

# Linfoma cutáneo de células T/NK extraganglionar tipo nasal. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Alexis Lara Rivero, Marisela Morales\*, Marie-Laure García\*\*, Elizabeth Ball de Picón

Servicio de Dermatología Hospital Universitario de Caracas. \* Instituto de Hemato-Oncología, \*\*Instituto Anatomopatológico "José A. O'Daly". Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. alex77\_ve@yahoo.com

## Resumen:

Las lesiones centofaciales en el campo de la dermatología comprenden un amplio espectro de posibilidades diagnósticas, entre ellas las de etiología neoplásicas. El linfoma de células T/NK es una neoplasia infrecuente que puede manifestarse con lesiones destructivas de la nariz y la nasofaringe, con un curso potencialmente fatal. Aún realizando la identificación precoz de esta entidad y administrando tratamiento específico, el pronóstico y supervivencia de los pacientes afectados es malo.

**Palabras clave:** linfoma, células T/NK

## Abstrac:

Central facial lesions in the field of dermatology include a wide spectrum of diagnostic possibilities, among them those of neoplasm etiology. T/NK cell lymphoma is an infrequent neoplasm which can occur with destructive nose and nasopharynx lesions, with a potentially fatal evolution. Even when an early identification is reached and specific treatment is administered, the prognosis and survival of the affected patients is poor.

**Key words:** lymphoma, T/NK cells

## Introducción

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) son neoplasias infrecuentes, con una incidencia anual promedio estimada de 1:100,000 habitantes<sup>(1)</sup>. Este tipo de linfomas representa entre un 15 a 20% del total de linfomas no Hodgkin (LNH), siendo la piel el segundo sitio más afectado en frecuencia después del tracto gastrointestinal<sup>(1)(2)</sup>. Dentro de los subtipos de LCCT, el linfoma cutáneo de células T/NK (LCCTNK) es una variante rara con un comportamiento agresivo, constituido por células con fenotipo de linfocitos del tipo células asesinas naturales (NK, del inglés, natural killer), siendo la piel el segundo sitio más afectado en frecuencia después de la nasofaringe<sup>(1)</sup>. Existe una asociación constante entre esta neoplasia y la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB)<sup>(1)(3)</sup>. En vista de lo poco frecuente de esta patología, se decide presentar este caso.

## Caso Clínico

Se trata de paciente masculino de 48 años de

edad, natural de Valle de La Pascua, Estado Guárico y procedente de la localidad, quien inicia enfermedad actual a los 46 años de edad cuando comienza a presentar pápula violácea pruriginosa, en pierna izquierda que fue aumentando progresivamente de tamaño hasta ulcerarse. Posteriormente refiere aparición de lesiones similares en cara dorsal y plantar de pie y pierna ipsilateral, y seis meses después aparecen lesiones de similares características en pierna y pie contralateral, así como en tronco y en pene. Tres meses más tarde comienza a presentar excreción de contenido alimentario y secreción a través de fosas nasales, acompañado de salida ocasional de secreción hialina, con posterior disfonía e hiporexia, además de pérdida de peso de más de 10 Kg en 1 año inicialmente no asociada a hiporexia. Como antecedentes de importancia, diagnóstico de úlcera gástrica hace 15 años, sin tratamiento o control posterior. Hábitos tabáquicos acentuados de 20 cigarrillos/día desde los 18 años hasta la actualidad (30 paquetes/año) y consumo de drogas ilícitas como cocaína desde los 35 años hasta la actualidad. Refiere

ser heterosexual promiscuo, 3 parejas sexuales/año, no usa métodos de barrera, última relación sexual hace 5 meses. Niega pareja actual.

