

## Linfoma de células NK/T extranodal nasal



### Nasal-Type Extranodal Natural Killer T-Cell Lymphoma

Sra. Directora:

El linfoma de células *natural killer*/T (NK/T) extranodal nasal, es un linfoma no Hodgkin que afecta preferentemente a la cavidad nasal y senos paranasales. Se ha descrito la aparición primaria de esta neoplasia en otras localizaciones como la piel, el tracto respiratorio superior, el tracto gastrointestinal y los testículos. Los linfomas NK/T primarios de piel son raros, lo que ocurre con mayor frecuencia es la infiltración secundaria de la piel adyacente a un linfoma originado en la mucosa nasal o en la de senos paranasales. Se trata de una entidad infrecuente, pero de curso rápido y agresivo. Se caracteriza por lesiones centofaciales que cursan con necrosis y destrucción local. La inespecificidad de las características clínicas iniciales puede retrasar el diagnóstico<sup>1-5</sup>.

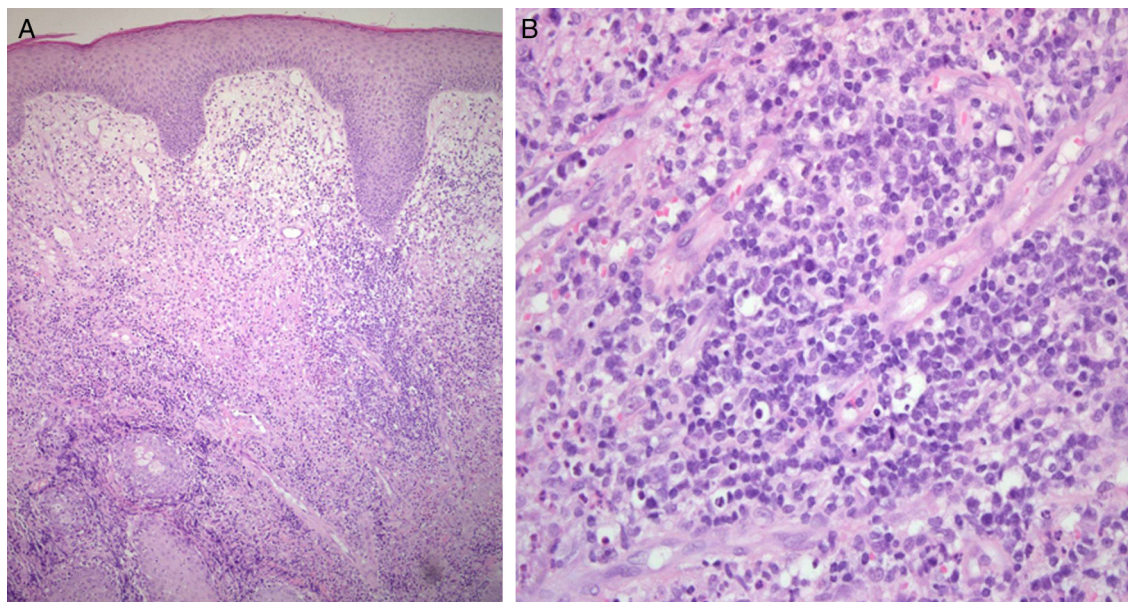
Se presenta el caso de un varón de 77 años que refería rinorrea derecha y lesiones cutáneas de rápido crecimiento en hemicara derecha de 2 meses de evolución. A la exploración destacaban placas eritematosas infiltradas de bordes definidos que afectaban al párpado inferior del ojo derecho y mejilla derecha (fig. 1A), y otras de menor tamaño en

punta nasal y narina derecha (flechas, fig. 1B). La histología mostraba un infiltrado linfocitario denso con rasgos morfológicos atípicos y con distribución angiocéntrica (fig. 2A y B). La inmunohistoquímica fue positiva para linfocitos T CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> y granzima B<sup>+</sup> (fig. 3A-C) confirmándose la presencia del virus de Epstein-Barr (EBV) (fig. 3D) mediante tinción EBER. El hemograma, la bioquímica y la biopsia de médula ósea fueron normales. La tomografía computarizada objetivó una tumoración hipervasculosa en órbita, nariz y mejilla derechas. Ante estos hallazgos se realizó el diagnóstico de linfoma de células NK/T extranodal nasal estadio IA. A pesar del diagnóstico y tratamiento precoz con radioterapia y quimioterapia, el paciente falleció al año del diagnóstico.

