



CASOS CLÍNICOS

PRONÓSTICO DESFAVORABLE DE LINFOMA T/NK: REPORTE DE CASOS

POOR PROGNOSIS OF NK-T LYMPHOMA: CASES REPORT

García Cristian^{1,2}, Fuertes Ximena^{1,2}, Villegas Ricardo^{1,2}, Salinas Javier¹, Anze Grace¹

RESUMEN

El linfoma de células T/NK tiene una frecuencia de presentación inusual, caracterizado por una progresión rápida y de mal pronóstico. Ocurrencia aludida a regiones de Asia y Latinoamérica por la fuerte incidencia de infección por el virus de Epstein-Barr. Su presentación puede ser nasal o en otra localización. Los esquemas de tratamiento suelen conllevar respuestas insuficientes, empero protocolos con base en L-Asparaginasa reflejarían mejores resultados. El presente reporte corresponde a 4 casos de este tipo de linfoma, 2 de tipo nasal y 2 de diversa presentación. Todos evolucionaron desfavorablemente, en parte por el mal pronóstico atribuido y también por el diagnóstico suscitado en etapas avanzadas de enfermedad concatenadas a dificultades económicas para sostener el tratamiento, factores intervinientes en nuestro medio.

Palabras clave: Linfoma de células T/Natural Killer; Virus Epstein Barr

ABSTRACT

NK/T cell lymphoma is an unusual neoplasm, characterized by fast progression and poor prognosis. It is present in regions of Asia and Latin America associated to a high incidence of Epstein-Barr virus infection. Its presentation can be nasal or in another location. Treatment schemes usually lead to insufficient responses, however protocols based on L-Asparaginase would reflect better results. This report concerns 4 cases of this lymphoma, 2 nasal type and 2 of a different presentation. Patients responses were unfavorable, partly due to the poor prognosis attributed and also due to the diagnosis raised in advanced stages of the disease as well as to economic difficulties to sustain treatment, intervening factors in our country.

Keywords: T-cell lymphoma/Natural Killer; Epstein-Barr virus.

INTRODUCCIÓN

El linfoma de células T Natural Killer (T/NK), denominado así por originarse a partir de células T-NK con un reordenamiento del gen del receptor de células T (TCR), es un subtipo de Linfoma no Hodgkin con afectación extraganglionar tipo nasal ^(1,2). Puede presentarse como una leucemia, sin

identificación de sitio primario, por lo que, se le conoce también como Leucemia/ Linfoma de células T-NK. Corresponde aproximadamente del 2 al 9% de los linfomas T ⁽³⁾, tiene una evolución agresiva y metastásica con una alta tasa de mortalidad ^(4,5), tasa de supervivencia a 5 años <10%. La enfermedad afecta generalmente a hombres con promedio de edad de 50 años. La incidencia

1. Hospital Clínico Viedma. Cochabamba, Bolivia.

2. Universidad Mayor de San Simón postgrado, Residencia Médica de la Especialidad de Hematología y Medicina Transfusional, Cochabamba-Bolivia.

Correspondencia: Garcia Cristian
garcriscg@hotmail.com

varia significativamente entre regiones siendo preponderante en Asia Oriental y América Latina ⁽³⁾, donde la prevalencia de infección por Virus Epstein Barr (VEB) en la primera infancia está asociada al linfoma T/NK ^(5,6). Las células T-NK expresan fenotipos caracterizado por CD45, CD2, CD3 y CD56 (marcador de células NK) ⁽¹⁻⁴⁾

El tratamiento del linfoma de células T-NK nasal anteriormente requería de quimioterapia con base en antraciclinas, empero reflejó una respuesta insuficiente evidenciando una mortalidad del 83 % ^(1,12), fracaso terapéutico atribuido a la expresión de la glicoproteína P/MDR1 (*Multidrug-resistant 1*) y mRNA de MDR3 (*Multidrug-resistant 3*) en células T-NK ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Actualmente, las terapias de primera línea albergan protocolos con base en la asparaginasa y radioterapia, cuyas respuestas son favorables alcanzando una remisión completa del 69 - 90 % ⁽¹⁾; esto posiblemente por las células T-NK que tienen a la asparagina y a la glutamina como elemento esencial para su metabolismo celular ^(10,11).