Al examen físico, se trata de un paciente en regulares condiciones generales, que luce crónicamente enfermo. Piel fototipo IV, xerosis generalizada. Placa lineal, violácea, infiltrada, de superficie con fina descamación blanquecina que se localiza en borde de párpado inferior de ojo derecho que no impresiona afectar conjuntiva tarsal. Descamación furfurácea en cara. Dos placas violáceas ovaladas, de bordes definidos, con superficie cubierta por gruesa costra hemática y melicérica, de 3 y 6 cms, localizadas en región clavicular izquierda y lumbar derecha, respectivamente. Extensas placas de forma irregularmente cuadrangular, bordes hiperpigmentados y queratósicos y algunas áreas rezumantes con ulceración de bordes cortados a pico, fondo húmedo con secreción purulenta fétida de 18 x 5 cm en cara anterior de ambas piernas, con placas redondeadas confluentes de similares características en planta y dorso de ambos pies. Maceración interdigital en ambos pies. En la mucosa oral se observa úlcera de forma irregular, con exposición de estructuras óseas nasales y deformación del paladar blando con infiltración y eritema de mucosa de paladar duro y blando que afecta incluso la mucosa gingival. Disminución leve de la elevación del paladar blando pero sin aparente afección de la simetría de elevación de la úvula. Faringe difícil de explorar. En la mucosa genital, placa infiltrada eritemato hipocrómica de aspecto residual en borde del glande (paciente niega lesiones genitales previas al inicio de enfermedad actual). Placa infiltrada de bordes evertidos, fondo húmedo con pseudomembrana, indolora, 2 cm de diámetro, redondeada en cara ventral de pene y lesión de similares características de menor tamaño en base de pene. Se palpan adenopatías de 1 – 3 cm, blandas, ligeramente dolorosas, móviles en regiones inguinales. (Fotos 1, 2, 3 y 4)

Foto 1: Placas queratósicas plantares

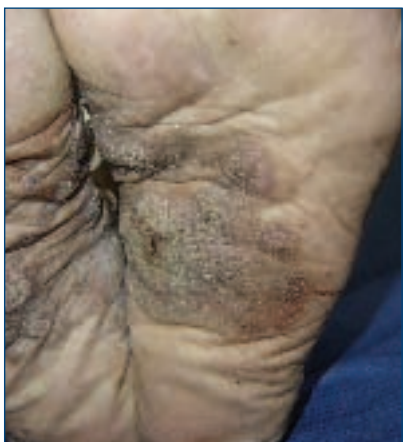


Foto 2: Placa ovalada y ulcerada, clavicular izquierda



Foto 3: Deformación e infiltración de paladar blando. Toma encías.



Foto 4: Úlceras necróticas en las piernas



Se plantean inicialmente las posibilidades diagnósticas de neoplasia linfoproliferativa vs. Sarcoma de Kaposi ulcerado e infección retroviral. Se plantea además la necesidad de descartar una enfermedad infecciosa crónica en el contexto de un paciente inmunodeprimido.

En estudios de laboratorio solicitados, se evidencia anemia normocítica normocrómica (Hb. 9.7 gr/dL), leucocitosis (14,100 células/mm<sup>3</sup>) con fórmula indiferenciada, trombocitosis (567,000 células/mm<sup>3</sup>), hipoproteinemia e hipoalbuminemia (5.8 gr/dL y 1.9 gr/dL respectivamente). Las serologías para sífilis, hepatitis B y C, VEB y virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas, así como las serologías para hongos (paracoccidioidina, aspergila, histoplasma, coccidioidina) y las pruebas de intradermorreacción e inmunofluorescencia indirecta para Leishmania. El estudio de muestra de tejido para cultivo de micobacterias y hongos fue negativo.

Se realiza biopsia excisional de una lesión tumoral evidenciándose a menor aumento una epidermis acantótica focalmente ulcerada con discreto epidermotropismo de linfocitos y dermis ocupada por un denso infiltrado mononuclear nodular y difuso (Foto 5), con infiltración masiva del pániculo adiposo (Foto 6). Se observó además extensa necrosis tumoral con angiocentricidad de linfocitos tumorales. A mayor aumento, linfocitos de núcleos pleomórficos e hiper cromáticos, nucléolo inconspicuo, y abundante citoplasma claro y eosinofílico (Foto 7). La inmunohistoquímica de la lesión evidenció positividad para CD2, CD45Ro y CD56 (Foto 8). En vista de los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos se concluye el caso como LCCTNK.

