



LINFOMA T-NK EXTRANODAL EN HIPOFARINGE: UN TIPO DE LINFOMA POCO FRECUENTE EN NUESTRO MEDIO

M^a Sandra Hermana Ramirez *, Francisco Mazorra Macho *, Marta M. Mayorga Fernández *, M^a Carmen Gonzalez Vela *, Fernando Val Bernal *

* Dto. Anatomía Patológica Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Santander (España) ESPAÑA

Resumen

INTRODUCCION

Presentamos un caso de linfoma T-NK extranodal, diagnosticado en hipofaringe, al que se le realizó estudio necrópsico.

CASO

Varón de 81 años, hipertenso y con antecedentes de tuberculosis en su juventud y un epiteloma basocelular cutáneo hace dos años. Muestra una lesión en hipofaringe, de crecimiento rápido, que se biopsia y se diagnostica de linfoma T-NK. Tras el diagnóstico recibió un ciclo de quimioterapia. Durante este tiempo se le realizó una biopsia de piel cuyo diagnóstico fue de linfoma T-NK con alto índice proliferativo. Falleciendo tres meses después clínicamente por shock séptico. Se le realizó la autopsia que mostró extensión del linfoma. La causa de la muerte fue una neumonía bilateral.

DISCUSIÓN:

El Linfoma No Hodgkin de fenotipo T tipo linfoma extranodal NK, es un tipo de linfoma epidemiológicamente poco frecuente en nuestro medio. Su mayor índice de prevalencia corresponde a Asia, México y América Central y del Sur. La asociación etiológica de este tipo de linfomas con el virus de Epstein-Barr es muy fuerte en pacientes asiáticos, pero es menos clara en pacientes de raza blanca. En nuestro caso demostramos mediante PCR positividad para el virus de Epstein-Barr así como reordenamiento clonal positivo para linfoma T. Cuando este tipo de linfoma se localiza fuera de la cavidad nasal es mucho más agresivo, con menor supervivencia y respuesta a la quimioterapia (en nuestro caso apenas dos meses y solamente alcanzó a recibir un ciclo quimioterápico). Inmunohistoquímicamente demostró un alto índice proliferativo mediante Ki 67; siendo granzima, CD 56 y EBV +, como cumplen la mayoría de estas neoplasias.

Introducción

Los linfomas de fenotipo T periféricos, post-tímicos, son raros, sobre todo en Europa y América del Norte. Son más frecuentes en Asia, y en otras regiones endémicas como el Caribe y México en América Central y África negra intertropical, siendo las razas negra y asiática las más afectadas.

En un estudio realizado con 1403 linfomas entre 1988 y 1990 en Europa, Estados Unidos, Asia y Sudáfrica, los linfomas T y T-NK suponen únicamente el 12% de todos los linfomas no-Hodgkin. **(1)**.

En general, epidemiológicamente, las áreas de mayor prevalencia coinciden con regiones donde el virus HTLV-1 es endémico. Concretamente el subtipo T-NK "nasal" tiene una alta prevalencia en Hong Kong, donde llega a suponer hasta el 8% de los casos de linfomas, mientras que en Europa y Estados Unidos es de menos del 1%. La denominación "nasal" hace referencia a que éste es el territorio de origen más común pero existen otras regiones extranodales con tumores idénticos por lo que es un "apellido" que debe ser desechado, pese a que la Clasificación de la OMS lo utiliza como sinónimo. **(3)**.

Se designa T-NK porque en la inmensa mayoría de los casos descritos, las células neoplásicas son de fenotipo T (CD3?+ citoplásmico) con positividad para CD2, CD56 y además expresan marcadores de gránulos citotóxicos como granzima B, perforina y TIA-1, similares al perfil fenotípico expresado por los linfocitos normales de los que se cree que se originan: células asesinas naturales activadas ("Natural-Killer") ó con menos probabilidad, de linfocitos T citotóxicos.

Otra característica típica de este linfoma es que la mayoría de los casos, incluidos los extranasales están asociados al virus de Epstein-Barr (EBV), independientemente de la raza y la región geográfica, aunque es más constante en los pacientes asiáticos que en la raza blanca donde su asociación es menos clara.

Casos con CD3?+ citoplásmico, con marcadores de gránulos citotóxicos y EBV, positivos y ausencia de expresión de CD56 son similares clínicamente a los que expresan este último marcador y deben ser diagnosticados igual. Sin embargo, si no expresan gránulos citotóxicos ó positividad para EBV, aún expresando CD3?+, deben diagnosticarse de linfomas T periféricos no específicos, aunque asienten en cavidad nasal.

Marcadores no específicos como CD43, CD45RO, Interleukina -2, CD95 (receptor de Fas) y Fas-ligando también pueden ser expresados por estas células. Algunos casos pueden ser positivos para CD30 pero no para ALK. Otros marcadores asociados a los linfocitos T como CD4, CD8, CD5 y CD57 son negativos.

Muchos casos clásicamente diagnosticados en el pasado como "reticulosis polimorfa" ó "granuloma letal de la línea media" de la cavidad nasal, corresponden a este tipo de linfoma.