CASOS CLÍNICOS

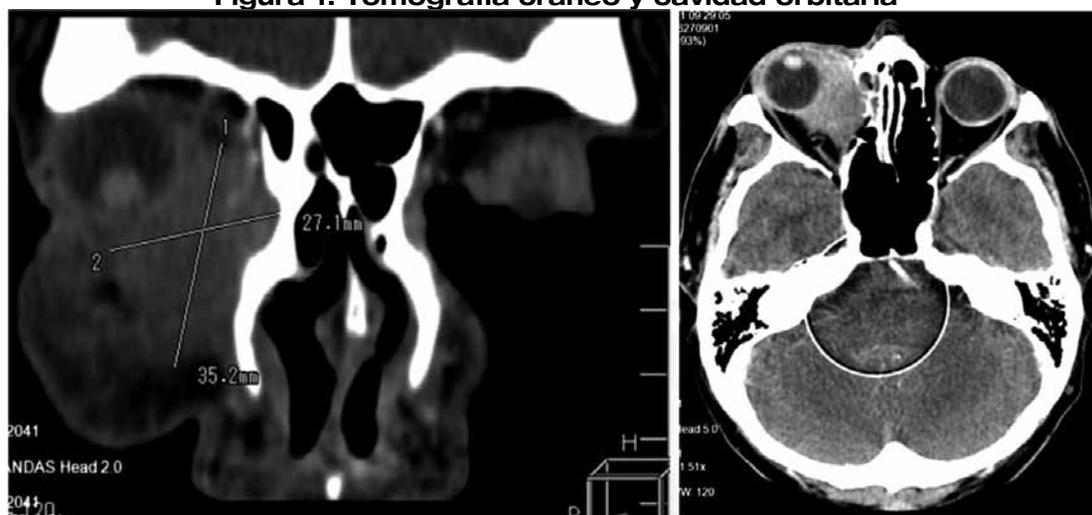
CASO 1

Paciente de sexo masculino de 61 años de edad, residente de Cochabamba, de ocupación agricultor referido de oftalmología por disminución de agudeza visual y conjuntivitis en ojo

derecho. En el examen físico ocular, presentó pupila derecha midriática y reactiva, con edema corneal, tarsal y palpebral. La tomografía craneal y orbitario reflejó tumoración isodensa en cavidad orbitaria derecha adherida a pared medial erosionando la pared ósea y medial, globo ocular infiltrado en borde medial e inferior, además de compromiso de tejidos blandos superficiales (**Figura 1**). La biopsia de la región retro ocular reportó presencia de proliferación de células medianas a grandes con núcleo irregular, cromatina irregular, nucléolos con mitosis evidentes de 2-3 por campo, patrón difuso. Reporte de inmunohistoquímica compatible con Linfoma no Hodgkin de células T/NK (CD3+/CD56+). Los estudios laboratoriales reflejaron alteraciones en LDH: 880 u/L, serología viral Virus de hepatitis y VIH negativo, Citomegalovirus y Epstein Barr IgG positivo. Ecocardiograma conservado con FEVI 65 %.

El paciente no pudo acceder al tratamiento con base en L-asparaginasa por el coste económico; por lo que, recibió tratamiento con 3 ciclos de quimioterapia según protocolo CHOP (Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) y radioterapia secuencial. Se observó poca tolerancia a tratamiento, progresión de la enfermedad comprometiendo la vida del paciente.