Foto 5: Dermis ocupada por denso infiltrado mononuclear nodular y difuso (H-E; 4x)

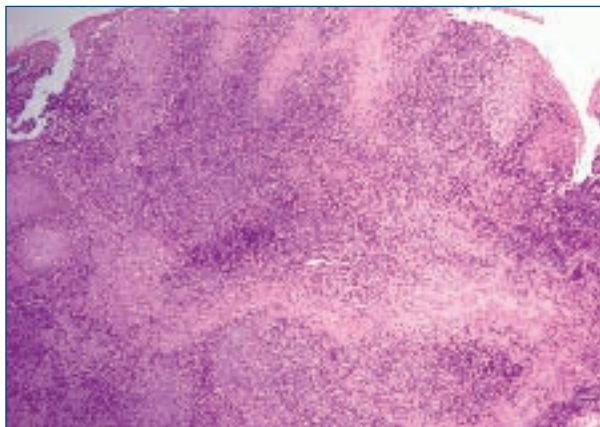


Foto 6: Infiltración masiva del pániculo adiposo (H-E; 20x)

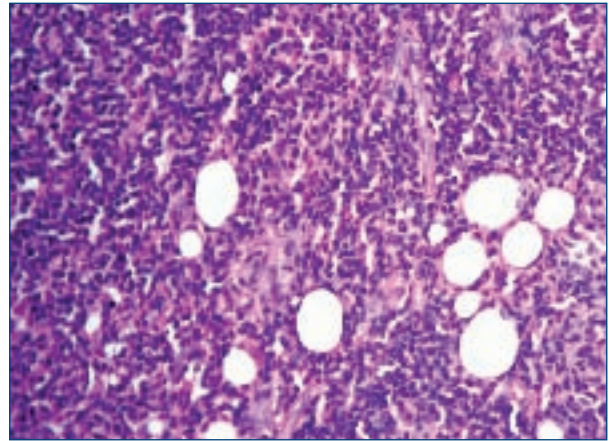


Foto 7: Linfocitos de núcleos pleomórficos e hiper cromáticos, nucléolo inconspicuo y abundante citoplasma (H-E; 40x)

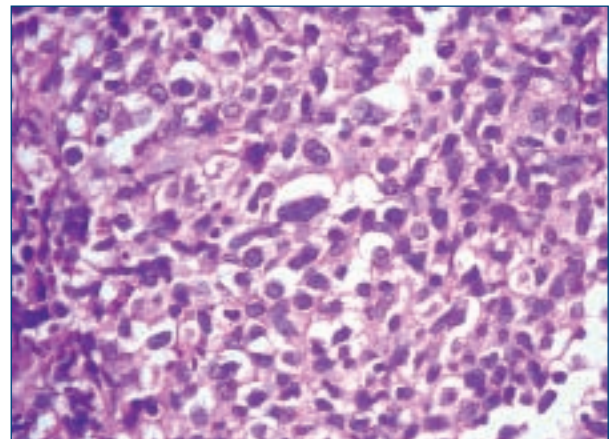
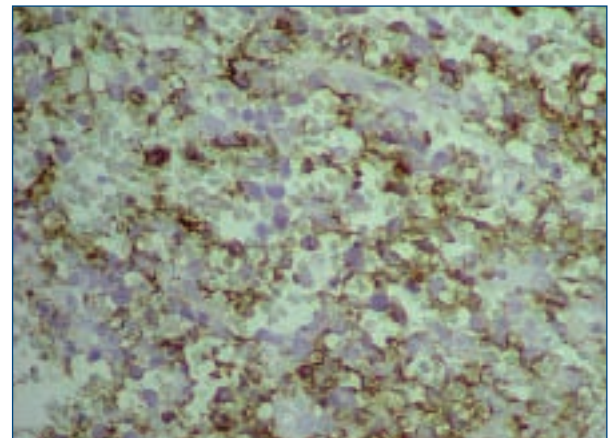


Foto 8: Inmunomarcaje positivo para CD56.(10x)



Se solicita tomografía axial computarizada (TAC) de senos paranasales que demuestra infiltración masiva de senos paranasales, mucosa de los cornetes y rinofaringe, así como destrucción parcial de porción cartilaginosa del tabique nasal. La TAC de cráneo no evidenció infiltración a sistema nervioso central y la TAC de tórax-abdomen-pelvis no demostró hallazgos de infiltración u organomegalias. El frotis de sangre periférica y el estudio de médula ósea descartaron infiltración por la neoplasia.

En conjunto con los servicios de medicina interna y hemato-oncología, se inicia tratamiento citorreductor con esquema quimioterapia (QT) CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) con respuesta parcial y es dado de alta. A las pocas semanas, el paciente reingresa con acentuado deterioro de las condiciones generales, desarrolla sepsis de punto de partida respiratorio y fallece a los 5 meses del diagnóstico de su enfermedad.