Su pronóstico es variable. En general son muy agresivos y los que asientan en tracto aerodigestivo alto pueden leucemizarse ya que la infiltración de la médula ósea es muy frecuente y el diagnóstico puede solaparse con leucemia "pura" de células NK . Los casos extranasales tienen muy corta supervivencia y escasa respuesta al tratamiento.

Desde el lugar de origen pueden extenderse a órganos vecinos y la diseminación a distancia puede ser multiorgánica y rápida a piel, tracto gastrointestinal, testículos y ganglios linfáticos cervicales, aunque la afectación ganglionar es rara. (2,3).

El tumor en nuestro caso, de un varón de raza blanca, estaba localizado en hipofaringe, tuvo una evolución muy rápida con extensión a la laringe y diseminación cutánea y a la médula ósea y falleció tres meses después del diagnóstico por una neumonía bilateral, realizándose estudio necrópsico.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 81 años de edad hipertenso, con antecedentes de tuberculosis en su juventud y un epiteloma basocelular cutáneo hace dos años que se extirpó sin incidencias.

Acudió al hospital por lesión en hipofaringe de crecimiento rápido. Se biopsió y diagnosticó de Linfoma no Hodgkin de fenotipo T de tipo NK extranodal.

Con este diagnóstico se instauró un ciclo de quimioterapia a base de L-asparaginasa, vincristina y prednisona. En el transcurso del tratamiento quimioterápico, aparecieron varias lesiones en la piel biopsiándose una de ellas con el diagnóstico anatomopatológico de Linfoma no Hodgkin de fenotipo T con alto índice proliferativo.

Dos meses después del diagnóstico, ingresó por cuadro neumónico en lóbulo inferior izquierdo pulmonar deteriorándose progresivamente y falleciendo tres días después de su ingreso.

Se realiza estudio necrópsico.

Material y Métodos

Para estudio necrópsico, recibimos en el Departamento de Anatomía Patológica el cadáver de un varón de 56 Kg. de peso y 167 cms. de longitud. Se realizó estudio autópsico según el protocolo habitual.

Se obtuvieron muestras de todos los órganos que se fijaron en formol tamponado neutro al 10% y se incluyeron en parafina, procesándose para estudio histológico convencional con tinciones de Hematoxilina-Eosina (HE), Pas y Gordon-S. También se realizaron técnicas de inmunohistoquímica en bloques de parafina del tejido tumoral (Tabla 1) y de patología molecular (reordenamiento IgH para línea B y TCR para línea T, así como identificación genómica de virus de la familia del Herpes que incluyó al virus de Epstein-Barr).

Se revisaron las biopsias previas de hipofaringe y piel que se compararon con el tejido tumoral autópsico.

Tabla 1: Panel de Inmunohistoquímica.

| | CLON | CASA COMERCIAL | DILUCION | RECUPERACION ANTIGENICA |
|--------------|------------|-------------------|-------------|-------------------------|
| CD 45 | PD7126 | DAKO | 1/100 | Olla- Buffer Citrato |
| CD 45 RO | VCLH-1 | DAKO | 1/300 | Olla- Buffer Citrato |
| CD 3 epsilon | POLICLONAL | DAKO | 1/250 | Olla- Buffer Citrato |
| CD 4 | 1F6 | NOVOCASTRA | 1/10 (24 H) | Olla- Buffer EDTA |
| CD 5 | 4C7 | NOVOCASTRA | 1/100 | Olla- Buffer Citrato |
| CD 8 | 4B11 | NOVOCASTRA | 1/10 (24 H) | Olla- Buffer EDTA |
| CD 20 | L26 | DAKO | 1/400 | Olla- Buffer Citrato |
| CD 30 | BER-H2 | DAKO | 1/20 | Olla- Buffer Citrato |
| CD 56 | MOC-1 | DAKO | 1/50 | Sin recuperación |
| CD 57 (LEU7) | D57 | BECTION-DICKINSON | 1/50 | Olla- Buffer Citrato |
| GRANZIMA B | GrB 7 | DAKO | 1/25 (24 H) | Olla- Buffer EDTA |

Resultados

Existía tumor en el lugar de la biopsia previa, la hipofaringe, incluido el seno piriforme y se extendía a pared laríngea. Mostraba extensión a piel y médula ósea. No se observó afectación ganglionar.

Desde el punto de vista microscópico, con tinciones rutinarias (HE), el linfoma era morfológicamente similar al de las biopsias previas, con una población celular linfoide polimorfa, con infiltración difusa por células predominantemente de mediano tamaño y grandes, de núcleos vesiculosos hipercromáticos de contorno irregular con nucleolos visibles pero pequeños y citoplasma ligeramente pálido, junto a otros linfocitos pequeños de cromatina granular, en menor número, y con eosinófilos dispersos y algunas células plasmáticas (Foto 1). El tumor ulceraba ampliamente la mucosa hipofaríngea (Foto 2) con fenómenos "angiocéntricos" (Foto 3), angiodestructivos y necrosis con cuerpos apoptóticos y microtrombos de fibrina en algunas luces vasculares y con presencia de células neoplásicas intravasculares probablemente por leucemización (Foto 4).

El índice mitótico y el proliferativo eran altos y más del 80% de las células tumorales expresaban Ki67 (MIB1) (Foto 5).

Se observó infiltración linfomatosa en el lugar de la biopsia previa, hipofaringe, y extensión tumoral a la laringe, piel y médula ósea (Fotos 6, 7 y 8).

