

Linfoma T/NK nasal en granulomatosis con poliangeítis. Reporte de un caso

Sergio Alberto Mendoza-Álvarez,^a Fátima Margarita Rodríguez-Dávila,^a Leslie Moranchel-García,^b Virginia Soto,^c Natalia Quispe^d

Extranodal NK-T-cell lymphoma, nasal type in granulomatosis with polyangiitis. A case report

Background: Granulomatosis with polyangiitis (GP) is a systemic necrotizing vasculitis with multi-organ involvement that primarily affects the respiratory tract and the kidneys. Fever in these patients is an indicator of activity; however, if it arises in isolation, the physician should exclude other causes.

Clinical case: Male patient admitted due to an unexplained fever and weight loss; it was diagnosed GP by a history of pauci-immune glomerulonephritis, fixed pulmonary nodules and chronic sinusitis of four years of evolution; however, the fever persisted despite treatment and in the absence of infection. It was performed an oropharynx lesion biopsy and the diagnosis was extranodal NK-T-cell lymphoma, nasal type, and positive for CD56 and granzyme.

Conclusion: Extranodal NK-T-cell lymphoma, nasal type is a rare entity, of poor prognosis, that should be considered as a diagnosis in patients with GP unresponsive to steroid. That is the reason why biopsy of the lesion and immunohistochemistry are required.

La granulomatosis con poliangeítis (GP) es una vasculitis de pequeños vasos, sistémica y necrosante, con afección multiorgánica. Se caracteriza por su asociación con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en un 80%.¹

El linfoma T/NK es una entidad rara y de mal pronóstico que constituye el 1.5% de los linfomas no Hodgkin.² Existen reportes aislados en los que este linfoma coexiste con GP.³ Por esta razón, a pesar de su baja frecuencia, debe considerarse en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poca respuesta a tratamiento y persistencia de algún síntoma guía, ya que ambos comparten la presencia de fiebre, astenia, adinamia y pérdida de peso, así como de lesiones destructivas de la línea media nasal, glomerulonefritis y esplenomegalia.^{4,5,6}

Presentación clínica

Paciente de sexo masculino de 41 años con antecedente de sinusitis crónica (figura 1) y glomerulonefritis extracapilar por biopsia renal, tratado con ciclofosfamida y prednisona. Cuatro años después de estos diagnósticos cursó con recaída caracterizada por fiebre, hematuria y edema de miembros inferiores, por lo que se le hizo una nueva biopsia renal con reporte de glomerulonefritis pauciinmune (figura 2). Acudió a nuestro servicio refiriendo fiebre de cuatro meses de evolución, intermitente, de predominio vespertino y que no cedía a medicamentos, así como astenia, adinamia, pérdida de peso de 10 kg, descarga retranasal purulenta abundante y costras hemáticas.

Se inició protocolo de estudio por síndrome febril y se solicitaron estudios de laboratorio que reportaron: glucosa 84 mg/dL, creatinina 1.13 mg/dL, AST 110 U/L, ALT 101 U/L, Hb 9 g/dL, Hto 27%, VCM 86, HCM 28, leucocitos 1700 K/uL, neutrófilos 81%, plaquetas 148 000 K/uL, albúmina 2.5 g/dL, EGO con albumina 30 mg/dL, 200 hem/mcL, leucocitos 0-1 por campo, eritrocitos 4-6 por campo y células

Keywords Palabras clave

Extranodal NK-T-cell lymphoma Linfoma extranodal de células NK-T
Granulomatosis with polyangiitis Granulomatosis con poliangeítis

^aDepartamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza

^bDepartamento de Medicina Interna, Hospital de Ortopedia y Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez"

^cDepartamento de Anatomía Patológica, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

^dDepartamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza

^{a,b,d}Instituto Mexicano del Seguro Social

Ciudad de México, México

Recibido: 31/08/2015

Aceptado: 11/04/2016

Introducción: la granulomatosis con poliangéit (GP) es una vasculitis sistémica necrosante con afección multiorgánica que afecta principalmente el tracto respiratorio y los riñones. La fiebre en estos pacientes se considera indicador de actividad, pero si se presenta de forma aislada, deben descartarse otras causas.

