

REPORTE DE CASO

LINFOMA DE CÉLULAS T/NK EXTRANASAL PRIMARIO EN ÍLEON

Rita López-Cabanillas ^{1,2,a}, Cristian Espinoza-Escudero ^{1,3,a},
Ademir Janampa-Apaza ^{1,a}, Rolig Aliaga-Chávez ^{4,b}

¹ Escuela de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Asociación para el Desarrollo de la Investigación Estudiantil en Ciencias de la Salud (ADIECS), Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

³ Sociedad Científica de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

⁴ Servicio de Oncohematología Clínica, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

^a Estudiante de Medicina; ^b médico oncólogo.

RESUMEN

El linfoma extranodal de células T/NK extranasal (NKTL) primario del tracto gastrointestinal es poco frecuente y tiene carácter agresivo. Presentamos el caso de un paciente inmunocompetente de 51 años que ingresa por dolor abdominal de dos meses de evolución. En la colonoscopia, se hallaron ulceraciones ileales, por lo que se le realizaron estudios para descartar enfermedad de Crohn y tuberculosis intestinal, posteriormente presentó obstrucción intestinal. En la laparotomía exploratoria, se encontró un conglomerado ganglionar en mesenterio. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de NKTL primario en íleon. Se inició quimioterapia y el paciente pidió alta voluntaria dada su precaria condición. Dos meses después del alta el paciente fallece. Este linfoma ha sido reportado principalmente en Asia y posiblemente sea el primer caso reportado en Perú. Tiene un pronóstico funesto con una supervivencia global de ocho meses. Por ello, es necesario un diagnóstico precoz e iniciar la terapia oportunamente.

Palabras clave: Linfoma Extranodal de Células NK-T; Infecciones por Virus de Epstein-Barr; Tuberculosis Gastrointestinal; Enfermedad de Crohn; Inmunohistoquímica (fuente: DeCS BIREME).

NATURAL KILLER/T CELL PRIMARY EXTRANASAL ILEUM LYMPHOMA

ABSTRACT

Primary extranodal Natural Killer / T cell lymphoma (NKTL) on gastrointestinal tract is an uncommon and aggressive neoplasm. We present the case of a 51-year-old immunocompetent patient with a 2-month history of abdominal pain. Colonoscopy findings showed ileal ulcerations, so studies were carried out to rule out Crohn's disease and intestinal tuberculosis. Later, he developed intestinal obstruction. Exploratory laparotomy found a nodal conglomerate in the mesentery. Anatomical pathology confirmed the diagnosis of primary NKTL on the ileum. Chemotherapy was initiated but the patient asked for voluntary discharge because of his precarious condition. Two months after discharge the patient died. This lymphoma has been reported mainly in Asia and is possibly the first case in Peru. It has a dismal prognosis with overall survival of 8 months. Therefore, it is necessary to get an early diagnosis and begin therapy in a timely manner.

Keywords: Extranodal NK-T-Cell Lymphoma; Epstein-Barr virus infections; Gastrointestinal tuberculosis; Crohn disease; Immunohistochemistry (source: MeSH NLM).

Citar como: López-Cabanillas R, Espinoza-Escudero C, Janampa-Apaza A, Aliaga-Chavez R. Linfoma de células T/NK extranasal primario en íleon: reporte de caso. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(1):160-3. Doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4331>

Correspondencia: Rita López-Cabanillas; Jr. Puruchuco 565 Tablada de Lurín, Villa María del Triunfo, Lima, Perú; ritalopezcabanillas@gmail.com

Recibido: 01/03/2019
Aprobado: 08/01/2020
En línea: 23/03/2020

INTRODUCCIÓN

El linfoma de células T/NK (NKTL) es un linfoma no Hodgkin de carácter agresivo cuya etiología es desconocida, aunque existe una evidente asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB) en su oncogénesis ⁽¹⁾. El NKTL constituye frecuentemente un reto diagnóstico, por lo que la ausencia del VEB es crucial para descartar otras patologías presuntivas ⁽²⁾. El NKTL representa del 7 al 8% de todos los linfomas ⁽³⁾.

