



# Linfoma no Hodgkin de células grandes inmunofenotipo T/ NK extraganglionar de tipo nasal (granuloma letal de la línea media) A propósito de un caso

E. Valderrama <sup>1</sup> .

G. Bracho V <sup>2</sup> .

A. Hernández <sup>3</sup> .

L. Taylor <sup>4</sup> .

D. Tamayo <sup>5</sup> .

J.R. Tovar <sup>6</sup> .

<sup>1</sup>Médico Anatomopatólogo. Profesor Asociado. Servicio de Anatomía Patológica "Dr. Hans Doehnert". Hospital Central Universitario Antonio María Pineda. Decanato de Ciencias de la Salud. UCLA. Barquisimeto. Venezuela.

<sup>2</sup>Patólogo Veterinario. Profesor Titular. Servicio de Anatomía Patológica "Dr. Hans Doehnert". Hospital Central Universitario Antonio María Pineda. Decanato de Ciencias de la Salud. UCLA. Barquisimeto. Venezuela.

<sup>3</sup>Médico Anatomopatólogo. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Dr Luis Gómez López. Barquisimeto. Venezuela.

<sup>4</sup>Estudiante de V año de medicina. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Barquisimeto. Venezuela.

<sup>5</sup>Estudiante de V año de medicina. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Barquisimeto. Venezuela

<sup>6</sup>Médico Anatomopatólogo. Profesor Asociado. Servicio de Anatomía Patológica "Dr. Hans Doehnert". Hospital Central Universitario Antonio María Pineda. Decanato de Ciencias de la Salud. UCLA. Barquisimeto. Venezuela. jtovar42@yahoo.es

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 02 de Mayo del 2013 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

Las lesiones destructivas de la línea media responden a diferentes etiologías: infecciosas, neoplásicas, autoinmunes e idiopáticas y se caracterizan en la mayoría de los casos por una evolución fatal a corto plazo. El granuloma letal de la línea media es una lesión inmunoproliferativa de desarrollo casi siempre angiocéntrico, que afecta de forma predominante a estructuras linfáticas extraganglionares. En la actualidad, se le considera una neoplasia linfoide. Con elevado pleomorfismo celular y gran tendencia a la destrucción local. Afecta a la población adulta de Asia, Centro América y Sur América, particularmente México y Perú. Es más frecuente en el sexo masculino, con una relación varones/mujeres de 2:1, generalmente en edades comprendidas entre los 15 y 60 años, demostrándose una fuerte asociación con el virus de Epstein Barr como agente causal. Afecta de forma progresiva fundamentalmente a el tracto respiratorio, como nariz y senos paranasales, así como al paladar y otras estructuras faciales y sólo en un 5% de los casos se puede constatar la afectación de estructuras orbitarias, expresándose clínicamente por la presencia de proptosis. Se presenta el caso de un hombre de 33 años, con manifestaciones de sinusopatía de larga evolución, rinorrea purulenta persistente y celulitis orbitaria, tratado sin mejoría con antibióticoterapia múltiple y esteroides, y cuya biopsia reveló linfoma no Hodgkin de células grandes inmunofenotipo T/NK (CD 43+, CD56+).

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma no Hodgkin de células grandes T/NK, Extraganglionar, granuloma letal de la línea media.

**LARGE T/NK CELLS EXTRANODAL NON-HODGKIN NASAL TYPE LYMPHOMA (LETHAL GRANULOMA OF THE MIDDLE LINE). A CASE REPORT.**

## SUMMARY

Destructive lesions in the middle line of the body can have different etiologies, such as: infectious diseases, autoimmune complex, idiopathic, and they have a common characteristic being fatal in a short time. The lethal granuloma of middle line is an immunoproliferative lesion of angiocentric development affecting extranodal lymphatic structures. Actually, this disease is

considered a lymphoid neoplasia with high cellular pleomorphism and local devastation. It has been described in Asia, Central America and South America especially Mexico and Peru, is more frequent among males with a ratio 2:1 in relation to females. The disease is associated with the Epstein Barr virus as an etiological agent. It affects mainly the respiratory structures: nose, paranasal sinus, palate and others facial structures and only 25% of the cases reported have been reported to compromise the orbital structures specially causing proptosis. We presented a case from a man 33 years old with a sinusitis of long evolution and persistent suppurative rhinorrhea accompanied of orbital cellulites. A multiple antibiotic and steroid therapy was instituted without good results. A biopsy was taken and the diagnosis was consistent with a non-Hodgkin lymphoma of large cells immunophenotype T/KN, CD 43+, CD56+.

