

Síndrome destructivo de línea media, a propósito de un caso de linfoma extranodal tipo T/NK asociado a infección por virus de Epstein-Barr en un paciente joven

Midline destructive syndrome, a case of extranodal T/NK lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in a young patient.

»Alejandra Rojas Ríos ¹



»Nicole Méndez Peñalosa ²



»Juan Carlos Trujillo-Cárdenas ¹



»Erika Brigitte Martínez ¹



»José Arias Correal ²



¹ Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia.

² Universidad de la Sabana, Chia, Colombia.

Recibido el 01 de noviembre de 2024; aceptado el 26 de marzo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.726>

Resumen

Introducción: El linfoma extranodal T/NK(ENKEL-NT) tipo nasal es una forma rara y agresiva del linfoma no Hodgkin (LNH), asociado a la infección por virus del Epstein Barr (VEB). Se caracteriza por una proliferación neoplásica del sistema linforreticular de células T/NK. Su incidencia es variable, siendo común en regiones como Asia y América Latina. **Caso clínico:** paciente masculino de 30 años, sin antecedentes patológicos o familiares de importancia, empleado de *call center*, quien consultó por pérdida involuntaria de 10 kg de peso asociado a sensación de masa, obstrucción en fosa nasal derecha y cacosmia. Se realizaron estudios imagenológicos que evidenciaron masa con compromiso de línea media, tejido celular subcutáneo, encías y paladar duro. Se obtuvo biopsia de la masa con hallazgos de proliferación linfoide atípica y material necrótico e inmunohistoquímica positiva para CD56, CD4, CD2 y CD8 que confirma ENKEL-NK tipo nasal. Se confirmó VEB mediante serología y carga viral. **Discusión:** el ENKEL-NT es un tumor de presentación inusual y dado su amplio rango de diagnósticos diferenciales puede generar dificultades en la precisión diagnóstica. Por su localización puede avanzar de forma indolente y autolimitada hasta una forma diseminada que puede impactar sobre el pronóstico y el manejo. Su diagnóstico definitivo se limita a la histopatología y la hibridación

* **Autor para correspondencia:** Alejandra Rojas. Médica Servicio Social Obligatorio, Hospital Universitario de la Samaritana.

Correo electrónico: arojas754023@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.726>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

in situ para VEB. **Conclusión:** el ENKEL-NT es una forma poco usual y agresiva del LNH, siendo un reto diagnóstico por su amplio margen diferencial. Su diagnóstico histopatológico en etapas tempranas podría impactar en el control de la enfermedad y sobrevida.

Palabras clave: linfoma extranodal de células NK-T; infecciones por virus de Epstein-Barr; trastornos del olfato; pérdida de peso.

Abstract

Introduction: Extranodal T/NK lymphoma (ENKEL-NT) nasal type is a rare and aggressive form of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) associated with Epstein Barr virus (EBV) infection, characterized by a neoplastic proliferation of the T/NK cell lymphoreticular system. Its incidence is variable, being common in regions such as Asia and Latin America. **Clinical case:** 30-year-old male patient, with no significant pathological or family history, call center employee, who consulted for involuntary weight loss of 10 kg associated with mass sensation, obstruction in the right nostril and cacosmia. Imaging studies showed a mass with involvement of the midline, subcutaneous cellular tissue, gums and hard palate. A biopsy of the mass was obtained with findings of atypical lymphoid proliferation and necrotic material, positive immunohistochemistry for CD56, CD4, CD2 and CD8 confirming ENKEL-NK nasal type. EBV was confirmed by serology and viral load. **Discussion:** ENKEL-NT is a tumor of unusual presentation and given its wide range of differential diagnoses can generate difficulties in diagnostic accuracy. Due to its location it can progress from an indolent and self-limited form to a disseminated form that can impact prognosis and management. Its definitive diagnosis is limited to histopathology and *in situ* hybridization for EBV. **Conclusion:** ENKEL NT is an unusual and aggressive form of NHL, being a diagnostic challenge due to its wide differential margin. Its histopathologic diagnosis in early stages could have an impact on disease control and survival.