No se observó infiltración ganglionar, aunque los ganglios linfáticos mostraban eritrofagocitosis como la descrita en lesiones de síndrome hemofagocítico asociado a virus (Foto 9).

Inmunohistoquímicamente (Foto 10, 11, 12 y 13) su fenotipo fue similar al descrito en los linfomas T/NK convencionales (Tabla 2) y los estudios de patología molecular demostraron expresión de EBV, por amplificación genómica y también reordenamiento clonal para TCR.

Tabla 2: Resultados del estudio.

| | |
|------------|---|
| CD45 | + |
| CD45RO | - |
| CD3 (e) | + |
| CD4 | - |
| CD5 | - |
| CD8 | - |
| CD20 | - |
| CD30 | + |
| CD56 | + |
| CD57 | - |
| GRANZIMA B | + |

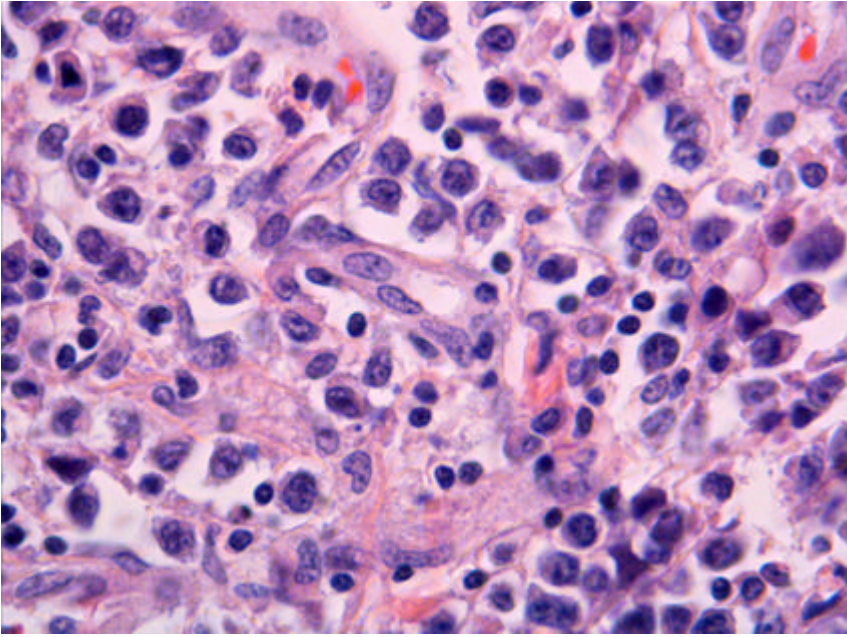


Foto 1 - Infiltración difusa por población celular linfoide polimorfa (He)