**KEY WORDS:** Non-Hodgkin Lymphoma of Large Cells T/NK, Extranodal, Lethal Granuloma of the Middle Line.

## **LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES INMUNOFENOTIPO T/NK EXTRAGANGLIONAR DE TIPO NASAL (GRANULOMA LETAL DE LA LÍNEA MEDIA) A PROPÓSITO DE UN CASO**

### **INTRODUCCIÓN**

El granuloma letal de línea media es una afección sindrómica de etiología múltiple, generalmente inmunoproliferativa, caracterizada por el desarrollo de una lesión destructiva de localización mediofacial, asociada a procesos inflamatorios, necróticos y granulomatosos que progresan a ulceraciones e incluso perforación de las estructuras afectadas y que son expresadas por el paciente por un conjunto de signos y síntomas secundarios a infecciones sobreañadidas<sup>(1,2,3,4)</sup>.

Entre los elementos que son comunes a todas las causas del síndrome se encuentran: localización en el centro de la cara, carácter destructivo e inflamatorio y evolución generalmente progresiva. Por otro lado, existen elementos que las distinguen: extensión a órganos lejanos, evolución aguda o crónica, asociación con agentes infecciosos, inflamación granulomatosa y vasculitis, por lo que entre las principales causas de este síndrome se describen: granulomatosis de Wegener, mucormicosis y linfomas o neoplasias<sup>(5)</sup>.

El linfoma craneofacial fue descrito por primera vez en 1897 por McBride, pero fue en 1949 cuando Williams lo denomina granuloma letal de la línea media<sup>(6,7,8)</sup>.

Según la clasificación de la OMS, el linfoma T/NK forma parte de las neoplasias de células T/NK maduras extraganglionares de tipo nasal y pueden afectar los ganglios linfáticos de las regiones cervicosupraclavicular, axilar e inguinal. También puede afectar piel, testículo, tracto gastrointestinal y tejidos blandos. Estos linfomas son raros, epidemiológicamente más frecuentes en Asia, el Caribe, América Central, América del Sur y África, siendo las razas negra y asiática las más afectadas<sup>(8,9,10)</sup>.

Morfológicamente, consiste en un infiltrado linfoide difuso angiocéntrico y angiodestructivo,

con presencia de células pequeñas, medianas, grandes o anaplásicas, en algunos casos asociados a infiltrado inflamatorio prominente <sup>(8)</sup>. Clínicamente, son muy agresivos y de presentación extraganglionar, con predilección por el área nasal y paranasal, y un pronóstico variable<sup>(11,12)</sup>. Los casos extranasales tienen muy corta supervivencia y pobre respuesta al tratamiento. Desarrollan una tendencia a la diseminación rápida a otros lugares extraganglionares, llegando incluso a la afectación multiorgánica<sup>(5,10)</sup>. Los que asientan en el tracto aerodigestivo alto, pueden desarrollar leucemia debido a la infiltración frecuente de la médula ósea <sup>(10)</sup> y para algunos el desarrollo de un síndrome hemofagocítico es el responsable de la muerte en estos pacientes<sup>(11)</sup>. Otra característica típica de este linfoma es su asociación al virus de Epstein-Barr, incluso en casos extraganglionares<sup>(8,13)</sup>.

Se presenta en este informe el caso clínico de un paciente masculino con lesión orbitaria y en paladar duro, de rápida evolución, cuyo estudio clínico, anatomopatológico e inmunohistoquímico fue consistente con granuloma letal de la línea media: linfoma no Hodgkin de células grandes inmunofenotipo T/NK. Falleció dos semanas después del diagnóstico por falla multiorgánica.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 33 años de edad, quien presentaba desde hacia 1 año congestión y obstrucción nasal a predominio izquierdo, rinorrea verdosa, fiebre y aumento de volumen bipalpebral izquierdo con signos de flogosis que se extendía a la hemicara izquierda (figura.1), por lo que consultó 4 veces al Hospital. Recibió tratamiento antibiótico por la presunción diagnóstica de pansinusitis aguda complicada con celulitis preseptal, la tomografía axial computarizada (TAC) de cara y cráneo, reportó inflamación en hemicara izquierda, con extensión del proceso a la zona orbitaria ipsilateral(figura. 2).