Figura 1. Tomografía cráneo y cavidad orbitaria



CASO 2

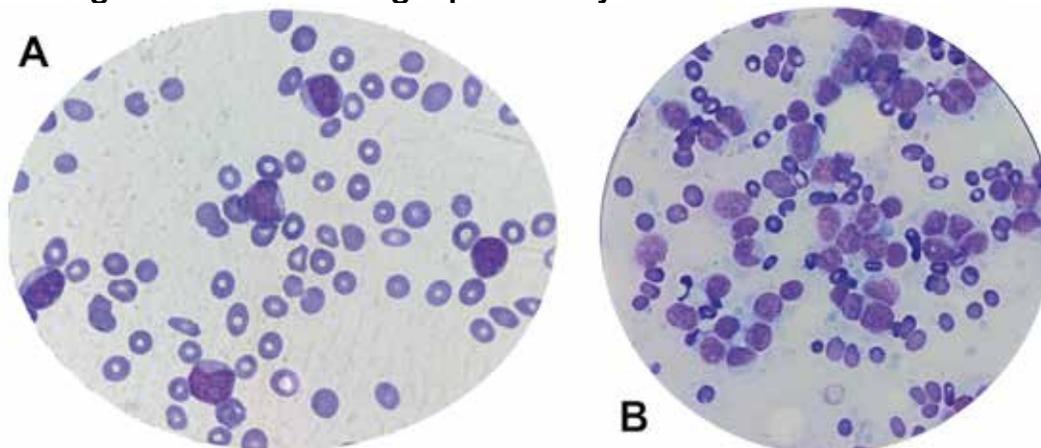
Paciente de sexo masculino de 57 años de edad, residente de Cochabamba, ocupación agricultor, con exposición a agroquímicos y, antecedente de Hipertensión arterial en tratamiento con enalapril. Referido a nuestra Unidad con diagnóstico de Linfoma NK luego de estudio de inmunohistoquímica (CD3-/CD56+). Cuadro clínico originado (1 mes anterior) por lesión dérmica pruriginosa hiperpigmentada a nivel de muslo derecho, región facial y tórax, caracterizada por un crecimiento progresivo y presencia de adenomegalia axilar e inguinal, asociada a síntomas B. Ingresó a Unidad de Emergencia en mal estado general, disneico con

taquipnea requiriendo oxigenoterapia, taquicárdico (>106 lpm), febril (38,6 °C). **(Figura 2)**. El Hemograma reportó Hb: 6.9 g/dL y Hct: 19 %, por lo que, se requirió transfusión de concentrado de Hematíes; leucocitos 53400/uL (S:3%, L:1%, M:3%, blastos linfoides 93 %), plaquetas 13000/uL. Asimismo, estudios de glicemia: 125 mg/dl, urea: 69 mg/dL, creatinina: 1,7 mg/dL, Ac. Úrico: 10,5 mg/dL, LDH: 1043 uL, serología viral VIH y hepatitis: negativos, citomegalovirus y Epstein Barr IgG: positivos. Se observó médula ósea hipercelular con infiltrado 90 % de linfoblastos **(Figura 3)**. El paciente evolucionó desfavorablemente, compromiso hemodinámico, respiratorio y posterior compromiso vital.

Figura 2. Lesión hiperpigmentada y sobreelevada facial y en muslo derecho



Figura 3. Frotis de sangre periférica y extendido de médula ósea



A: frotis de sangre periférica con presencia de células de mediano tamaño, gran relación Núcleo-citoplasma, linfoblastos 93%. **B:** extendido de medula ósea hipercelular monomorfo por linfoblasto de 90%.

CASO 3

Paciente femenina de 59 años, ocupación labores de casa, con hipertensión arterial sistémica, referida de oncología clínica con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. Cuadro clínico inicial con aparición de tumoración dolorosa a nivel nasal izquierdo, con obstrucción nasal, de crecimiento progresivo inmiscuyendo compromiso de cavidad orbitaria izquierda; manifestación de edema palpebral, exoftalmos de globo ocular y pérdida agudeza visual. Además, presencia de tumor en cavidad oral con 30 % de espacio ocupado que dificulta la deglución (**Figura 4**). No se observó adenomegalia cervical ni visceromegalias. Durante la progresión, presentó pérdida de peso (>30 kg en 2 meses) fiebre y diaforesis nocturna. A la internación, EGOG 2 y Karnofsky 80 %, leucocitosis de 12400/ul (S:83%), LDH:188 U/L, Ac. Úrico: 4.3 mg/dL, Citomegalovirus y Epstein Barr IgG positivo. Inmunohistoquímica compatible con Linfoma de células NK Tipo nasal (CD3-/CD56+).

