control local a largo plazo se obtuvo en 4 de 16 pacientes (25%). Doce de los 16 pacientes (75%) mostraron recurrencia con compromiso de ganglios linfáticos, pulmón, hígado, bazo, piel y sistema gastrointestinal.

### **Conclusión**

El diagnóstico de las lesiones erosivas de la línea media es difícil. Representa un reto el identificar a tiempo estas lesiones para poder dar un manejo oportuno. El linfoma nasal de células T asesinas naturales es una neoplasia muy agresiva que genera gran deformidad del esqueleto nasomaxilar en corto tiempo. Cuando se sospecha linfoma, es importante practicar biopsias seriadas y enviar la mayor cantidad posible de tejido adyacente a la lesión, para confirmar que los bordes sean negativos. Sin embargo, el diagnóstico oportuno es la condición que define el pronóstico del paciente.

Consideramos que la evolución fatal de nuestra paciente, a pesar del diagnóstico oportuno y del control oncológico que se tuvo sobre la lesión, se debió a características propias de la neoplasia y el infortunado efecto adverso de la inmunosupresión que generó la quimioterapia, lo cual facilitó la sobreinfección por *P. aeruginosa* resistente a los antibióticos de amplio espectro.

Con el reporte de este caso queremos llamar la atención para que en la práctica clínica se sospeche este tipo de lesiones ante síntomas inespecíficos crónicos y se tomen medidas pertinentes para su diagnóstico temprano.

## Bibliografía

1. Borges A, Fink J, Villablanca P, *et al.* Midline destructive lesions of the sinonasal tract: Simplified terminology based on histopathologic criteria. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:331-6.
2. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, *et al.* Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol.* 2004; 15:1467-75.
3. Mishima K, Horiuchi K, Kojya S, *et al.* Epstein-Barr virus in patients with polymorphic reticulosis (lethal midline granuloma) from China and Japan. *Cancer.* 1994;73:3041-6.
4. Aozasa K, Yang WI, Lee YB, *et al.* Lethal midline granuloma in Seoul (Korea) and Shanghai (China). *Int J Cancer.* 1992;52:673-4.
5. Smalley SR, Cupps RE, Anderson JA, *et al.* Polymorphic reticulosis limited to the upper aerodigestive tract: Natural history and radiotherapeutic considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:599-605.
6. Lipford EH Jr, Margolick JB, Longo DL, *et al.* Angiocentric immunoproliferative lesions: A clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood.* 1988;72:1674-81.
7. Gaal K, Sun NC, Hernández AM, Arber DA. Sinonasal NK/T-cell lymphomas in the United States. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1511-7.
8. Daihachiro S, Kazuyoshi U, Yuichi K, Yoshito E. Clinicopathological features of Epstein-Barr virus-associated nasal T: NK cell lymphomas in southern Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2001; 28:61-70.
9. Sakata K, Hareyama M, Ohuchi A, *et al.* Treatment of lethal midline granuloma type nasal T-cell lymphoma. *Acta Oncol.* 1997;36:307-11.
10. Wei Y, Jeffery C. Stewart, Kratochvil J, Zieper M. *Angiocentric T-cell lymphoma presenting as midface destructive lesion: Case report and literature review.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:353-60.