**Figura 1.** Aumento de volumen en el ojo izquierdo con signos de flogosis que toma la hemicara izquierda.



**Figura 2.** Imagen Tomográfica que muestra el aumento de volumen en la hemicara izquierda con extensión a la zona orbitaria del mismo lado.

Por no presentar mejoría clínica, tres semanas después fue intervenido quirúrgicamente (antrostomía maxilar izquierda con etmoidectomía anterior izquierda y luxofractura de cornete anterior), resultando como hallazgos: hipertrofia de cornetes inferiores, mucosa nasal congestiva, edematizada y friable, abundante secreción mucosa amarillenta de antro maxilar izquierdo y celdillas etmoidales izquierdas. Se tomó muestra para biopsia de etmoides anterior, etmoides posterior y orbita izquierda, etmoides derecho y antro maxilar, cuyo resultado arrojó inflamación crónica severa, supurada y abscedada, sin evidencias de infección micótica, ni neoplásica. Continuó con tratamiento antibiótico.

Pasados dos meses, en vista de la evolución tórpida con diferentes esquemas de tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, fue sometido a estudio imagenológico (RMN) que reveló LOE en antro maxilar izquierdo. Fue hospitalizado en esta oportunidad con diagnóstico de rinosinusitis maxilo-etmoidal izquierda y celulitis preseptal izquierda, presentando al examen físico obstrucción nasal izquierda, secreción verdosa nasal y ocular izquierda, aumento de volumen bipalpebral izquierdo, edema en hemicara izquierda, dolor e imposibilidad para la apertura ocular. La TAC de órbita informó invasión de órbita izquierda, corroborando el diagnóstico de celulitis orbitaria.

Se practicó cantotomía y cantólisis lateral izquierda para descompresión ocular a causa de globo ocular congelado y disminución de la agudeza visual. El cultivo de secreción ocular reveló infección por pseudomona multirresistente. Otra TAC reportó absceso en las paredes interna e inferior de la orbita izquierda. Se reintervino quirúrgicamente, encontrándose esta vez secreción purulenta y lesión tumoral blanquecina y friable, de la cual se tomó muestra para biopsia.

Por la aparición de picos febriles, se considero el diagnóstico de sepsis de punto de partida en tejidos blandos y se indicó tratamiento con antibióticos de amplio espectro y para cubrir posible Mucormicosis, se indicó además Anfotericina B.

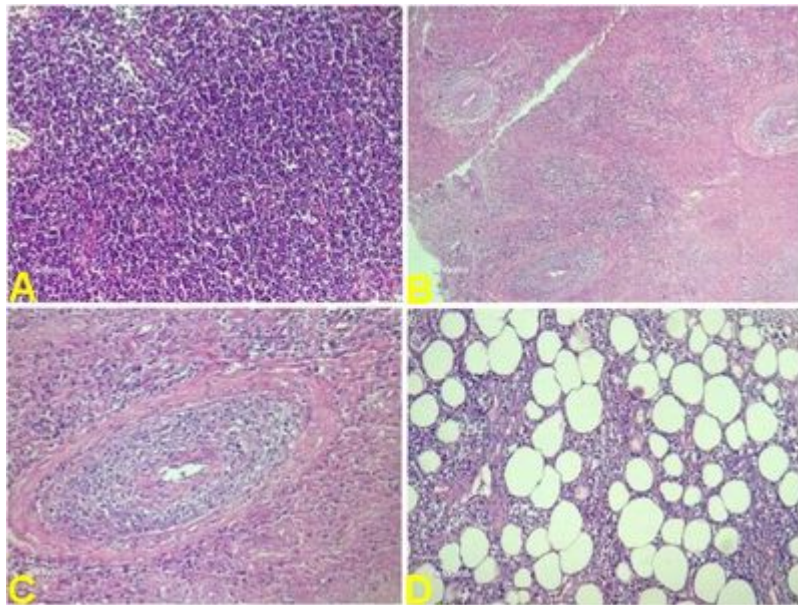
Con base a una tercera intervención quirúrgica una muestra para cultivo micológico resultó negativa. Se realizó TAC de senos paranasales y cuello donde se evidenció abundante tejido

infiltrando estructuras adyacentes a la órbita izquierda y múltiples adenopatías cervicales. Se realizó cervicotomía obteniendo líquido serohemático, cuyo cultivo resulto positivo para *Candida albicans*.