Caso clínico: paciente de sexo masculino que ingresó por fiebre de origen desconocido y pérdida de peso; se le diagnosticó granulomatosis con poliangéit por antecedente de glomerulonefritis pauciinmune, nódulos

los pulmonares fijos y sinusitis crónica de cuatro años de evolución; sin embargo, la fiebre persistió a pesar del tratamiento y en ausencia de infección. Se realizó biopsia de úlcera faríngea que reportó linfoma de células T/NK de tipo nasal ulcerado positivo para *CD56* y granzima.

Conclusión: el linfoma T/NK nasal es una rara entidad, de mal pronóstico, que debe considerarse en pacientes con GP que no responden a esteroide, por lo que requieren biopsia de la lesión e inmunohistoquímica.

Resumen

epiteliales escasas. Se solicitó cultivo de secreción bronquial con desarrollo de *Sphingomonas paucimobilis* y *Candida albicans*; se decidió el inicio de tratamiento con cefepime y fluconazol y hubo mejoría parcial, pero sin remisión de la fiebre. Por lo tanto, se solicitó hemocultivo, urocultivo, mielocultivo, cultivo de secreción bronquial, cultivo de lavado bronquioalveolar, BAAR (en expectoración, orina y lavado bronquioalveolar), y todos ellos fueron negativos al igual que el TORCH y la serología para virus de hepatitis B, C y VIH. Los anticuerpos antinucleares y el ANCA fueron negativos. La PPD (+) fue de 12 mm. Se realizó tomografía toraco-abdominal con hallazgo de nódulos subpleurales, hepatoesplenomegalia (figura 3) y broncoscopia con toma de biopsia a úlcera faríngea (figura 4).

Ante la presencia de nódulos pulmonares, glomerulonefritis pauciinmune, e inflamación oral-nasal se integró el diagnóstico de poliangéit con granulomatosis, con un BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) de 4 puntos. Se inició inducción a la remisión con tres pulsos de metilprednisolona (1 g) y posteriormente mantenimiento con azatioprina 50 mg vía oral (VO) cada 12 horas y esquema antibiótico con trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg VO cada 12 horas. Sin embargo, la fiebre del paciente persistió y también los datos de actividad renal y nasal. Se realizó biopsia hepática ante la sospecha de tuberculosis diseminada frente a linfoma y el resultado fue negativo para ambas; sin embargo, al tomar una biopsia de úlcera faríngea, esta reportó linfoma de células T/NK de tipo nasal ulcerado positivo para *CD56* y granzima (figura 5).



Figura 1 Sinusitis maxilar bilateral de predominio izquierdo

La afección a tracto respiratorio superior es la más frecuente hasta en un 95% de los pacientes y se caracteriza por obstrucción nasal, rinorrea, descarga purulenta y epistaxis. La sinusitis se presenta en un 73% de los casos, en los que hasta el 50% es crónica. Puede existir malformación del tabique nasal.⁷

El daño pulmonar se presenta en parénquima, bronquios, y, con menor frecuencia, en pleura. Se caracteriza por una inflamación granulomatosa, necrotizante,

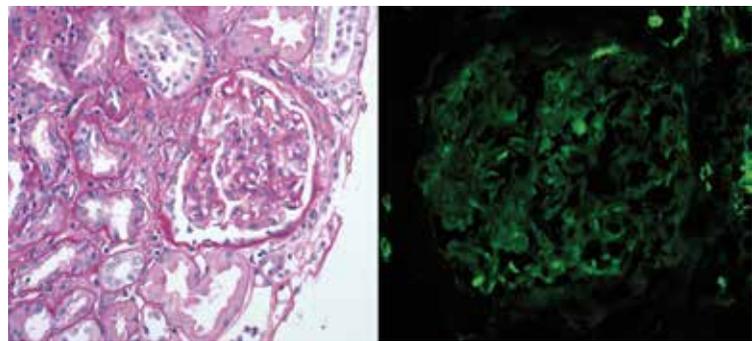


Figura 2 Biopsia renal que muestra glomerulonefritis necrosante, fibrinoide y segmentaria focal con escasos depósitos de complejos inmunes y compatible con glomerulonefritis pauciinmune IgA negativa