Keywords: lymphoma; extranodal NK-T-cell; epstein-barr virus infections; olfaction disorders; weight loss

Introducción

El linfoma extranodal de linaje T/NK con compromiso nasal, es una forma rara y agresiva de linfoma no Hodgkin asociado a la infección por virus del Epstein-Barr (VEB), o mal llamado granuloma letal de la línea media.¹ Afecta principalmente el tracto nasal y paranasal; se caracteriza por una proliferación neoplásica del sistema linforreticular de células T o células NK (*natural killer*) anormales en esta área, lo que puede llevar a síntomas como obstrucción nasal, epistaxis y aumento del tamaño de ganglios en el cuello.² Esta enfermedad tiene una incidencia geográ-

fica variable, pero es más común en regiones como Asia y América Latina.³ Presentamos el caso de un hombre de 34 años con linfoma no Hodgkin de células T/NK (EN KTL-NT) en quien llama la atención su presentación típica, localizada y en la primera etapa de la enfermedad.

Caso clínico

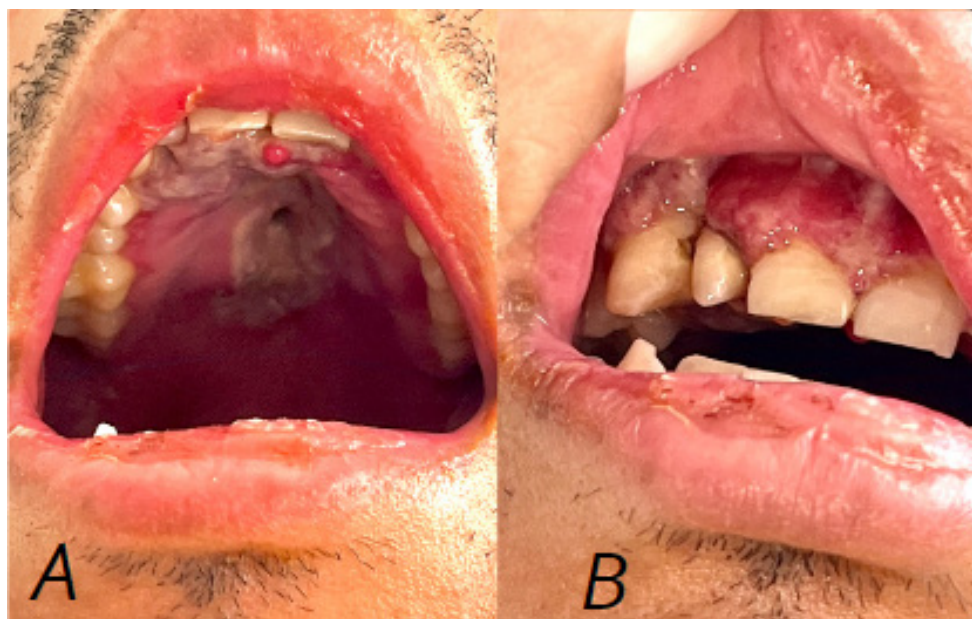
Hombre de 34 años originario de Bogotá, Colombia; consultó al servicio de urgencias por cuadro clínico de tres meses de evolución

de masa y obstrucción en fosa nasal derecha, asociado a cacosmia, astenia y adinamia relacionada con pérdida involuntaria de peso de 10 kg desde el inicio de los síntomas. Consultó a medicina general quien considera cuadro de sinusitis e inició manejo antibiótico empírico sin mejoría de los síntomas. Consultó en múltiples ocasiones recibiendo diferentes terapias antibióticas inefectivas, con empeoramiento del cuadro clínico dado aumento subjetivo de la masa, por lo que consulta al otorrinolaringólogo quien solicita una tomografía de senos paranasales, ante la sospecha de proceso neoplásico direccionando a urgencias en nuestra institución.

Al ingreso se observa en la rinoscopia una lesión infiltrativa necrotizante en línea media con compromiso del paladar (Figura 1). Debido a las características de la lesión se realizan estudios complementarios para descartar etiología infecciosa: hemograma sin alteraciones en líneas celulares, reactantes de fase aguda negativos, hemocultivos negativos. Por tratarse de paciente joven se descarta inmunocompromiso secundario mediante anticuerpos para VIH 1-2 y con pruebas complementarias de inmunodeficiencias primarias normales (inmunoglobulinas y conteo de linfocitos T CD3/CD4 +).