El resultado de una biopsia realizada durante cirugía oftalmológica para descompresión ocular, arrojó el diagnostico de linfoma no Hodgkin de células grandes compatible con granuloma letal de la línea media. Se inició quimioterapia una semana después, sin obtener mejoría con posterior falla multiorgánica. El paciente falleció dos semanas después.

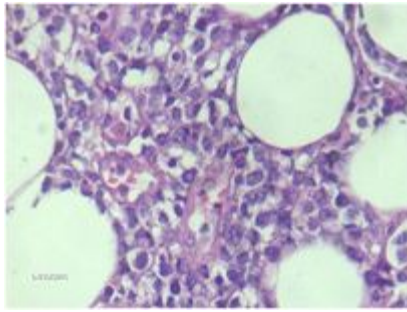
## HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Histológicamente se observó una neoplasia linfoide con patrón crecimiento difuso y focos de patrón angiocéntrico y angiodestructivo, con presencia de necrosis fibrinoide, fragmentación de la pared de los vasos sanguíneos y oclusión de su luz. Las células neoplásicas exhibían un espectro de tamaño variable, predominando las medianas y grandes , con núcleos discretamente irregulares, cromatina fina y nucléolos inconspicuos y figuras mitóticas ocasionales. Entremezclado se observo un severo infiltrado inflamatorio con presencia de células plasmáticas e histiocitos. (figuras 3 y 4) .



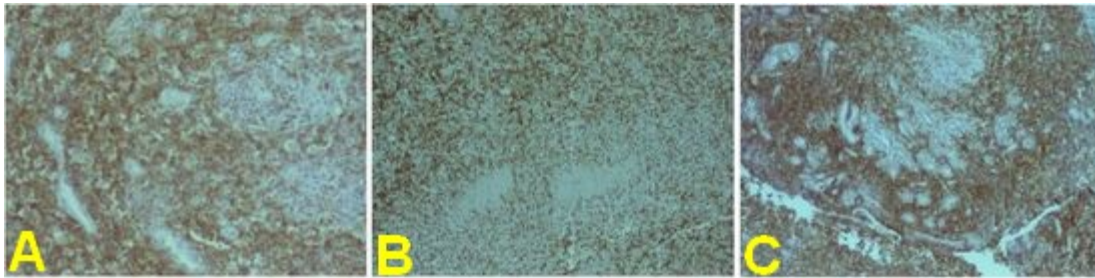
**Figura 3.** **A:** Infiltrado mononuclear linfoide difuso HE 100X. **B:** Infiltrado mononuclear linfoide difuso con patron angiocéntrico y angiodestructivo, acompañado de necrosis fibrinoide y fragmentación de la lámina elástica de los vasos sanguíneos asociados con oclusión vascular. HE.100X. **C:** Detalle del daño vascular y la necrosis fibrinoide. HE 400X. **D:** Áreas de infiltración al tejido adiposo periférico. HE 100X.





**Figura 4.**Detalle de las células mononucleares que invaden el tejido adiposo. HE 400X.

El estudio inmunohistoquímico resulto positivo para CD43, CD56, CD3 y negativo para el CD30, EL CD20 y LMP-1 (figura 5)



**Figura 5.** A. Inmunorreactividad positiva para el CD 56. B. inmunorreactividad para el CD 43. C. Inmunorreactividad positiva para el CD 3 (Pan T).