Discusión

La granulomatosis con poliangéit es una vasculitis de pequeños vasos, sistémica y necrotizante. Involucra tracto respiratorio superior, pulmones y riñones.

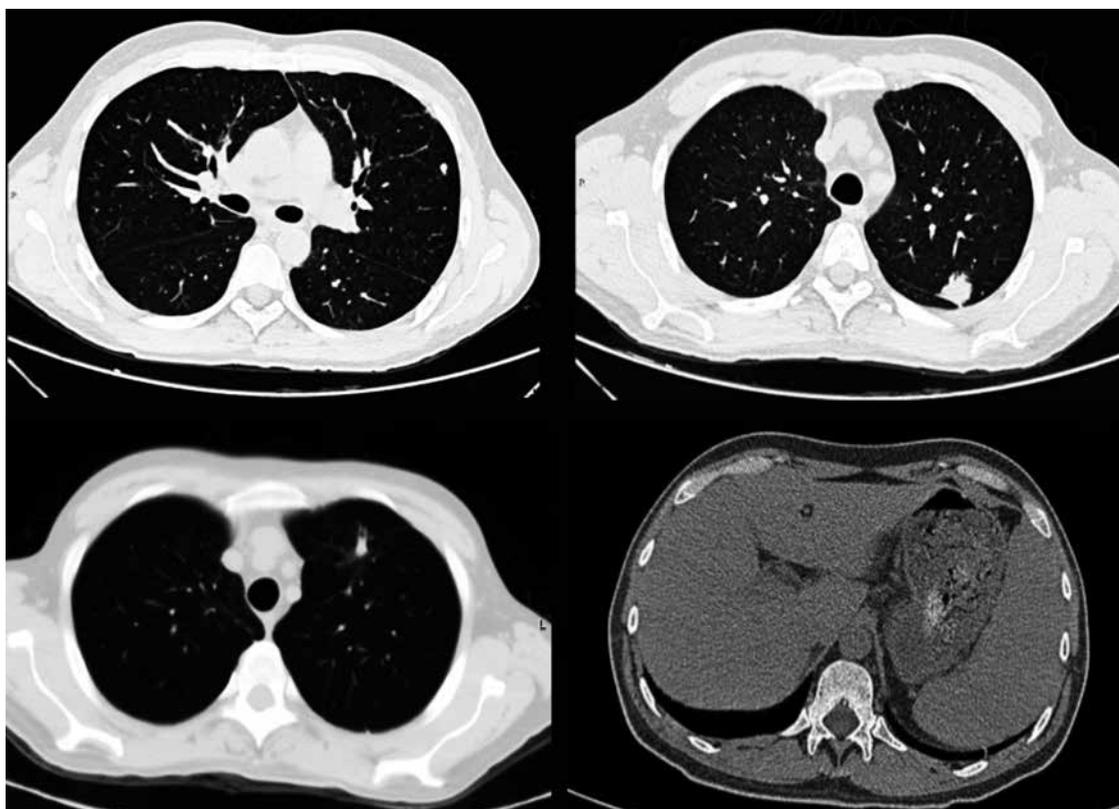


Figura 3 Tomografía toraco-abdominal en la que se ve la presencia de nódulos subpleurales y en parénquima, así como hepatoesplenomegalia

asintomática o con sintomatología inespecífica como tos, hemoptisis y disnea. Pueden observarse nódulos únicos o múltiples desde 5 a 100 mm a nivel cortical o subpleural. Estos pacientes cursan con estenosis traqueal o subglótica hasta en 16% de los casos.