Figura 1.

Fotos de la lesión del paciente. (A) Visualización de compromiso de paladar duro en la imagen en región central. (B) Compromiso en región anterolateral de paladar duro y encías en imágenes.

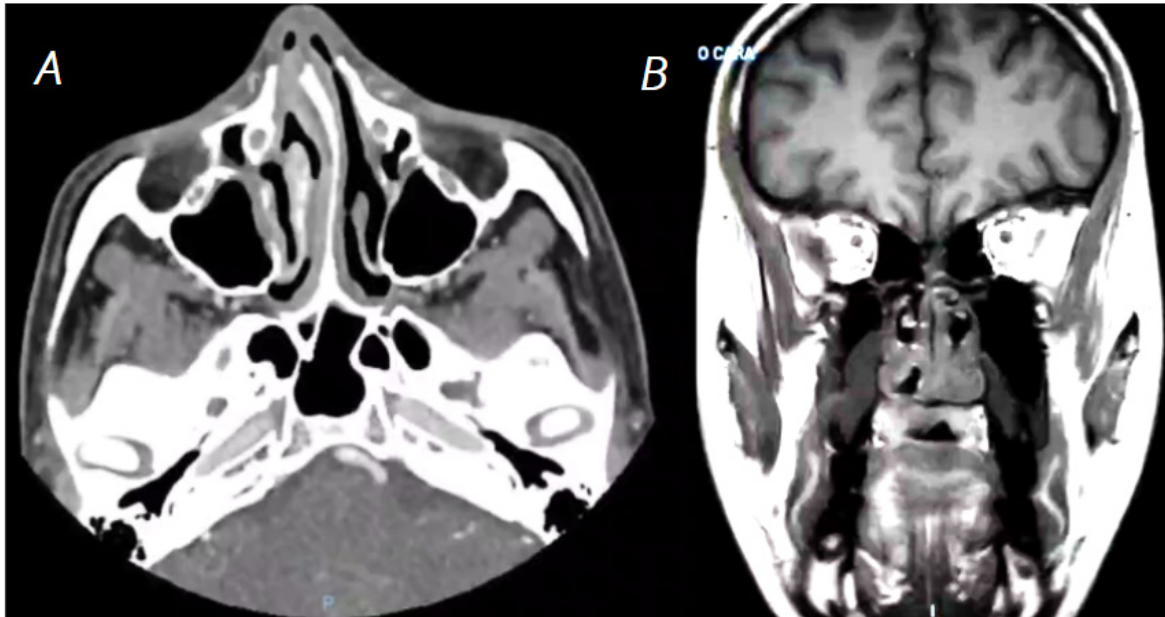


La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear reportan masa de gran tamaño con compromiso destructivo de línea media, tejido subcutáneo, encías y paladar duro (Figura 2), obligando a descartar otros diferen-

ciales como las vasculitis de mediano/pequeño vaso. Se complementó con perfil autoinmune el cual fue negativo (ELISA para antimieloperoxidasa y antiproteinasas 3).

Figura 2.

(A) Tomografía computarizada de cráneo reporta enfermedad destructiva nasal, con sospecha diagnóstica de micosis vs TBC vs *Klebsiella spp.* (B) Resonancia magnética de cara muestra lesión destructiva en placa de paladar duro y tabique nasal, extendiéndose a los tejidos blandos de alas nasales y labio superior que sugieren lesión neoplásica tipo linfoma extranodal.