### Discusión

Los LCCTNK son neoplasias que suelen afectar varones de edad media o avanzada<sup>(1)(2)</sup> y se ha observado una mayor incidencia en Asia y Latinoamérica<sup>(2)(4)</sup>. La presentación clínica de esta neoplasia es muy heterogénea e inespecífica, ya sea como placas, nódulos o tumores en el tronco o las extremidades, que con frecuencia sufren necrosis y ulceración<sup>(1)(5)(6)</sup>. La afección medio facial por este linfoma correspondía a la entidad previamente denominada granuloma letal de la línea media<sup>(1)</sup>. La presencia de síntomas B no es un hallazgo constante<sup>(2)(5)</sup>. Los pacientes pueden presentar asociado a esta neoplasia un síndrome hemofagocítico<sup>(1)</sup>.

Las células T/NK de esta neoplasia suelen expresar CD56<sup>(1)(2)</sup>. La molécula CD56 pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, isoforma de la molécula de adhesión de células nerviosas. El tracto respiratorio y digestivo superior, la nariz, la piel, el tracto gastrointestinal, los tejidos blandos, el bazo y los testículos, son sitios de afección preferencial de este tipo de linfomas<sup>(7)</sup>. Se ha postulado que estos tejidos expresan CD56 o moléculas similares de adhesión tipo N-CAM, favoreciendo el reclutamiento de este tipo de células a dichos tejidos<sup>(2)(7)(8)</sup>.

Desde el punto de vista histológico, los LCCTNK muestran células de tamaño variable (pequeñas, medianas o grandes), formando infiltrados densos y extensos en dermis y tejido adiposo. La presencia de epidermotropismo es variable más no característica, como en otros tipos de LCCT. Se aprecia también necrosis tumoral y angiocentricidad de los linfocitos

neoplásicos. Se puede observar además un infiltrado inflamatorio de gran densidad formado por linfocitos, histiocitos, plasmocitos y eosinófilos<sup>(1)(2)(7)(9)</sup>.

La inmunohistoquímica de este tipo de linfomas demuestra positividad en las células tumorales para CD2, CD3ε citoplasmático, CD43, CD45Ro y CD56, además de TIA-1, granzima B y perforina, que son específicas para el perfil de linfocito citotóxico y NK. No hay expresión de CD3 en la superficie celular de los linfocitos neoplásicos, así como tampoco hay expresión de CD16, CD45RA, y CD57<sup>(1)(3)(7)(8)</sup>. En vista del papel del VEB en esta neoplasia, el estudio de hibridización in situ para este virus en el tejido representa -en conjunto con los marcadores citotóxicos- la herramienta para confirmar el diagnóstico en caso de neoplasias LCCTNK CD56 negativas<sup>(3)(10)(11)</sup>. Este estudio no se realizó en el presente caso por no estar disponible. La infección latente por VEB ha sido implicada en neoplasias como el Linfoma de Burkitt, el carcinoma de rinofaringe y otros trastornos linfoproliferativos, así como en la leucemia de células T/NK<sup>(10)</sup>. Contrario a otros tipos de LCCT, el rearrreglo clonal del receptor de células T (RCT) en este tipo de linfomas es muy raro, solamente detectado en casos de linfocitos tumorales con perfil de células T CD8+<sup>(1)(11)</sup>.

La evolución y el pronóstico es pobre<sup>(1)(12)</sup>. La sobrevida a los 12 meses del diagnóstico es de 33%, y a los 5 años de tan sólo 6%<sup>(1,2,13)</sup>. El elemento característico como factor predictivo negativo para esta enfermedad es la presencia de afección extracutánea al momento del diagnóstico<sup>(1)(2)(4)(14)</sup>. No existe un esquema establecido de tratamiento, y se ha ensayado el uso de PUVA, interferón α, interferón γ, radioterapia localizada y esteroides sistémicos<sup>(3)</sup> con resultados muy desalentadores. Se ha logrado control parcial de la enfermedad con esquemas de poliquimioterapia<sup>(1)(2)(6)</sup> sin embargo, no se ha observado una mejoría sustancial en la sobrevida y el pronóstico de los pacientes afectados con esta neoplasia.