En cuanto a su prevalencia en Perú, los datos publicados están desactualizados y probablemente su frecuencia sea mayor a lo esperado ⁽⁴⁾. Cerca del 20% de los NKTL constituyen la variante extranasal, estos son casos muy raros, reportados principalmente en Asia y son comunes en piel, tracto gastrointestinal (TGI), glándulas salivales, testículos, aunque también se ha informado de algunos casos en útero y en músculo ^(1,5).

El TGI es uno de los sitios extranasales más frecuentes en este linfoma. Presenta una clínica inespecífica caracterizada por diferentes lesiones visibles por endoscopia, siendo la histología el diagnóstico definitivo^(6,7). El estudio más grande de NKTL con afectación del TGI fue realizado por el Grupo de Estudio del Linfoma Asiático (The Asian Lymphoma Study Group) quienes concluyeron que la principal zona afectada es el intestino delgado, el 78% fue de origen primario con un pronóstico extremadamente desfavorable y una supervivencia global media de 7,8 meses⁽³⁾.

Por lo tanto, un diagnóstico precoz sumado a una terapéutica oportuna constituye la piedra angular ante la agresividad de su evolución. Presentamos un paciente inmunocompetente con diagnóstico de NKTL extranasal primario en íleon.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 51 años refiere que dos meses antes del ingreso al hospital presentó dolor en el epigastrio tipo ardor concomitante a náuseas, vómitos posprandiales, sensación diaria de alza térmica no cuantificada, episodios de estreñimiento y pérdida progresiva de peso de más de 10 kg en los últimos dos meses; por lo que acude al servicio de Emergencia del hospital.

Al examen físico presentó una temperatura de 37,8 °C, sin información relevante adicional. En cuanto a los antecedentes de importancia, refiere dolores abdominales difusos esporádicos y autolimitados hace tres años sin etiología específica y ningún antecedente patológico personal o familiar de importancia. El examen físico no agregó más información y se solicitaron exámenes de laboratorio. Se encontró un valor de hemoglobina de 10,9 g/dl (valor de referencia [VR]: 13,3-18 g/dl), leucocitosis de 15 990 mm³ (VR: 4500-11 000 mm³), creatinina de 0,84 mg/dl (VR: 0,5-1,4 mg/ml) y proteínas totales de 8,15 mg/dl (VR: 6,5-8,3 mg/dl), el resto de los exámenes estuvieron dentro de los rangos normales.

Se solicitó una endoscopia digestiva alta, la cual evidenció gastritis atrófica antral. En las imágenes de la tomografía espiral multicorte abdominal se hallaron ganglios retroperitoneales de 10 mm en la región intercavaoártica y paraaórtica. Los resultados de la colonoscopia evidenciaron úlceras ileales de 15 mm por lo que se iniciaron estudios para descartar tuberculosis intestinal o enfermedad de Crohn.

Cuatro semanas después del ingreso, el paciente presentó deposiciones líquidas, sin moco ni sangre, por lo que fue hospitalizado en el servicio de Medicina Interna. Los exámenes de BK, PCR, PPD y radiografía de tórax para el estudio de tuberculosis intestinal resultaron negativos. Por estos resultados, se realizaron otros estudios complementarios para descartar enfermedad de Crohn. Se pidió anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) que resultaron ASCA

IgA de 10,4 (negativo <20 UE/ml), ASCA IgG de 52,9 (positivo >25 UE/ml). La anatomía patológica reveló ulceraciones de fibrina sin presencia de neoplasia ni granulomas, razón por la que no se pudo diagnosticar enfermedad de Crohn, debido a los resultados no concluyentes.

Seis semanas después del ingreso, el paciente presentó hematoquecia y mediante colonoscopia se halló estenosis parcial de íleon, por lo que es intervenido quirúrgicamente, dado el diagnóstico de obstrucción intestinal más hemorragia digestiva baja. En la laparotomía exploratoria se halló ascitis escasa, un conglomerado ganglionar de 12 x 12 cm en la raíz del mesenterio, de consistencia pétreo, que comprometía la arteria y vena mesentérica superior, sumado a múltiples adenopatías en todo el mesenterio.