Se indica toma de biopsia de dicha lesión para estudios histopatológicos, incluyendo microbiología para determinar infección por *Mycobacterium tuberculosis* mediante bacil-

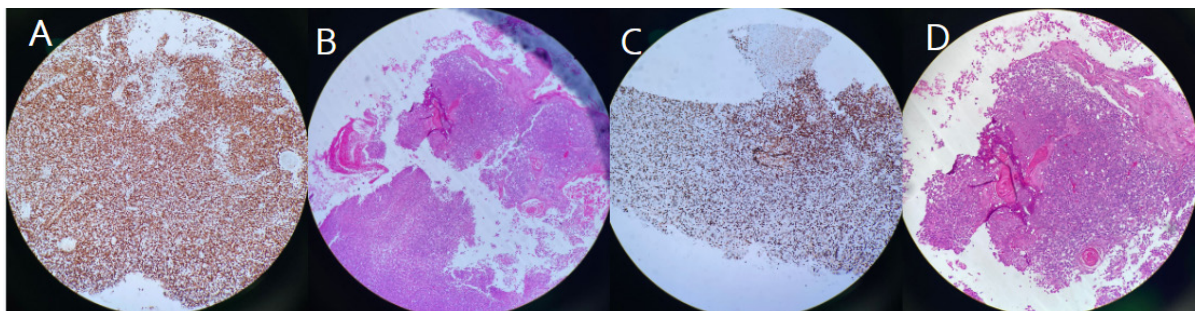
oscopias, RT-PCR para *M. tuberculosis* (Anyplex™ II MTB/MDR) y cultivo en medio líquido (BD BACTEC™ MGIT 960™) en citología todos negativos; cultivo para micosis profundas negativo. El reporte de histopatología informa proliferación linfoide atípica y material necrótico. Los marcadores de inmunohistoquímica son positivos para CD20, CD3, CD4 e índice de proliferación celular medido con Ki67 que alcanza el 80 % confirmando linfoma extranodal linaje T/

NK tipo nasal (Figura 3).

Se realizaron estudios de extensión con tomografía de tórax y abdomen que descartan compromiso extranasal. Se obtiene serología y carga viral para virus del Epstein-Barr (VEB) positiva considerando alta probabilidad de infección. Se refiere el paciente a otra institución para valoración y manejo integral por hematooncología.

Figura 3.

(A) Marcador CD3 positivo; (B) núcleos hipercromáticos con escaso citoplasma, que rodea vasos sanguíneos con abundante material necrótico; (C) marcador Ki 67 alto; (D) aspecto histopatológico del tumor con evidencia de multicelularidad. Fuente propia, patología del paciente.



Discusión

Para este reporte de caso encontramos esta forma inusual de presentación y abordaje del síndrome destructivo de línea media, así como el diagnóstico diferencial de otras patologías, contando con una demora diagnóstica que afecta el pronóstico al avanzar la enfermedad. El abordaje siempre se debe realizar con el fin de descartar compromisos infecciosos.⁴

Previamente era conocido como linfoma NK/T extranodal de tipo nasal, sin embargo, de acuerdo con la quinta edición de la clasificación de la OMS de tumores hematolinfoides (OMS-HAEM5) se denomina actualmente como linfoma NK/T extranodal y hace parte del grupo de linfomas de células NK/T positivos para VEB, junto con el linfoma NK/T nodal positivo para VEB.⁵ El ENKTL (*Extranodal NK/T Lymphoma*) genera obstrucción nasal en aproximadamente el 69 % de pacientes, rinitis en el 52 % y hasta un 39 % de pacientes tienen compromiso en la cavidad oral. Aunque este tipo de linfoma solo representa el 1 % de linfomas malignos, el 74 % son de origen nasal y de senos paranasales y se caracteriza por la destrucción local y la refractariedad en su tratamiento, ya que se comporta similar a una enfermedad clásica de otorrinolaringología, lo que demora su diagnóstico.⁶

Tiene una incidencia mayor en hombres entre los 40-80 años con una proporción 3:1 respecto a las mujeres; aunque nuestro paciente es de un grupo etario menor sigue perteneciendo al grupo poblacional mayormente afectado.^{7,8}