Figura 4 Broncoscopia: úlcera faríngea y proceso inflamatorio bronquial bilateral

El riñón se encuentra comprometido hasta en 20% de los pacientes al momento del diagnóstico y 80% de todos los pacientes con granulomatosis con poliangeítis en algún momento de la enfermedad lo presentarán. La afección típica es una glomerulonefritis necrotizante y segmentaria focal que está asociada a proliferación extracapilar con formación paucimune. Clínicamente se presenta con microhematuria y proteinuria.

La afección oral se presenta en aproximadamente un rango de 6 a 13% de los pacientes y es la boca el sitio inicial de presentación en un 5-6% de los casos. Un sitio usual de afección es la encía (eritema, petequias, sangrado, ulceración, encía en fresa). Otros sitios afectados son la lengua, el paladar y los labios. La ulceración de paladar, la inflamación y la destrucción son poco comunes, y se relacionan con destrucción nasal. La histopatología de las úlceras orales suele ser inespecífica y sin características de GP, caracterizándose por inflamación aguda y crónica, hiperplasia pseudoepitelial, infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos y eosinófilos.

Los síntomas constitucionales como fiebre, mialgias, artralgias y pérdida de peso anteceden a la afección renal y al daño de vía aérea superior. La afección esplénica es infrecuente; se caracteriza por fiebre,

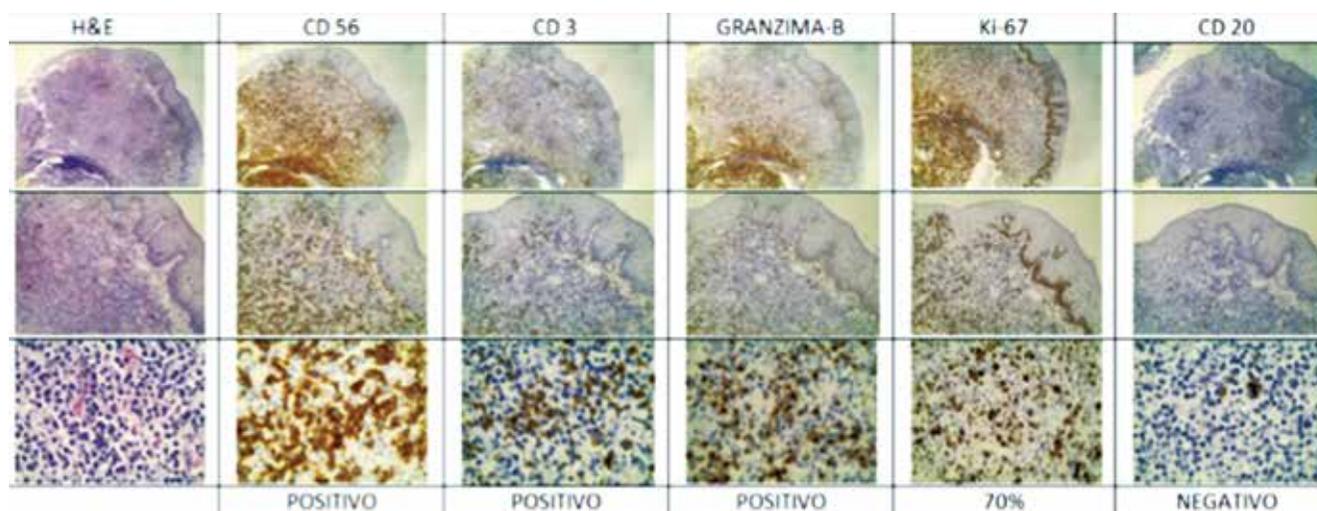


Figura 5 Biopsia de úlcera faríngea: pared posterior de orofaringe con epitelio plano estratificado. El estroma presenta borramiento de la arquitectura por abundante infiltrado inflamatorio polimorfo por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y escasos eosinófilos. Los linfocitos neoplásicos son de medianos a grandes, con citoplasma amplio, de núcleos redondos y cromatina granular. Hay proliferación de pequeños vasos con hiperplasia endotelial

dolor en cuadrante superior izquierdo, náusea y esplenomegalia.