También se le realizó un aspirado de médula ósea que mostró celularidad normal, serie roja, mieloides, megacariocítica y linforreticular presentes y diferenciadas. Se tomó una muestra de mesenterio para anatomía patológica, la cual determinó proliferación celular atípica de aspecto linfoidal de células grandes monomórficas con marcada presencia de eosinófilos. La inmunohistoquímica presentó inmunofenotipo CD3 (+), CD56 (+), CD20 (-), CD30 (-), TDT (-), Ki: 90% y virus de Epstein-Barr (+) (Figura 1).

Con estos resultados se confirmó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin extranasal de células T/NK gastrointestinal primario en íleon. Se inició quimioterapia con ciclofosfamida (500 mg), vincristina (1 mg), prednisona (100 mg) con hidratación previa con ClNa al 9%. La evolución del paciente en las siguientes semanas fue desfavorable. Solicita su alta voluntaria y en un plazo de dos meses, posterior al diagnóstico, fallece por falla multiorgánica.

DISCUSIÓN

El presente caso de NKTL extranasal primario en íleon podría ser el primero publicado en Perú y posiblemente en América; esto último según la evidencia científica documentada en la base de datos SCOPUS. Durante la realización de este informe existieron limitaciones externas para el acceso a la información imagenológica del paciente. Dada la precaria condición del paciente, el estudio de seguimiento fue muy restringido.

El NKTL se presenta frecuentemente en hombres inmunocomprometidos, no ancianos, en Asia y América del Sur, principalmente en México, Perú y Brasil. El NKTL tipo extranasal no presenta una correspondencia clínica específica. Se diferencia del linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal en que el extranasal presenta una enfermedad más diseminada, mayor afectación ganglionar y una menor supervivencia global⁽⁸⁾. Aunque la presencia de estos linfomas está asociada frecuentemente a pacientes con infección por VIH, el presente caso se da en un paciente inmunocompetente sin ninguna comorbilidad que podría comprometerlo a un estado de inmunosupresión previa. Según lo descrito, su diagnóstico constituye un reto

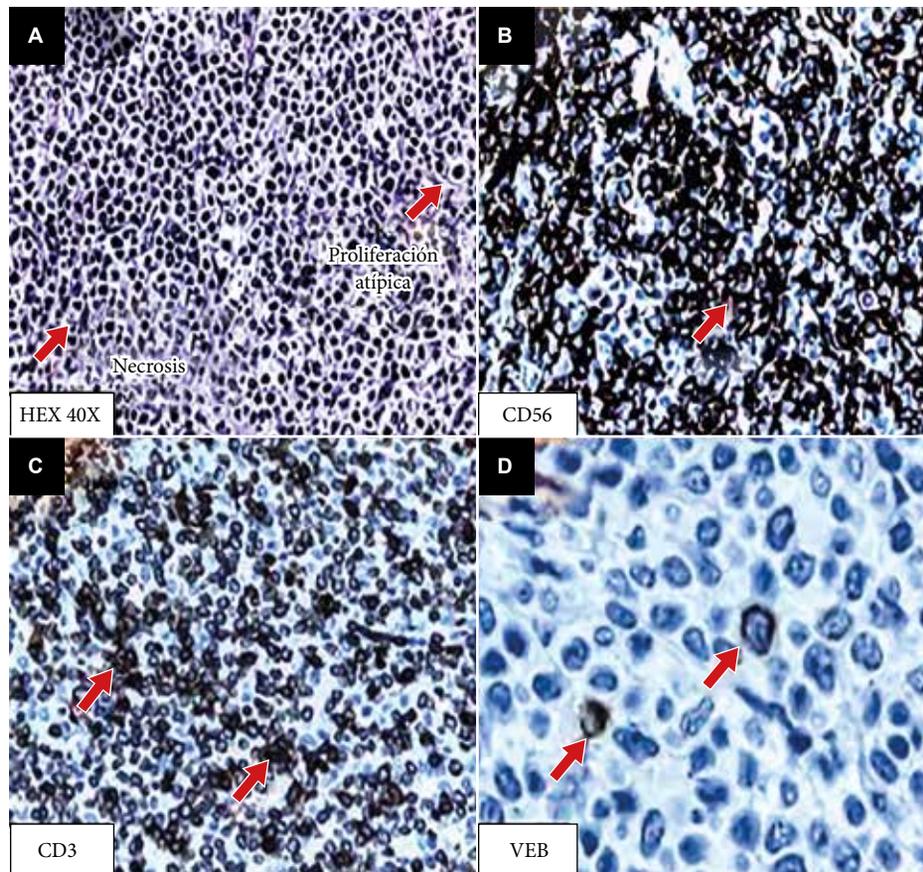


Figura 1. Estudio anatomopatológico. A) Signos de necrosis y proliferación atípica (H&E, X40). B) Inmuno histoquímica para CD56 (+). C) Inmuno histoquímica para CD3 (+). D) Inmuno histoquímica para virus de Epstein-Barr (+).