La tomografía con contraste reportó seno maxilar izquierdo con lesión de densidad de partes blandas, medidas 103 x 96 x 69 mm, con realce heterogéneo ocupando la totalidad del seno con extensión a celdillas etmoidales que comprometía la luz de

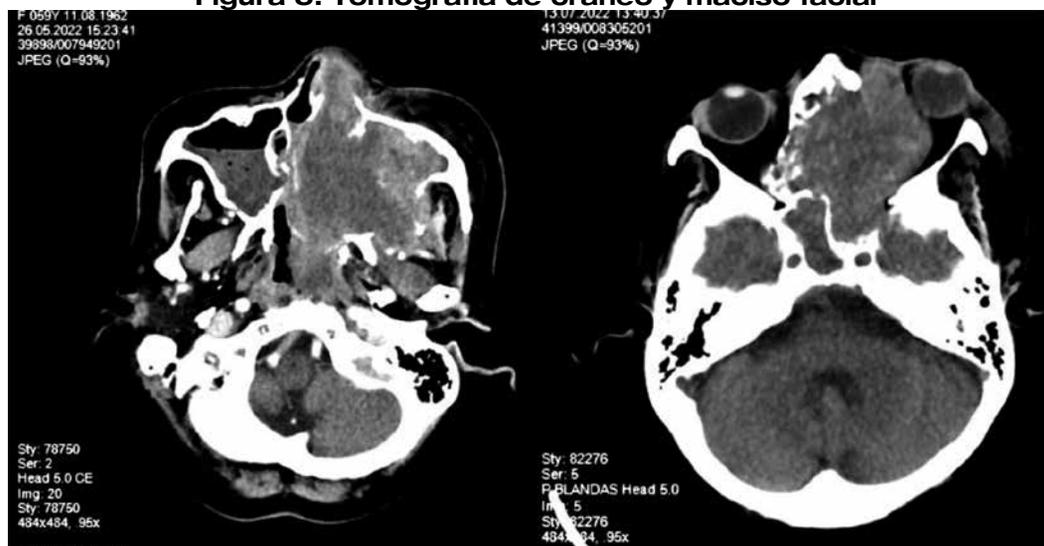
fosa nasal izquierda y disminución de luz nasofaringe del 50 %; además, se extendía a cavidad orbitaria izquierda provocando desplazamiento de músculos mediales; con destrucción ósea, sin evidencia de adenopatías en otro sitio (**Figura 5**) sin infiltración a médula ósea. Ecocardiograma reportó insuficiencia mitral/tricúspidea leve con FEVI 57%.

La paciente recibió tratamiento según protocolo SMILE sin respuesta favorable; subsecuentemente, segunda quimioterapia según protocolo GEMOX (4 ciclos). Posteriormente, se observó progresión de enfermedad con compromiso del estado general y la vida del paciente.

Figura 4. Masa tumoral con compromiso facial izquierdo



Figura 5. Tomografía de cráneo y maciso facial



CASO 4

Paciente de 36 años, residente en Cochabamba, ocupación chofer, con antecedente de hipertensión arterial sistémica transferido a Unidad de Hematología con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. Cuadro clínico caracterizado por adenopatías a nivel inguinal derecho de crecimiento progresivo (8 cm) asociado a impotencia funcional y dolor local, y asociado a síntomas B. Además, adenopatía cervical bilateral de 2 cm, submaxilar derecho 3 cm, LDH:371u/L, Ac. Úrico: 2.9 mg/dL, serología viral de VIH y hepatitis: negativos, citomegalovirus y Epstein Barr IgG: positivos. Inmunohistoquímica compatible con Linfoma no Hodgkin de células T-NK (CD3+/CD56+). Sin infiltrado de médula ósea, Karnofsky 90 %.

Tomografía con contraste no revela lesiones estructurales a nivel craneal. Se evidenció adenopatías en región cervical bilateral y submentoniana (el mayor de 3 cm); en mediastino región paratraqueal y paraaortica derecha, región axilar bilateral (3x5 cm), retroperitoneal e inguinal bilateral (el mayor de 3x7 cm) (Figura 6). Se realizó quimioterapia de acuerdo a protocolo SMILE, con respuesta desfavorable.

Figura 6. tomografía contrastada de conglomerado inguinal izquierdo



DISCUSIÓN

Los linfomas/leucemia a células T/NK y NK están asociados a antecedentes de infecciones virales como el Virus Epstein Barr⁵⁻⁶ y a sustancias químicas comunmente utilizadas en la agroindustria¹. Precisamente, esto es concordante con nuestros casos de pacientes reportados, se observó antecedentes de infección con EBV en todos los casos; y además, dos de ellos manifestaron actividades laborales relacionadas con la agricultura reportando el uso de agroquímicos.