Nuestro paciente cumplió tres criterios de granulomatosis con poliangeítis, según la clasificación del American College of Rheumatology: inflamación nasal, nódulos pulmonares y glomerulonefritis pauciinmune, con estudios ANCA negativos, lo que se presenta solo en un rango que va del 10 al 20% de las ocasiones.

La presentación del caso tuvo como característica base la inmunosupresión crónica secundaria al tratamiento previo a base de esteroide y ciclofosfamida, y evolucionó en forma de fiebre de origen oscuro, síntoma y signo que tomamos como punto de partida en nuestro protocolo de estudio, considerando como etiología principal la inflamatoria no infecciosa al considerar el tiempo de evolución y al ser refractaria a tratamiento antimicrobiano previo. Se consideró actividad inflamatoria de la GP; sin embargo, la fiebre persistió a pesar del tratamiento con esteroide e inmunosupresión en ausencia demostrada de foco infeccioso. Todo esto sin dejar de lado la posibilidad de que el paciente cursara con tuberculosis, pues consideramos la inmunosupresión y una prueba de PPD > 12 mm, sin tener resultados concluyentes.

Como una tercera posibilidad se consideró la coexistencia de un síndrome linfoproliferativo ante la evidencia de hepatoesplenomegalia, fiebre y pérdida de peso, así como la asociación del linfoma con el uso de ciclofosfamida.

Durante la evolución clínica se observó una marcada persistencia y progresión del cuadro nasofaríngeo con refractariedad al tratamiento inmunosupresor, por lo que se realizó la broncoscopia, cuyo

hallazgo fue una úlcera inicialmente considerada parte de la inflamación crónica y actividad de la GP, hasta el reporte de la biopsia en relación con el linfoma T/NK nasal.

El cuadro clínico incluyó lesión destructiva de línea media (úlceras faríngeas), descarga retrorinal purulenta, costras hemáticas, fiebre, astenia, adinamia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y glomerulonefritis, características que en su conjunto forman parte tanto de la presentación clínica de la GP como del linfoma T/NK, lo que complica el diagnóstico diferencial y más aún considerar la coexistencia de ambas ante la poca frecuencia en que esto último ocurre.

En el caso de linfoma T/NK el cuadro respiratorio es más agresivo; sin embargo, no existe una característica evidente o patognomónica. Incluso, histopatológicamente puede describirse únicamente inflamación, por lo que la inmunohistoquímica resulta esencial para el diagnóstico definitivo.

Antes del uso de la ciclofosfamida como parte del tratamiento de la GP, esta se consideraba una enfermedad mortal, con una supervivencia de 5 a 12 meses, y la muerte era secundaria a falla pulmonar, renal o infecciosa por uso de esteroides. Actualmente hasta el 91% de los pacientes tienen una mejoría significativa y el 75% alcanza remisión completa.

Se han hecho estudios en los que se ha observado la relación entre el uso de la ciclofosfamida y el riesgo de cáncer en pacientes con GP.^{8,9} Las neoplasias más comúnmente relacionadas con esta exposición son la de vejiga, cáncer de piel, así como leucemias y linfomas. El riesgo aumenta con la dosis acumulada.^{10,11,12,13}

Las lesiones destructivas que afectan la línea media requieren un extenso número de paraclínicos para el diagnóstico diferencial. Las etiologías más frecuentes son infecciosas (virus de Epstein-Barr), traumáticas, autoinmunes y neoplásicas. El diagnóstico diferencial entre una úlcera por linfoma y las que caracterizan a la GP requiere de una adecuada toma de muestra de varias regiones, así como de inmunohistoquímica. El pronóstico del paciente con linfoma T/NK es de una mortalidad del 85% a un año, por lo que se requiere de un diagnóstico rápido y preciso.^{14,15,16,17,18}

Conclusión

La GP y el linfoma T/NK son diagnósticos diferenciales en lesiones destructivas de la línea media. Existen

pocos casos reportados en los que las dos entidades coexisten; sin embargo, esta asociación se ha atribuido a la relación entre inflamación crónica y el uso de ciclofosfamida.