clínico⁽⁹⁾; teniendo como único factor asociado a su linfomagénesis la infección del VEB además de constituir uno de los criterios para excluir otros diagnósticos presuntivos como la gastropatía linfomatoide o la enteropatía de células T⁽¹⁰⁾.

El TGI es uno de los sitios extranasales más comunes de este linfoma, con una tasa de supervivencia del 10% a los cinco años, a pesar de realizar un tratamiento adecuado con quimioterapia y cirugía. El síntoma más frecuente pero inespecífico es el dolor abdominal y en menor medida, el sangrado intestinal. La endoscopia visualiza lesiones superficiales/erosivas o ulceroinfiltrativas; sin embargo, el diagnóstico definitivo se da por histología^(6,7). Al ser el íleon el punto de partida de este linfoma y al no haber alguna evidencia de afectación en línea media que aluda a un origen primariamente nasal y según las últimas actualizaciones en el estudio de linfomas, este caso sería un tipo extranasal puro⁽⁵⁾.

Ante tal presentación clínica se realizaron otros estudios en búsqueda de otras posibilidades diagnósticas, los cuales no fueron concluyentes. Por un lado, las enfermedades granulomatosas crónicas como la tuberculosis intestinal pueden presentar sensibilidad diagnóstica al emplear el marcador serológico ASCA, al igual que la enfermedad de Crohn⁽¹¹⁾. Por ello, la utilidad de este biomarcador era limitada y se tuvo que realizar una adecuada correlación

clínica con los estudios auxiliares adicionales⁽¹²⁾. Otros diagnósticos diferenciales según los resultados inmunohistoquímicos (IQ), al ser CD56 (+), son el linfoma de células T asociado con enteropatía tipo II y el linfoma de células T hepatoesplénico⁽¹³⁾. El resto del perfil IQ es característico del linfoma de las células NK: CD2 (+), CD3e (+) citoplasmático, así como la presencia de moléculas citotóxicas como perforina o granzima B⁽⁵⁾. Por su afectación en zonas múltiples del intestino en la región ileocecal, su compromiso ganglionar local distante (mesentérico) es compatible con el estadio II-2 según la estadificación de Lugano⁽¹⁴⁾.

En cuanto al manejo inicial, se prescribió ciclofosfamida, vincristina y prednisona debido a que, actualmente los regímenes CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) se han reemplazado por regímenes que no contienen antraciclinas como la adriamicina⁽²⁾. En este tipo de manejo, donde se excluye el uso de antraciclinas, se usa el pronóstico PINK que se basa en cuatro puntos: edad < 60 años, estadio III o IV, compromiso de ganglios linfáticos y tumores no nasales en la presentación. PINK determina tres grupos de riesgo: bajo (0 puntos), intermedio (1 punto) y alto (2 puntos a más). Basado en esta puntuación el paciente corresponde al grupo de alto riesgo y es compatible con un mal pronóstico y una supervivencia global de 17% a los cinco años⁽¹⁵⁾. El tra-

tamiento en muchas ocasiones se acompaña de radioterapia, pero dado este resultado, no se consideró. Sin embargo, ante el grave estado general de salud e inanición del paciente se decidió suspender el tratamiento debido a que su condición fue deteriorándose progresivamente. El paciente solicitó alta voluntaria, la cual fue detallada en la epicrisis.

El linfoma de células T/NK extranasal, a pesar del tratamiento brindado según los esquemas actuales, tiene una evolución desfavorable. Su localización inusual y clínica inespecífica lo convierte en todo un reto diagnóstico, siendo imprescindible el manejo multidisciplinario.