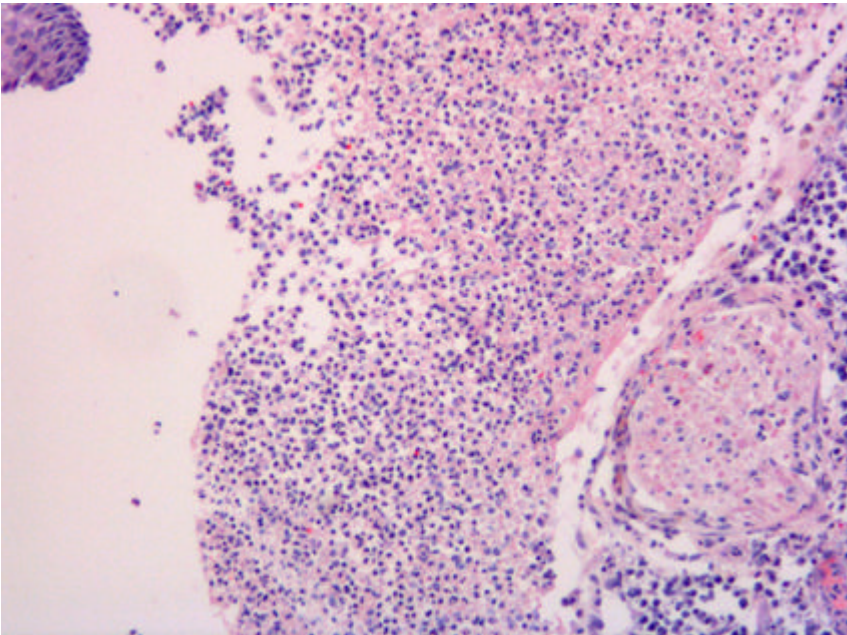


Foto 2 - Ulceración tumoral de la mucosa hipofaríngea

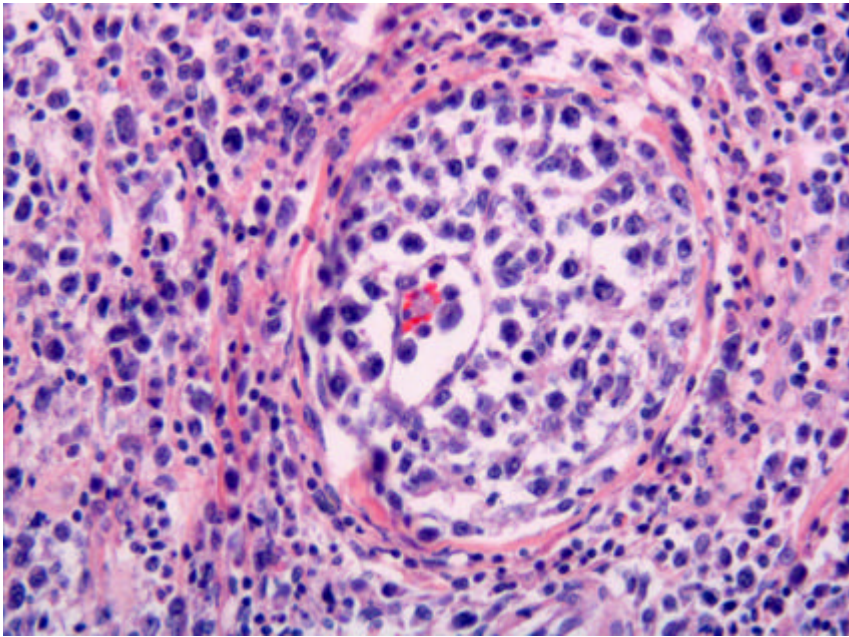


Foto 3 - Fenómenos angiocéntricos tumorales

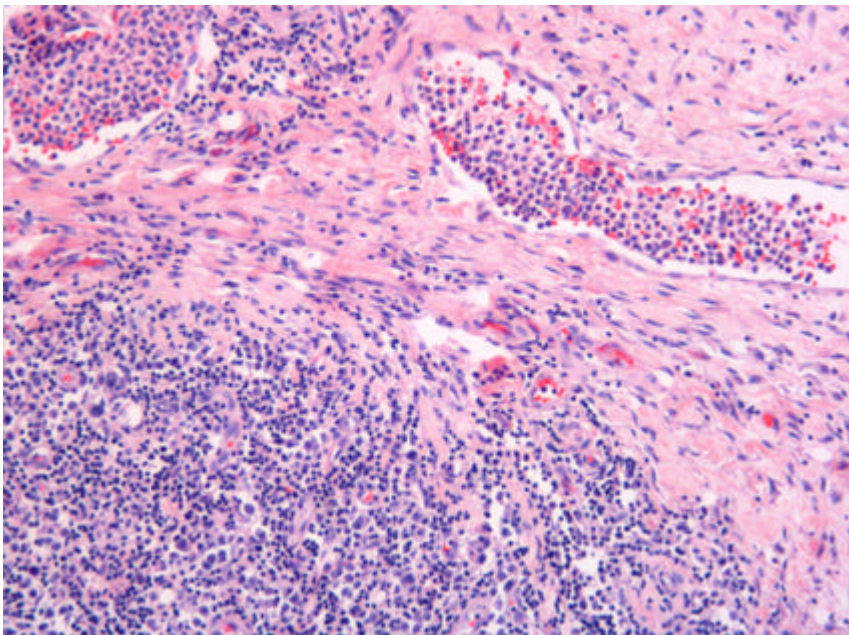


Foto 4 - Fenómenos angiodestructivos con microtrombos de fibrina y células neoplásicas intravasculares por leucemización