El ENKTL fue descrito en 1897 por McBride quien documentó el primer caso de “linfoma centrofacial”; después recibió el nombre de granulomatosis de Wegener, enfermedad infecciosa por leishmaniasis, reticulocitosis polimórfica y linfoma angiocéntrico de células T por su característica angiocentricidad y angioinvasión.^{2,6} No fue sino hasta 1990 que se mostró por primera vez la presencia de ADN de VEB y el antígeno nuclear del VEB (EBNA1) en las células de linfoma en cinco pacientes diagnosticados con la enfermedad. De esta manera se encontró la fuerte asociación de la presencia de este virus en este tipo de linfoma en más del 98 % de los pacientes, haciendo su asociación tan fuerte, que ante la ausencia de dicha infección se debería generar dudas con el diagnóstico.^{3,9} Hasta el momento no hay un mecanismo establecido por el cual estos se relacionan, pero la carga viral del VEB es inversamente proporcional al pronóstico y también sirve para el seguimiento una vez se inicie el tratamiento.^{3,10}

Su sintomatología es inespecífica y consiste

básicamente en la presencia de edema, necrosis y destrucción de estructuras adyacentes: cartílago, hueso y tejidos blandos, lo que provoca colapso de la pared lateral, hasta generar fístula oronasal como lo pudimos evidenciar en nuestro paciente con tan solo tres meses de evolución clínica aproximadamente. Aquí es importante tener en cuenta que la necrosis del tejido es progresiva, hace que el tejido sano sea menor y hace aún más difícil el diagnóstico histopatológico por muestra insuficiente y también aumenta el riesgo de infecciones oportunistas por hongos. Esto empeora significativamente el diagnóstico ya que contraindica la quimioterapia, de aquí la importancia de la sospecha temprana y la orientación del diagnóstico. Los sitios principalmente afectados son piel, laringe, testículo, tracto gastrointestinal y riñones; sin embargo, en nuestro paciente al estar en una etapa inicial de la enfermedad el compromiso era limitado a la cavidad oronasal. Se ha descrito que si la localización es usual puede avanzar como una enfermedad indolente, limitada, sin embargo, cuando se presenta de forma diseminada los pacientes pueden cursar con hemofagocitosis y coagulación intravascular diseminada. Llama la atención que los pacientes antes de llegar al diagnóstico reciben múltiples esquemas antibióticos, lo que hace que el diagnóstico se pueda tardar hasta un año.^{11,12}

La presencia de síntomas B como temperatura mayor de 38 °C sin foco, sudoración de predominio nocturno y la pérdida de peso de más del 10 % de la superficie corporal total en diez meses debe encender las alarmas, en este caso nuestro paciente presentaba todos los síntomas desde el ingreso.¹⁰

El diagnóstico definitivo de los linfomas nasales se limitan a la histopatología y la hibridación *in situ* para el VEB, ya que se ha documentado la existencia de proteínas oncogénicas en este virus. Se ha encontrado una fuerte relación con la glicoproteína P que es un producto del gen de

resistencia a múltiples fármacos (MDR1) que se expresa en las células tumorales de este linfoma, lo que genera un obstáculo en el tratamiento. Por esta razón se hace énfasis en la importancia de la toma de biopsia de manera temprana, ya que la necrosis de tejido progresa y esto hace que se dificulte más la toma de muestras útiles para el diagnóstico histopatológico.⁶ Adicionalmente, estos tumores están compuestos por células polimorfas inflamatorias mezcladas con linfocitos atípicos con núcleos hipercromáticos agrandados y contorneados y expresan con mayor frecuencia CD3, CD2, CD56, CD57¹⁰ de los cuales encontramos el primer positivo en nuestro paciente. En casi todos los pacientes se han documentado marcadores NK o en menor frecuencia células T y 10 o más moléculas citotóxicas como la granzima B (granB), el antígeno intracelular restringido de células T (TIA1), perforina, y en todos los casos se documentó presencia de VEB clonal en las células tumorales.⁹ Generalmente este tipo de tumores desarrolla una granulación necrótica progresiva; histopatológicamente se compone de un infiltrado linforreticular angiocéntrico y polimorfo. El VEB afecta el desarrollo del ENKTL-NT a través de proteínas como la de membrana latente LMP 1, por lo cual este es un objetivo para desarrollo de equivalentes terapéuticos; esta proteína a su vez categoriza este linfoma en latencia tipo II.