Aunque no fue posible determinar la presencia de VEB en el tejido de este paciente, las manifestaciones clínicas, el compromiso centro-facial, la ausencia de enfermedad sistémica, el comportamiento clínico muy agresivo, las características histopatológicas y la expresión de CD56, permitieron hacer el diagnóstico de LCCTNK extraganglionar tipo nasal.

### Referencias bibliográficas

1. Willemze R, Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow S, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768 - 3785
2. Ichimura K, Kagami Y, Suzuki R, Kojima M, Yoshino T, Ohshima K, et

- al. Phenotypic analysis of peripheral T/NK cell lymphoma: study of 408 Japanese patients with special reference to their anatomical sites. *Pathol Int* 2003; 53: 333 – 344
3. Torre A, Llorente S, Vicente C. Linfoma nasal de células T/NK. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2005; 27: 100 – 108
  4. Mohanna S, Bravo F. Lesiones centro-faciales en dermatología. *Folia Dermatol Peruana* 2006; 17: 151 – 154
  5. Miyamoto T, Yoshino T, Takehisa T, Hagar Y, Mihara M. Cutaneous presentation of nasal/nasal type T/NK cell lymphoma: clinicopathological findings of four cases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 481 – 487
  6. Ruiz R, Blasco J, Juez I, Linares J, Naranjo R. Cutaneous extranasal NK/T cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 434 – 436
  7. Harvell J, Nowfar-Rad M, Sundram U. An immunohistochemical study of CD4, CD8, TIA-1 and CD56 subsets in inflammatory skin disease. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 108 – 113
  8. Tsuchiyama J, Yoshino T, Toba K, Harada N, Nishiuchi R, Akagi T, et al. Induction and characterization of cutaneous lymphocyte antigen on natural killer cells. *Br J Hematol* 2002; 118: 654 – 662
  9. Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, Kikuta H. Nasal and nasal type T/NK cell lymphoma with cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 850 – 856
  10. Martin M, Nicolau M, Galan A, Ferrandez-Izquierdo A, Ferrer A, Jorda E. CD4+/CD56+ haematodermic neoplasm: a precursor haematologic neoplasm that frequently first presents in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1129 – 1132
  11. Stetsenko G, McFarlane R, Kalus A, Olerud J, Cherian S, Fromm J, et al. CD4+/CD56+ haematodermic neoplasm: report of a rare variant with a T-cell receptor rearrangement. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 1 – 6
  12. Scarisbrick J. Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 181 – 186
  13. Radonich M, Lazova R, Bologna J. Cutaneous natural killer/T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 451 – 456
  14. Chang S, Lee S, Choi J, Sung K, Moon K, Koh J. Cutaneous dissemination of nasal NK/T-cell lymphoma with bone marrow, liver and lung involvement. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 120 – 122

## Información

## SVDCD, ¿Cómo ser miembro?.

## Requisitos

1. Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad nacional o extranjera.
2. Llenar planilla respectiva.
3. Carta de Solicitud por escrito para el ingreso.
4. Carta de Presentación por tres Miembros Titulares.
5. Copia de Título de Médico.
6. Copia de Título de Dermatólogo.
7. Currículum.
8. Soporte de los documentos referidos en el currículum. (Anexar Artículo 8)

## Para ascensos de Miembro Activo a Miembro Titular

1. Carta solicitando ascenso e indicando la fecha de ingreso como Miembro Activo.
2. Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)
  - Haber publicado dos trabajos sobre la especialidad como autor principal, o
  - Haber publicado tres trabajos como coautor, o
  - Haber presentado cuatro trabajos como autor principal en diferentes Reuniones Anuales.
  - Haber cumplido 100 horas crédito – dermatológicas

en 3 años consecutivos.

- Presentar un trabajo de ascenso – Anexar el trabajo científico que será presentado en una Reunión Mensual.

## Para ingresar como miembro Titular

- Llenar planilla respectiva.
- Solicitud por escrito para el ingreso como Miembro Titular, especificando que ingresa presentando un trabajo científico y el título del mismo.
- Presentación por tres Miembros Titulares.
- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad Nacional o Extranjera.
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)
- Copia del título de médico.
- Copia del título de Dermatólogo.
- Soporte de los documentos referidos en el currículum.
- Anexar trabajo científico de ingreso que será presentado en una Reunión Mensual de la Sociedad Venezolana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Podrá descargar la planilla de inscripción entrando a [www.svdvd.ogr.ve](http://www.svdvd.ogr.ve)