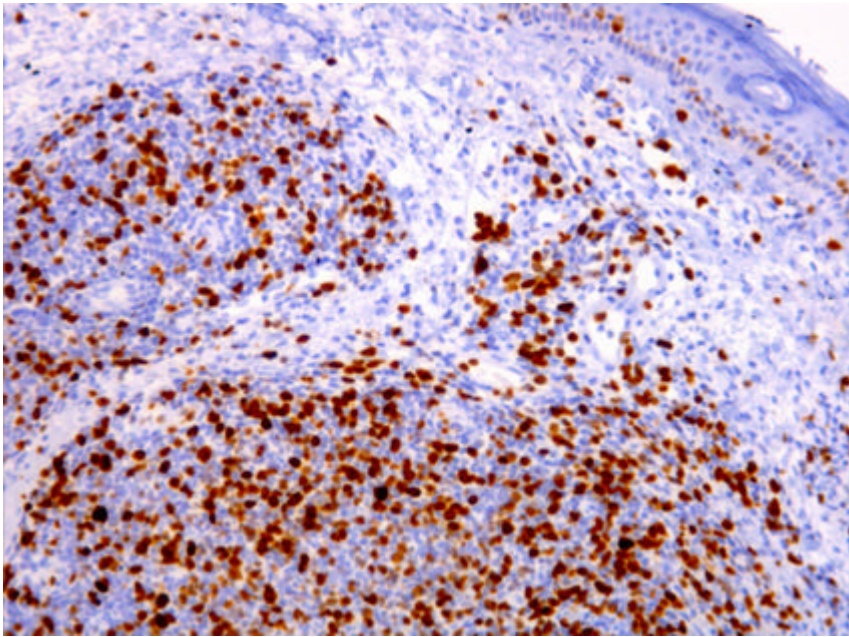


Foto 5 - Ki 67 positivo en más del 80% de las células tumorales

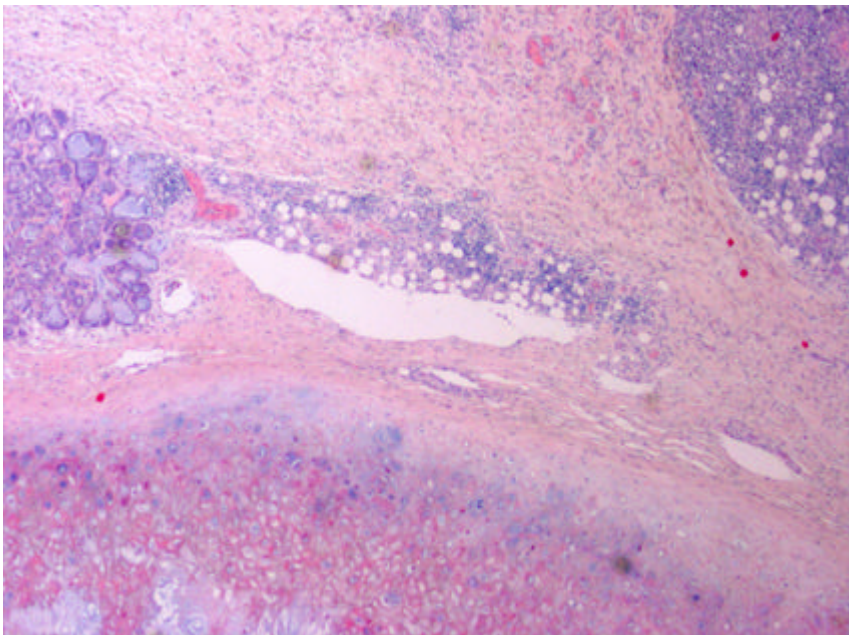


Foto 6 - Infiltración linfomatosa en el lugar de la biopsia prebia con extensión tumoral a laringe