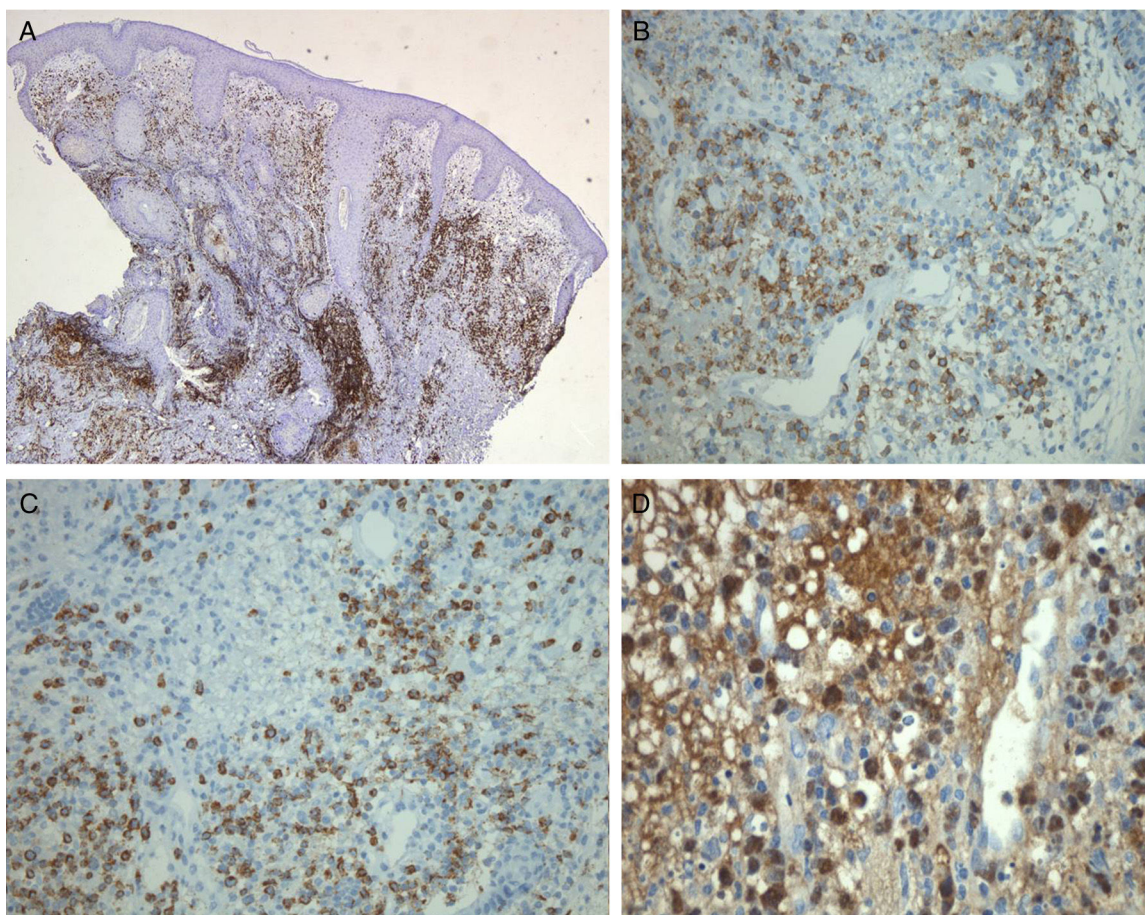
El término linfoma de células NK/T extranodal nasal fue acuñado en el año 2001 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), sustituyendo al término de linfoma angiocéntrico<sup>6</sup>. Otros nombres por los que ha sido conocido en el pasado han sido granuloma letal de la línea media, lesión mediofacial necrosante, reticulosis polimorfa, lesión inmunoproliferativa angiocéntrica, granuloma de Stewart, granuloma *gangrenescens*, rinitis gangrenosa proliferativa o linfoma sinonasal. El linfoma NK/T extranodal nasal representa el 7-10% de los linfomas no Hodgkin en Asia y América del Sur, pero solo el 1% en Europa y América del Norte. Afecta predominantemente a individuos en la quinta década de la vida y es más prevalente en el sexo masculino. Como en nuestro caso, suele comenzar con rinorrea o secreción purulenta nasal progresando posteriormente a lesiones con



**Figura 1** A) Placas rojizas infiltradas bien delimitadas que afectan a párpado inferior de ojo derecho, causando oclusión parcial del mismo, y mejilla; B) Placas eritematosas infiltradas en punta nasal y narina derecha (flechas).



**Figura 2** A) Denso infiltrado linfóide a nivel de dermis media y profunda, con distribución perivascular, que se extiende parcialmente hacia la epidermis y los folículos pilosos. Dermis superficial edematizada. Epidermis hiperplásica, con arquitectura y maduración conservada (H&E,  $\times 100$ ); B) Población de linfocitos con escaso citoplasma claro, eosinófilo y núcleos atípicos, con cromatina grumosa y bordes irregulares (H&E,  $\times 400$ ).