Aunque se conoce sobre el pronóstico malo, asicomo, los protocolos adecuados para este tipo de linfomas, todos los pacientes de este reporte reflejaron evoluciones desfavorables a tratamiento debido a los diagnósticos en estadios tardíos (etapas avanzadas de la enfermedad) y sus dificultades económicas para realizar las quimioterapias recomendadas, lo cual continua siendo una barrera en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Jeong SH. Linfoma extraganglionar de células NK/T. 2020 Julio 31;55(S1):S63-S71.
2. Marc Sorigue, Juan-Manuel Sancho, La revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides: la visión del clínico, *Medicina Clínica*, Volume 150, Issue 2, 2018, Pages 64-66
3. Mehta-Shah N, Lunning MA, Moskowitz AJ, Boruchov AM, Ruan J, Lynch P, Hamlin PA, Leonard J, Matasar MJ, Myskowski PL, Marzouk E, Nair S, Sholklapper T, Minnal V, Palomba ML, Vredenburgh J, Kumar A, Noy A, Straus DJ, Zelenetz AD, Schoder H, Rademaker J, Schaffer W, Galasso N, Ganesan N, Horwitz SM. Romidepsin and lenalidomide-based regimens have efficacy in relapsed/refractory lymphoma: Combined analysis of two phase I studies with expansion cohorts. *Am J Hematol*. 2021 Oct 1;96(10):1211-1222.
4. Tse E, Zhao WL, Xiong J, Kwong YL. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol*. 2022 Jun 3;15(1):74.
5. Jeong SH. Extranodal NK/T cell lymphoma. *Blood Res*. 2020 Jul 31;55(S1):S63-S71. doi: 10.5045/br.2020.S011.
6. Lyons LJ, Vrcek I, Somogyi M, Taheri K, Admirand JH, Chexal S, Loukas DF, Nakra T. Natural killer/T-cell lymphoma invading the orbit and globe. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017 Oct;30(4):447-449.
7. Arturo-Terranova D, Giraldo-Ocampo S, Castillo A. Molecular characterization of Epstein-Barr virus variants detected in the oral cavity of adolescents in Cali, Colombia. *Biomedica*. 2020 May 1;40(Supl. 1):76-88. English, Spanish.
8. Rubin SD, Rubin E. Neoplasias. En: Rubin E, Rubin R, Strayer DS, editors. *Patología de Rubin: Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina*. 6a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
9. Rickinson AB, Murray RJ, Brooks J, Griffin H, Moss DJ, Masucci MG. T cell recognition of Epstein-Barr virus associated lymphomas. *Cancer Surv*. 1992;13:53-80.
10. Xu PP, Xiong J, Cheng S, Zhao X, Wang CF, Cai G, et al. Un estudio de fase II de metotrexato, etopósido, dexametasona y pegaspargasa intercalados con radioterapia en el tratamiento del linfoma extraganglionar de células T/asesino natural en estadio IE a IIE recién diagnosticado. *EBioMedicine de tipo nasal*. 2017; 25 :41-49.
11. Liu WJ, Wang H, Peng XW, Wang WD, Liu NW, Wang Y, et al. La expresión de asparagina sintetasa está asociada con la sensibilidad a la asparaginasa en el linfoma extraganglionar de células T/asesina natural in vivo e in vitro. *Objetivos Onco Ther*. 2018; 11 :6605-6615.
12. Jiménez-Pérez JC, Yoon MK. Natural Killer T-Cell Lymphoma of the Orbit: An Evidence-Based Approach. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(1):116-124.
13. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, Nishii K, Oka K, Ohno T, Shirakawa S, Fukumoto M. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells. *Cancer*. 1995 Dec 1;76(11):2351-6.
14. Saavedra Ramírez JD. Linfoma Nasal de Células T/Natural Killer Extranodal Refractario Mal Diagnosticado, Tratado de Manera Exitosa: Informe de Caso. *Case Rep Oncol*. 2017 Dec 11;10(3):1092-1097.
15. Rodd AL, Ververis K, Karagiannis TC. Safety and efficacy of pralatrexate in the management of relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:305-14.