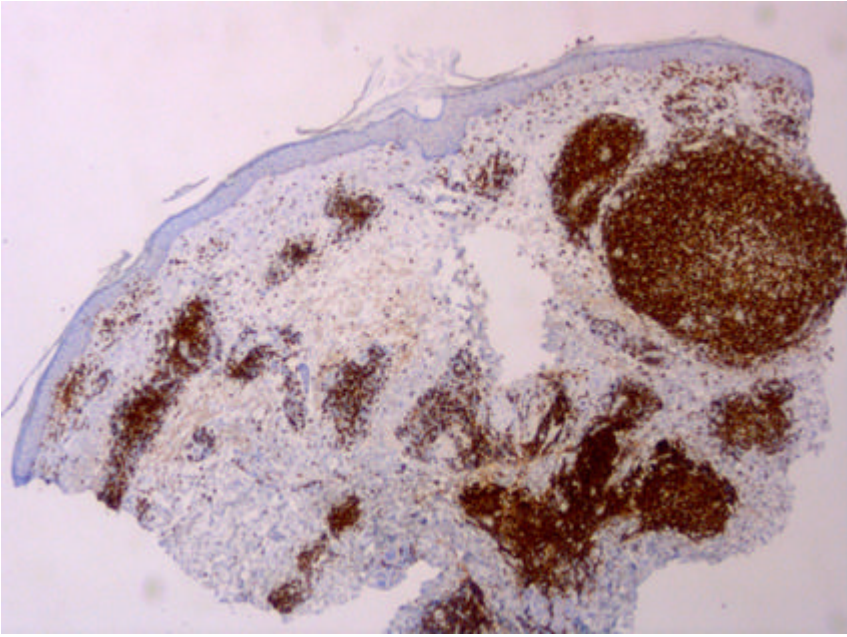


Foto 7 - Extensión tumoral linfomatosa a la piel

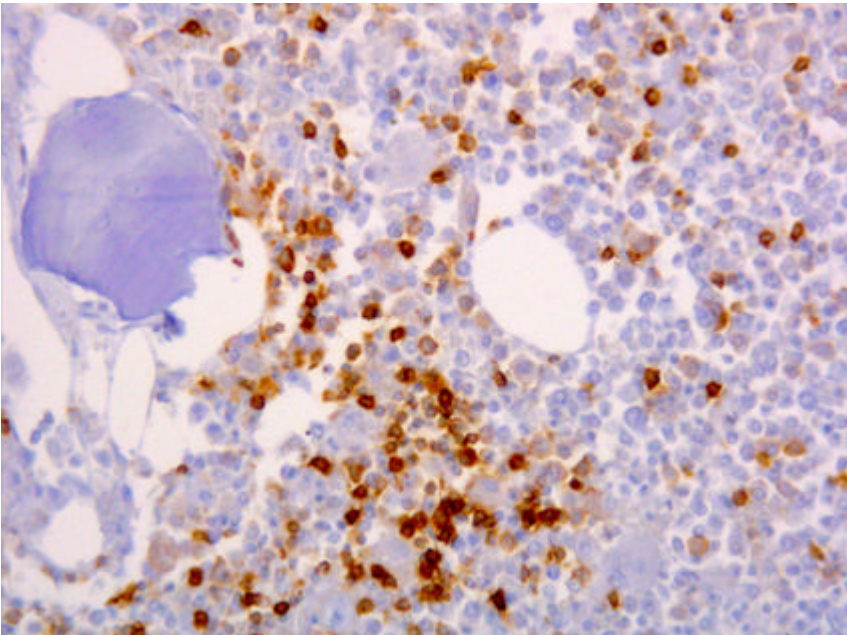


Foto 8 - Extensión tumoral a la médula ósea

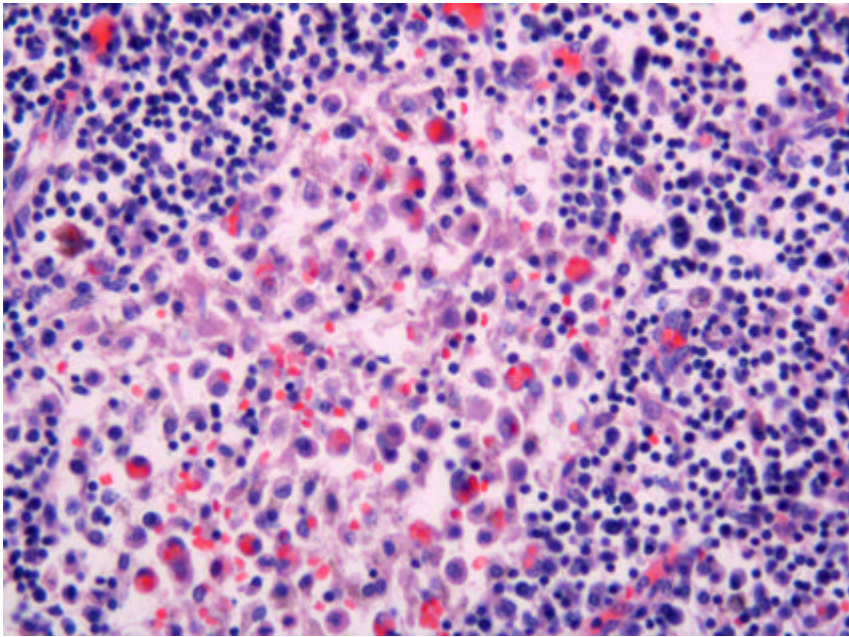


Foto 9 - Ganglio linfático con eritrofagocitosis

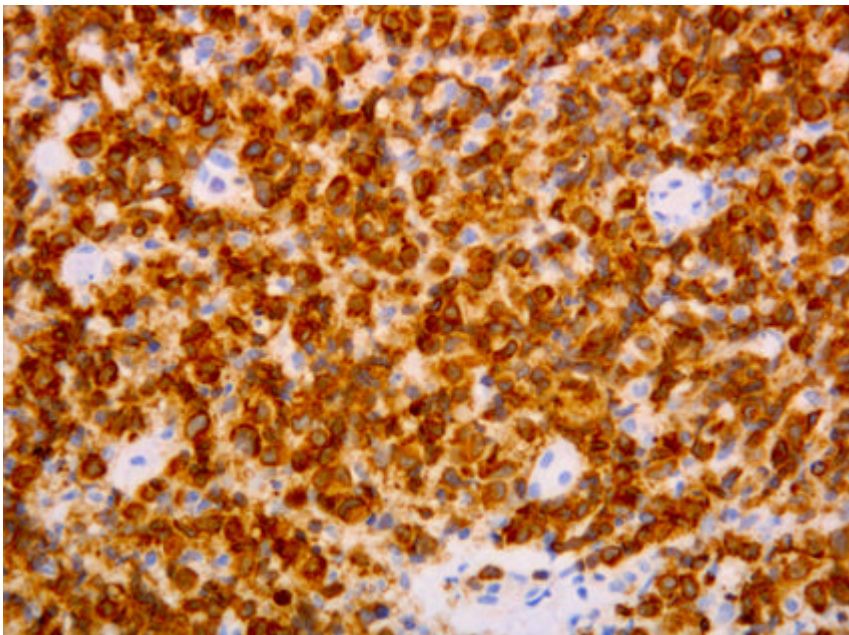


Foto 10 - CD 3 epsilon

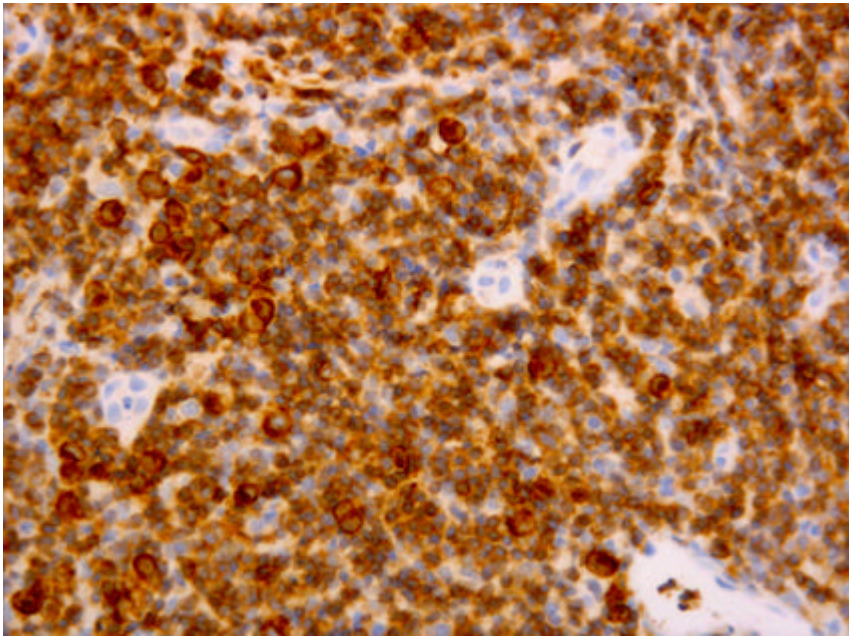
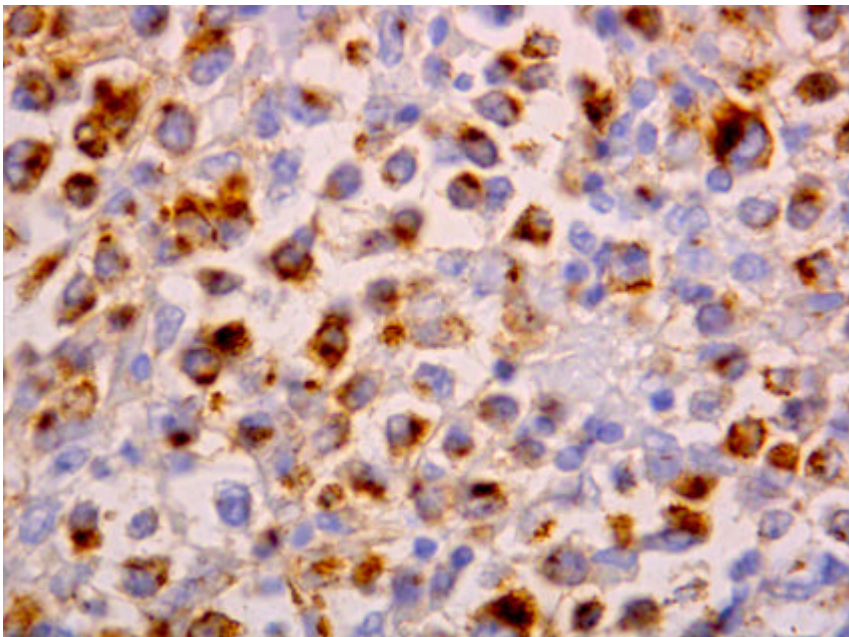


Foto 11 - CD 56



Granzima B

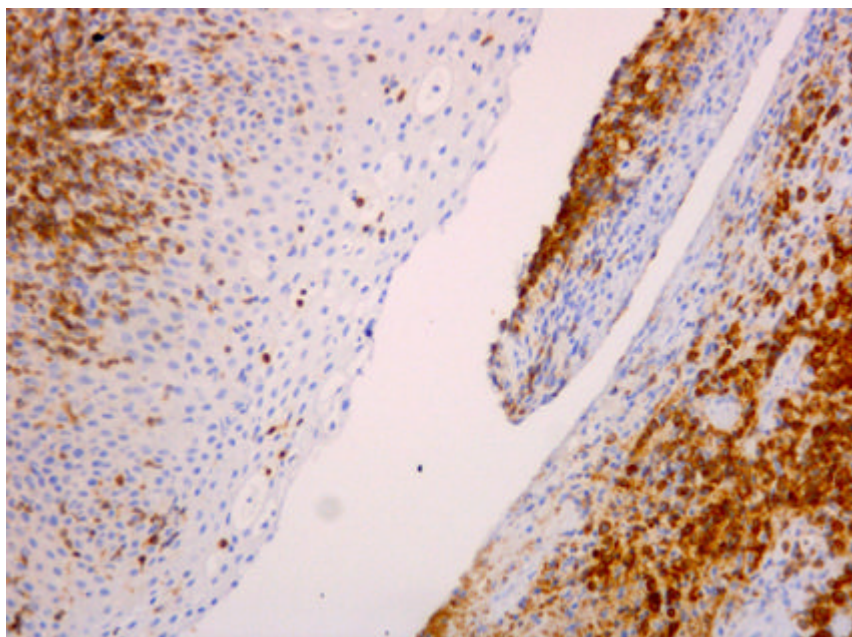
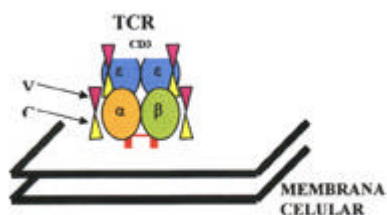


Foto 13 - CD 30



ESQUEMA 1 - Estructura del receptor de células T (TCR) y de CD3

Discusión

Clinica e inmunohistoquímicamente, así como con los datos de patología molecular, nuestro caso muestra el perfil de un linfoma T/NK extranodal, como los descritos en la literatura. Además la existencia de síndrome hemofagocítico refuerza el diagnóstico, ya que se ha descrito en linfomas T/NK, entre otros, asociándose a la secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por las células NK activadas. (4).

Morfológicamente existen casos con predominio de células pequeñas pero el espectro es amplio y existen casos con células intermedias, grandes e incluso caracteres anaplásicos. No obstante la mayoría se describen como nuestro caso: Una mezcla de células pequeñas y grandes, aquí con predominio de las de mayor tamaño. (3).

Poco frecuente en nuestro medio, debe separarse de otros linfomas de fenotipo T por sus distintos rasgos epidemiológicos, de evolución clínica, histopatológicos y de fenotipo peculiar. (3).