Aspectos éticos: Dada la condición precaria del paciente, un familiar directo brindó los permisos y estuvo de acuerdo con lo estudiado y mencionado durante todo el proceso de estudio del paciente.

Obtuvimos el consentimiento informado y los permisos institucionales previos.

Agradecimientos: A la señora Blanca Salazar Serna por haber concedido los permisos al equipo y por su apoyo y confianza al brindarnos información trascendental para la elaboración del reporte de caso.

Contribución de los autores: CEE, RLC, AJA y RAC participaron en la concepción y diseño del reporte de caso, en la recolección de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del reporte, revisión crítica del artículo y la aprobación de la versión final. Además, RAC participó con el aporte del paciente.

Fuente de financiamiento: El presente estudio fue autofinanciado.

Conflictos de interés: Los autores manifiestan no presentar conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haverkos BM, Coleman C, Gru AA, Pan Z, Brammer J, Rochford R, *et al.* Emerging insights on the pathogenesis and treatment of extranodal NK/T cell lymphomas (ENKTL). *Discov Med.* 2017;23(126):189-99.
- Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):85. doi: 10.1186/s13045-017-0452-9
- Hu LM, Takata K, Miyata-Takata T, Asano N, Takahashi E, Furukawa K, *et al.* Clinicopathological analysis of 12 patients with Epstein-Barr virus-positive primary intestinal T/NK-cell lymphoma (EBV+ IT-NKL). *Histopathology.* 2017;70(7):1052-63. doi: 10.1111/his.13172
- Barrionuevo C, Zaharia M, Martinez MT, Taxa L, Misad O, Moscol A, *et al.* Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: study of clinicopathologic and prognosis factors in a series of 78 cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007;15(1):38-44.
- JKim JH, Lee JH, Lee J, Oh SO, Chang DK, Rhee PL, *et al.* Primary NK-/T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract: clinical characteristics and endoscopic findings. *Endoscopy.* 2007;39(2):156-60. doi: 10.1055/s-2006-945114
- Kim SJ, Jung HA, Chuang SS, Hong H, Guo CC, Cao J, *et al.* Extranodal natural killer/T-cell lymphoma involving the gastrointestinal tract: analysis of clinical features and outcomes from the Asia Lymphoma Study Group. *J Hematol Oncol.* 2013;6:86. doi: 10.1186/1756-8722-6-86
- Bayol Ü, Cumurcu S, Karaman K, Tuğmen C, Akdeniz Ç, Akman Ö, *et al.* Natural Killer-Like T-Cell Lymphoma Localized to the Terminal Ileum: Case Report. *Türk Patoloji Derg.* 2016;32(1):40-3. doi: 10.5146/tjpath.2014.01251.
- Jo JC, Yoon DH, Kim S, Lee BJ, Jang YJ, Park CS, *et al.* Clinical features and prognostic model for extranasal NK/T-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2012;89(2):103-10. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01796.x
- Vega-González MTJ, Avilés-Salas A, Pérez-Martínez R, Orozco-Anahuati AP. Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal. Presentación de un caso clínico. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2017;26(2):54-9.
- Haverkos B, Pan Z, Gru AA, Freud AG, Rabinovitch R, Xu-Welliver M, *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.* 2016;11(6):514-527. doi: 10.1007/s11899-016-0355-9
- Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, *et al.* ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis.* 2016;34(1-2):90-7. doi: 10.1159/000442934
- Kim YS, Kim YH, Kim WH, Kim JS, Park YS, Yang SK, *et al.* Diagnostic utility of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) and Interferon- γ assay in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Clin Chim Acta.* 2011;412(17-18):1527-32. doi: 10.1016/j.cca.2011.04.029
- Pérez CJ, Castro P, Polo JF, López P, Yaspe E. Linfoma de células T asociado a enteropatía de tipo II. *Repert med cir.* 2015;24(1): 60-3.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica: Linfomas No Hodgkin en el Adulto. Mexico, DF: IMSS; 2009 [consultada el 10 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/174GER.pdf>
- Li YJ, Yi PY, Li JW, Liu XL, Liu XY, Zhou F, *et al.* Increased body mass index is associated with improved overall survival in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Oncotarget.* 2017;8(3):4245-56. doi: 10.18632/oncotarget.13988