## DISCUSIÓN

El linfoma extraganglionar de células T/NK, previamente conocido como reticulosis polimórfica, granuloma letal de la línea media, reticulosis maligna de la línea media o enfermedad destructiva de la línea media idiopática<sup>(14)</sup>, tiende a ser más prevalente en Asia, México, Centro y Suramérica ( hasta un 12% de los linfomas no Hodgkin en algunas series). Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación de 4:1 en Europa, 3:1 en Asia y 1,7:1 en México, la edad promedio de presentación es la sexta década de la vida. El cuadro clínico de presentación suele ser obstrucción nasal, tumefacción facial, diplopía, dolor nasal o maxilar, sinusitis crónica, rinitis alérgica, epistaxis, cefalea, infección nasosinusal recurrente y proptosis unilateral.<sup>(14,15,16)</sup>

La evolución suele ser agresiva, con afectación de en fosas nasales y senos paranasales, siendo el maxilar más frecuente y el frontal el menos frecuentemente afectado. Los otros sitios donde puede localizarse la enfermedad incluyen nasofaringe, paladar, piel, tejidos blandos, tracto gastrointestinal, médula ósea, sistema nervioso central y los testículos.<sup>(17,18)</sup>

Histológicamente, se observa un infiltrado linfoide difuso angiocéntrico y angiodestructivo, con necrosis fibrinoide y fragmentación de la lámina elástica de los vasos sanguíneos y oclusión vascular. Las células tumorales pueden ser pequeñas, medianas, grandes o anaplásicas y se asocia un infiltrado inflamatorio prominente que dificulta el diagnóstico.<sup>(16,17,18)</sup>

La mayoría de los casos, más del 90%, están asociados con el virus de Epstein-Barr y son de

fenotipo T (CD3&+citoplasmático) y la expresión de Granzima B, perforina y TIA-1, indican un fenotipo citotóxico.<sup>(8,13,17,19)</sup>

Se sugiere un origen a partir de células T asesinas activadas (Natural Killer Cells) o con menor probabilidad de linfocitos T citotóxicos.<sup>(20)</sup> El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y sobre todo histopatológicos. La resonancia magnética y la tomografía axial computarizada son las técnicas de imágenes más utilizadas para determinar el estadio de la neoplasia.

El diagnóstico se fundamenta en la positividad para CD56 y detección del virus de Epstein-Bar por hibridización in situ (EBER1). Los linfocitos neoplásicos presentes en el linfoma no Hodgkin de células T/NK son inmunopositivos para CD56, CD2, CD45ro, CD43, CD3 y TCR (receptores para células T) e inmunonegativos para CD57, CD16, CD45ra y TCR .<sup>(17,19,21,22)</sup>

Recientemente se ha usado nuevos marcadores para el estudio de este tipo de linfoma como el T-bet y ETS-1, los cuales parecen tener un rol biológico en la patogénesis de la enfermedad<sup>(23)</sup>.

En cuanto a genética molecular, estas lesiones presentan una variabilidad de aberraciones citogenéticas que resultan ser específicas para la misma, traslocaciones del cromosoma 6q, (particularmente en el área 6q21-25), y mutaciones del p53(que son detectadas en el 20-50% de los pacientes), este último asociado a mal pronóstico.<sup>(24,25,26)</sup>

Los linfomas de células T/NK extraganglionares son radiosensibles, aunque la mayoría de ellos recidivan. El tratamiento con quimioterapia está indicado en estadios avanzados. El porcentaje de mortalidad es alto, alcanzando un 82,8% , con una sobrevida corta, consistente en una media de 3,5 meses. Las complicaciones del tratamiento suelen estar asociadas a cuadros sépticos.<sup>(27,28)</sup>

## REFERENCIAS

- 1.-Valdez L, Andrade V, Nellen H, Halabe J. Síndrome destructivo de la línea media. Revista de la Facultad de Medicina UNAM, México, 2003;46(2): 59-62.
- 2.-Wenig B. Undifferentiated Malignant Neoplasms of the Sinonasal tract. Arch Pathol Lab Med 2009;133:699-712
- 3.-Cuadra-Garcia I, Proulx GM, Wu CL, et al. Sinonasal Lymphoma: a clinicopathologic analysis of 58 cases from the Massachusetts General Hospital. Am J Surg Pathol. 1999;23:1356-1369.
- 4.-Sandoval RT, Castañón GJ, Halabe ChJ, Laredo SF, Lifshitz A. Enfoque clínico del síndrome destructivo de la línea media. Rev Med IMSS 1988; 26: 235-39
- 5.-Aozasa K, Ohsawa M, Tajima K, Sasaki R, Maeda H, Matsunaga T, et al. Nationwide study of lethal mid-line granuloma in Japan: frecuencies of Wegener's granulomatosis, polymorphic reticulosis, malignant lymphoma and other related conditions. Int J Cancer 1989; 44: 63-66.