Es importante comprender la estructura molecular del complejo CD3 para explicar por qué probablemente existan linfomas como el que describimos, encuadrados en otras categorías de linfomas T y concretamente diagnosticados de linfomas T periféricos que evolucionan mal, cuando en realidad son linfomas T/NK. Esto explicaría en parte la extraordinaria baja incidencia de este tipo de tumor en lugares como en nuestro medio donde sin embargo, la prevalencia de otro marcador, concretamente el virus de Epstein-Barr, muy probablemente con implicaciones etiológicas y/o epidemiológicas, es alta.

Del receptor de células T (TCR) forma parte o interacciona con él un complejo de la familia de moléculas de adhesión

celular asociado a la línea fenotípica de los linfocitos T denominado CD3.

Cuando CD3, situado en la superficie de la membrana celular, es normal y por tanto completamente funcional, está constituido por dímeros de cadenas α ó β , y además en ambos casos por la cadena ϵ (e). Esto define las dos mayores clases de linfocitos T.

Además, cada dímero está unido externamente a un dominio constante (C) y otro variable (V) que son comunes para ambas poblaciones.

CD3 empieza a expresarse en la maduración desde los timocitos (linfocitos intratímicos) subcapsulares, se incrementa en los corticales y en los de la médula del timo y lo expresan también los linfocitos T periféricos, por lo que, con excepción de los precursores de linfocitos T (protimocitos ó linfoblastos), que no lo expresan, es un receptor muy ubicuo de esta línea fenotípica y por ello es de la mayor importancia para identificar estas células y sus contrapartidas neoplásicas en patología con anticuerpos anti-CD3.

Los linfocitos T α -d están implicados en un tipo de respuesta inmune primitiva y su reconocimiento antigénico está muy restringido, limitándose a la inmunidad en mucosas, respuestas a infecciones por mycobacterias y en general están en primera línea de defensa contra péptidos bacterianos como las proteínas del shock por calor y no poseen receptores CD4 ni CD8 (éste último con la excepción de un pequeño número de ellos), así como tampoco generalmente CD5. Suponen menos del 5% de los linfocitos T y se localizan en pulpa roja esplénica y epitelios como el intestinal (linfomas T- α d, muy raros, asientan en estos órganos sobre todo).

(5).

Los linfocitos T α - β , comprenden dos poblaciones: los que expresan además de CD3, también CD4 y no CD8, denominándose linfocitos T "helper", secretores de citoquinas, que a su vez se dividen en dos subfamilias (la subfamilia T helper1 ó Th1 segrega interleukina-2 e interferón gamma únicamente y coopera con otros linfocitos T y macrófagos, mientras que la subfamilia Th2 segrega interleukinas-4, 5 ó 6, pero no las de los linfocitos Th1 y además coopera con los linfocitos B en su producción de anticuerpos) y los que expresan también CD3 y además CD8 y no CD4 ó linfocitos T "supresores", implicados en procesos inmunes citotóxicos. Los primeros, CD4+, "helper", son más numerosos que los CD8+, "supresores", cosa que coincide también con la frecuencia de su contrapartida tumoral. (6).

Los linfocitos NK ("natural killer" ó asesinos naturales), no tienen el receptor de células T, TCR, completo y expresan solo la cadena ϵ (e) de CD3 en su citoplasma. Tienen funciones parecidas a los linfocitos T citotóxicos como lo demuestra su coincidencia en expresar anticuerpos anti-gránulos citotóxicos como granzima B, TIA y perforina y de hecho, a veces las células NK expresan CD8.

En inmunohistoquímica, solo el anticuerpo CD3 expresa todas las cadenas cuando es policlonal y solo si se usa así puede detectar este tipo de linfomas ya que incorpora también la cadena ϵ (e). Es decir, anticuerpos monoclonales CD3 que no incorporen esta cadena serán negativos.

Es más, estas circunstancias, dependientes de la estructura compleja del receptor de células T y del CD3, explicaría los resultados discordantes de patología molecular, mucho menos homogéneos que en los linfomas B, a la hora de detectar monoclonalidad o no en tipos de linfomas T, por lo demás similares clínica y biológicamente. (2).

Conclusiones

La inmunohistoquímica y su diversidad de anticuerpos sigue siendo esencial para el diagnóstico previo al tratamiento de los diversos tipos de linfomas.

Bibliografía

1. - Chan WC, Armitage JO y cols. The non- Hodgkin's Lymphoma Classification Project A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non- Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89 : 3909-3918.
2. - Kanavaros P y Gaulard P. Lymphomes T et "natural killer". Aspects histopathologiques, immunologiques et moléculaires. Ann. Pathol 1998; 18: 299-314
3. - Chan, JKC, Jaffe, ES. y Ralfkier, E. Extranodal NK/T- cell lymphoma, nasal type. En " Pathology and Genetics. Tumors of

Haematopoietic and Lymphoid Tissues". World Health Organization Classification of Tumors. 2001, págs.: 204-207. IARC Press. 2001.

4. -Lay JD y cols. Upregulation of tumor necrosis factor - alfa gene by Epstein- Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. J Clin Invest 1997; 100: 1969-1979

5- Delves PJ y Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med 2000; 343: 37 -49

6- Delves PJ y Roitt IM. The immune system. Second of two parts. N Engl J Med 2000; 343: 108-117

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28