Los ENKTL-NT son tumores radiosensibles RTP y quimiosensibles (QTO) por lo que se puede lograr un control local de la enfermedad. El protocolo más utilizado es el CHOP, el cual usa combinaciones de segunda y tercera generación de RTP y QTP. También se ha descrito el uso de trasplante de médula ósea asociado a QTP ablativa, lo que ha mostrado mejor control tras fracasos con el manejo convencional, sin embargo, este tipo de tumores tienen una buena tasa de supervivencia a cinco años si el manejo se inicia en etapas tempranas de la enfermedad.^{8,10}

Conclusiones

El linfoma extranodal T/NK (ENKTL-NT) tipo nasa es una forma poco usual y agresiva del linfoma Nno Hodgkin, siendo un reto diagnóstico dado su amplio diagnóstico diferencial.

Es imperativo tener un abordaje diagnóstico claro, su confirmación histopatológica e inmunohistoquímica y la confirmación de asociación con el VEB, por lo que, ante un paciente con signos o síntomas similares a este, se debe priorizar la toma de biopsia y estudio histopatológico para llegar al diagnóstico y la toma de muestra para infección por EBV, ya que la ausencia de este nos debe hacer pensar en otro diagnóstico.

El pronto diagnóstico en etapas tempranas podría impactar en el control local de la enfermedad y su sobrevida a cinco años.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario de la Samaritana, su comité de investigación, y al grupo de investigación RICAUTA.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron con la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Alejandra Rojas colaboró con concepción del estudio, la adquisición y análisis de la información del caso.

Biografía de autores

Alejandra Rojas Ríos. Médica Servicio Social Obligatorio.

Nicole Méndez. Médica residente de Medicina Interna.

Juan Carlos Trujillo-Cárdenas. Médico Internista.

Erika Brigitte Martínez. Médica internista.

José Arias Correal. Médico residente de Medicina interna.

Referencias

1. Furuya G, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Yamashita A, Ihara S, Hirata Y, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2018 Jul;214(7):1051-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.022>
2. Miyake MM, Oliveira MV, Miyake MM, Garcia JO, Granato L. Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2014 Jul-Aug;80(4):325-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.013>
3. Tse E, Zhao WL, Xiong J, Kwong YL. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Jun 3;15(1):74. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01293-5>
4. Arenas CM, Sánchez TL, Ballén SJ, Rodríguez G. Síndrome verrucoso tropical. *Piel (Barc)* [Internet]. 2016 Nov;7:1229. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2016.02.011>
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, de Jong D, de Leval L, et al. The 5th edition of the World Health Orga-

- nization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia [Internet]. 2022 Jul;36(7):1720-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
6. Yussef Y, Bougmiza I, Bouabid Z, Achour B, Regaieg H, et al. Nasopharyngeal/nasal type NK/T lymphoma: analysis of 23 cases and current review of the literature. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg [Internet]. 2012;22(5):275-82. Disponible en: <https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2012.053>
 7. Vijnovich A. Linfomas NK. Anatomía patológica. Hematología (BAires) [Internet]. 2008;12:46-7. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol12.n2.46-47.pdf>.
 8. Fernández M, Peixoto S, Da Silva N, Libório-Kimura T, De Lima L, De Oliveira J. Linfoma extranodal tipo nasal de células T/Natural Killer acometiendo mucosa oral de paciente con historial de leishmaniose. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac [Internet]. 2015;56:251-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2015.07.004>
 9. Haverkos B, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): an update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases. Curr Hematol Malig Rep [Internet]. 2016;11(1):15-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11899-016-0355-9>
 10. Lee J, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol [Internet]. 2006;24(4):612-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1384>
 11. Miyake MM, Oliveira MV, Miyake MM, Garcia JO, Granato L. Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2014 Jul-Aug;80(4):325-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.013>
 12. Lamaison DB, Trindade MN, Lopes FV, Victorino JA, Pasa M, Bauer BM. Linfoma de células NK/T subtipo nasal – relato de caso. Rev Assoc Med Rio Gd Sul [Internet]. 2021;65(2):102-5. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1369006/rc-2613.pdf>