- 6.-Rengifo P L, Cortez F, Carayhua D, Ontón J, Moreno M. Linfoma nasal de células t/natural killer. Reporte de un caso. Dermatología Peruana, 2007;17(2): 115-118. Revista "online": [www.revistas.concytec.gob.pe/scielo](http://www.revistas.concytec.gob.pe/scielo).
7. McBride P.: Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. J Laryng and Otol, 1897, 12:64.
- 8.-Pileri SA, Agostinelli C, Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri A, Falini B, Piccaluga PP. Lymphoma classification: the quiet after the storm. Sem in Diagn Pathol 2011; 28: 113-123.
- 9.-Gualco G, Domeny-Duarte P, Chioato L, et al. Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. Am J Surg Pathol. 2011;35:1195-1203.
- 10.-Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, et al. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. Am J Surg Pathol 1996; 20: 103-10.
- 11.- Ferry J. Extranodal Lymphoma. Arch Pathol Lab Med.2008;132:565-578
- 12.-Barrionuevo C, Zaharia M, Martinez MT, et al. Extranodal NK/Tcell lymphoma, nasal type: study of clinicopathologic and prognosis factors in a series of 78 cases from Peru. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007;15:38-44.
- 13.-Milián MA, Bagán JV, Jiménez Y, Calabuig C . 2001. Linfoma angiocéntrico localizado en paladar. Acta Otorrinolaringol, España, 2001; 523-526.
- 14.-Wening B M. Undifferentiated malignant neoplasms of the sinonasal tract. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:699-712.
- 15.-Meneses García A, Súchil Bernal L, de la Garza Salazar J, Gómez González E. Linfomas angiocéntricos centofaciales de células T/NK. Aspectos histopatológicos y algunas consideraciones clínicas de 30 pacientes del instituto Nacional de Cancerología, México. Cir Ciruj 2002;70: 410-16.
- 16.-Cha JKC, Wong KF, Jaffe ES, Ralfkiaer E. Aggressive NK-cell lymphoma. In Jaffe ES, harris NL, Stein H, Vardiman JW eds. World health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors hematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC Press, 2001; 198-200.
- 17.-Tao J, Shelat SG, Jaffe ES, Bagg A. Aggressive Epstein-Barr virus-associated, CD8+, CD30+, CD56+, surface CD3-, NK-like cytotoxic T-cell lymphoma. Am J. Surg Pathol. 2002; 26: 111-118.
- 18.-Jaffe ES, Krenacs L, raffeld M. Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. Semin. Hematol. 2003; 40: 175-184.
- 19.-Yoon TY, Lee HT, Chang SH (1999) Nasal-type T/natural killer cell angiocentric lymphoma, Epstein-Barr virus-associated, and showing clonal T-cell receptor gamma gene rearrangement. Br J Dermatol 140:505-508.
- 20.-Kim TM, Park YH, Lee SY et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than

International Prognostic Index in stage I (E)/II(E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type. *Blood* 2005; 106: 3785-90.

21.-Kwong YL, Chan AC, Liang R et al. CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis. *Br J Haematol* 1997; 97: 821-9.

22.-Chan JK, Quintanilla-Martínez L, Ferry JA. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classifications of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC, 2008; 285-8.

23.-Li S, Feng X, Li T, Zhang S, Zuo Z, Lin P, Konoplev S, Bueso-Ramos C, Vega F, Medeiros J, Yin C. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. A report of 73 cases at MD Anderson Cancer Center. *Am J Surg Pathol* 2013;37:14-23

24.-Siu LL, Chan V, Chan JK, et al. (2000) Consistent patterns of allelic loss in natural cell lymphoma. *Am J Pathol* 157: 1803-1809.

25.-Sun HS, Su IJ, Lin YC, et al. (2003) A 2.6 Mb interval on chromosome 6q25.2-q25.3 is commonly deleted in human nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 122:590-599.

26.-Quintanilla-Martínez L, Kremer M, Keleir G, et al. (2001) p53 Mutations in nasal natural killer/T-cell lymphoma from Mexico: association with large cell morphology and advanced disease. *Am j Pathol* 159:2095-2105.

27.- Lee J, Suh C, Park YH et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type; a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 612-8.

28.- Kim SJ, Kim BS, Choi CW et al. Ki-67 expression is predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 2007; 18: 1382-7.