**Figura 3** A) Positividad para CD3 de la población linfóide observada en dermis superficial y media, que resalta su disposición perivascular (CD3,  $\times 25$ ); B) Positividad citoplasmática para CD56 en el infiltrado linfocitario perivascular tumoral (CD56,  $\times 200$ ); C) Positividad citoplasmática para la proteasa granzima B, presente en linfocitos T citotóxicos activados y en linfocitos citotóxicos naturales (NK) (granzima B,  $\times 200$ ); D) Positividad nuclear para ARNm del virus de Epstein-Barr en los linfocitos tumorales (EBER,  $\times 400$ ).

tendencia a la ulceración y a la necrosis por infiltración de piel circundante<sup>1-5</sup>. Aún cuando el diagnóstico es precoz, como ocurrió en nuestro paciente, el pronóstico es sombrío, con una supervivencia media no superior a 12 meses<sup>1,7</sup>.

El diagnóstico diferencial habrá de establecerse con entidades que puedan afectar a la línea media facial, de etiología infecciosa (*Leishmania*, paracoccidiodiomycosis, histoplasmosis, lepra lepromatosa, micobacteriosis, mucormycosis), de etiología autoinmune (granulomatosis de Wegener, lupus) o de etiología tóxica (aspiración de cocaína)<sup>5,8</sup>.

La etiología de este linfoma es desconocida, pero la presencia del EBV es un hallazgo casi constante cuando se detecta ARN viral en los linfocitos tumorales mediante hibridación *in situ* utilizando sondas marcadas con Epstein-Barr-*encoded* RNA (EBER), lo que sugiere un papel etiopatogénico importante del virus en el desarrollo de esta enfermedad<sup>4,5,8</sup>. La mayoría de las células que componen esta neoplasia son células *natural killer* y células T periféricas de fenotipo citotóxico. Histológicamente se observan infiltrados densos de linfocitos atípicos que afectan a la dermis y al tejido celular subcutáneo. Son células de pequeño a mediano tamaño, que presentan un núcleo irregular con citoplasma claro y núcleos atípicos con cromatina gruesa y bordes irregulares. Destaca la angiocentricidad y la angiodestrucción acompañada de necrosis extensa. Inmunohistoquímicamente las células neoplásicas presentan positividad para CD2, CD3 citoplasmático y CD56 y para proteínas citotóxicas (granzima B, TIA-1 y perforina)<sup>1-5</sup>.

El tratamiento del linfoma de células NK/T se basa en la utilización de radioterapia en enfermedad localizada, aunque habitualmente se combina con quimioterapia. Si el paciente inicialmente es manejado con quimioterapia se recomienda el uso de radioterapia paliativa o coadyuvante. La escasa respuesta a la quimioterapia puede deberse a la expresión de genes de resistencia a múltiples fármacos. En pacientes seleccionados se ha llegado a proponer el trasplante alogénico de médula ósea. Debido a la agresividad intrínseca de este tipo de linfoma, en la mayoría de los casos, no se reduce la mortalidad a pesar del tratamiento<sup>9,10</sup>.

Aunque es una entidad infrecuente en nuestro medio, el linfoma NK/T extranodal nasal debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas que afecten a la línea media facial y cursen con síntomas nasales, con el fin de evitar retrasos diagnósticos y terapéuticos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Wang B. Nasal natural killer/T cell lymphoma with cutaneous involvement: Case report and Chinese literature review reported in China mainland. *J Dermatol*. 2003;30:735-41.
2. 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.
3. Bhatkule MA, Dhawle MS, Kumbhakarna NR, Bindu RS. Nasal natural killer/t cell lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30 Suppl 1:S292-3.
4. Velázquez-Arenas L, Vázquez-Martínez OT, Méndez-Olvera N, Barboza-Quintana O, Gómez M, Ocampo-Candiani J. Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:316-7.
5. Vilcahuaman V, Moises C, Sanchez G, Carbajal D. Linfoma T/NK nasal fenotipo T citotóxico. *Folia Dermatol Peru*. 2009;20:141-7.
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
7. Li YX, Coucke PA, Li JY, Gu DZ, Liu XF, Zhou LQ, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: Prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy. *Cancer*. 1998;83:449-56.
8. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: A retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15:1097-108.
9. You JY, Chi KH, Yang MH, Chen CC, Ho CH, Chau WK, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: A single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol*. 2004;15:618-22.
10. Kawa K, Okamura T, Yasui M, Sato E, Inoue M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44:251-7.

F. Moreno-Suárez<sup>a,\*</sup>, P. Bautista Martínez<sup>a</sup>  
y F. Jiménez Burgos<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fatimacordoba@hotmail.com

(F. Moreno-Suárez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.007>

0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.