Se requiere de un protocolo de estudio ordenado y completo ante la presencia de fiebre de origen oscuro en un paciente inmunosuprimido, ya que padecimientos autoinmunes (como la GP), infecciosos (como la tuberculosis) y linfoproliferativos son compatibles e incluso pueden coexistir en su presentación.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:94-8.
- Hmidi M, Kettani M, Elboukhari A, Touiheme N, Messary A. Sinonasal NK/T-cell lymphoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013 Jun;130(3):145-7.
- Sokołowska-Wojdyło M, Florek A, Barańska-Rybak W, Sikorska M, Starzyńska A, Drogoszewska B, et al. Natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, masquerading as recalcitrant periodontitis in a patient with a diagnosis of Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci.* 2013 Feb;345(2):163-7.
- Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev.* 2013 Feb;12(4):501-5.
- Vasil'ev VI, Sedyshev SKh, Gorodetskiĭ BP, Probatova NA, Gařduk IV, Logvinenko OA, et al. [Differential diagnosis of Wegener's granulomatosis and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type]. [Article in Russian] *Ter Arkh.* 2012;84(7):79-83.
- Parker NP, Pearlman AN, Conley DB, Kern RC, Chandra RK. The dilemma of midline destructive lesions: a case series and diagnostic review. *Am J Otolaryngol.* 2010 Mar-Apr;31(2):104-9.
- Almouhawi HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 2013 Aug;42(7):507-16.
- Langford CA. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol.* 2011 May;164 Suppl 1:31-4.
- Faurshou M, Mellekjær L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Aug;54(8):1345-50.
- Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer.* 2002 Jul 1;100(1):82-5.
- Nikolaos N, Grigorios P, Konstantinos K, Savvas T, Vassiliki Z, Alexandra S, et al. Extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma of the palate and paranasal sinuses. *Am J Case Rep.* 2012;13:79-85.
- Pamukçuođlu M, Nasirođlu N, Yildirim N, Ozçelik O, Oksüzođlu B, Abali H, et al. [Sinonasal NK/T-cell lymphoma mimicking Wegener's granulomatosis: a case report]. [Article in Turkish] *Tuberk Toraks.* 2006;54(3):277-80.
- Colburn KK, Cao JD, Krick EH, Mortensen SE, Wong LG. Hodgkin's lymphoma in a patient treated for Wegener's granulomatosis with cyclophosphamide and azathioprine. *J Rheumatol.* 1985 Jun;12(3):599-602.
- Sands NB, Tewfik MA, Hwang SY, Desrosiers M. Extranodal T-cell lymphoma of the sinonasal tract presenting as severe rhinitis: case series. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Aug;37(4):528-33.
- Dilhuydy MS, Mercié P, Viallard JF, Dumont T, Soubeyran I, Faure I, et al. [Natural killer cell nasal lymphoma mimicking localized Wegener's disease]. [Article in French] *Rev Med Interne.* 2001 Jun;22(6): 571-5.
- Zuckerman KK, Leventhal L, Wynne C. Positive c-ANCA in a Patient with Lymphoma and Without Vasculitis. *J Clin Rheumatol.* 1997 Oct;3(5):279-81.
- Noorduyn LA, Torenbeek R, van der Valk P, Drosten PB, Snow GB, Balm AJ, et al. Sinonasal non-Hodgkin's lymphomas and Wegener's granulomatosis: a clinicopathological study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991;418(3):235-40.
- Ye S, Yang CD. How could we make a diagnosis of Wegener's granulomatosis? *Clin Rheumatol.* 2007 May;26(5):784-6.