



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type^{☆,☆☆}

Marcel Menon Miyake^{a,*}, Mariana Vendramini Castrignano de Oliveira^a,
Michelle Menon Miyake^a, Julio Oliva de Almeida Garcia^b, Lidio Granato^{a,b}

^aDepartamento de Otorrinolaringologia, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^bFaculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 6 de agosto de 2013; aceito em 9 de março de 2014

KEYWORDS

Lymphoma,
extranodal NK/T-Cell;
Nose neoplasms;
Epstein-Barr virus
infections

Abstract

Introduction: Extranodal NK/T-Cell lymphoma, nasal type (NKTNL) is a disease that mainly affects the nasal cavity and the paranasal sinuses. Early nasal symptoms are nonspecific, simulating sinus infection. With disease progression, necrosis of the nasal mucosa increases, hindering histological diagnosis. Thus, multiple biopsies may be necessary until definitive diagnosis. Most studies on NKTNL address the hematological and immunological aspects of the disease.

Objectives: To present data from a Brazilian quaternary hospital, with emphasis on the clinical aspects of the disease, and to correlate the findings with the most recent literature data.

Methods: Case study of seven patient files.

Results: Patients were evaluated on their medical history, number of biopsies necessary, association with Epstein-Barr virus, treatment, and outcome. All patients had nonspecific nasal complaints and underwent at least three cycles of antibiotic therapy. The earlier a biopsy was performed, the fewer biopsies were required to diagnose the disease and start treatment. However, this fact did not translate into better prognosis.

Conclusion: The otolaryngologist plays a fundamental role in the prognosis of NKTNL and can shorten time between symptom onset and treatment of the patient.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.013>

[☆]Como citar este artigo: 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. 2014;80:325-9.

^{☆☆}Instituição: Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: marcelmenon@yahoo.com.br (M.M. Miyake).

PALAVRAS-CHAVE

Linfoma extranodal
de células T-NK;
Neoplasias nasais;
Infecções por vírus
Epstein-Barr

Aspectos clínicos e otorrinolaringológicos do linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal**Resumo**

Introdução: O linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal (LNKTN) é uma doença que acomete preferencialmente a cavidade nasal e os seios paranasais. Os sintomas nasais iniciais são inespecíficos, mimetizando um quadro de infecção nasossinusal. Com a progressão da doença, aumenta a necrose da mucosa nasossinusal, dificultando o diagnóstico histológico e podendo ser necessárias múltiplas biópsias até o diagnóstico definitivo. A maioria dos estudos sobre o LNKTN aborda aspectos imunológicos e hematológicos da doença.

Objetivo: Apresentar a casuística de um hospital quaternário brasileiro, destacando os aspectos clínicos dos pacientes e correlacionando aos achados mais recentes da literatura.

Método: Estudo de casos de sete pacientes.

Resultados: Pacientes foram avaliados quanto a aspectos de sua história clínica, número de biópsias necessárias, associação ao EBV, tratamento e evolução. Todos iniciaram o quadro com queixas inespecíficas nasais e foram submetidos a pelo menos três ciclos de antibióticos. Quanto mais precocemente a biópsia foi realizada, menos biópsias foram necessárias para se obter o diagnóstico e iniciar o tratamento. Entretanto, esta situação não refletiu num melhor prognóstico dos pacientes.

Conclusão: O otorrinolaringologista tem papel fundamental no prognóstico do LNKTN, podendo encurtar o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento do paciente.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

O linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal (LNKTN) é uma doença que acomete preferencialmente a cavidade nasal e os seios paranasais,¹ sendo o otorrinolaringologista invariavelmente o primeiro especialista a avaliar estes pacientes. É uma doença rara, mais frequente em adultos de meia-idade do sexo masculino, com grande prevalência no leste da Ásia, onde representa de 3% a 10% de todos os tumores malignos e é o mais prevalente linfoma, e em descendentes de ameríndios das Américas do Sul e Central.¹⁻³ Outro fator que tem papel importante na gênese da doença é a infecção pelo Epstein-Barr vírus (EBV).^{4,5}

Historicamente, o LNKTN recebeu diferentes denominações. Pela dificuldade em se determinar claramente o mecanismo fisiopatológico da doença no passado, os termos “granuloma letal da linha média” e “granuloma médio-facial” compreendiam, além do LNKTN, outras doenças de evolução agressiva e que também acometiam o andar médio da face, como a granulomatose de Wegener e as doenças infecciosas, como a leishmaniose. Já os termos “reticulose polimorfa” e “linfoma angiocêntrico” foram tentativas de caracterizar histopatologicamente o LNKTN, mas também foram descartados, uma vez que tais padrões nem sempre estão presentes.^{1,6,7} A denominação atual “linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal” foi adotada pela classificação REAL (*Revised European American Lymphoma Classification*), proposta pela OMS em 2001 e reforçada em 2008.⁸

Na maioria dos casos, os sintomas nasais iniciais são inespecíficos, como rinorreia, obstrução nasal e epistaxe, mimetizando um quadro de infecção nasossinusal e dificultando o diagnóstico do linfoma de células T/NK.¹ Com a progressão da doença, ocorrem edema, necrose e destrui-

ção de estruturas adjacentes, podendo causar o desabamento da parede lateral da cavidade nasal e uma fístula oronasal. Em pacientes que se encontram em um estágio avançado da doença, com grande quantidade de necrose e pouco tecido sadio, há dificuldade em se estabelecer o diagnóstico histológico, podendo ser necessárias múltiplas biópsias até o diagnóstico definitivo.^{1,9} Manifestações extranasais também são possíveis, associadas ou não à lesão nasal, e os principais sítios acometidos são: pele, laringe, testículos, trato gastrointestinal e rins.^{1,10} Linfadenopatia inflamatória ou tumoral também pode ser observada, especialmente em pacientes com acometimento nasal.¹⁰

Como a maioria dos artigos disponíveis na literatura sobre o linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal possuem casuística de países asiáticos ou apresentam enfoque principal em aspectos hematológicos e imunológicos, o objetivo deste estudo foi apresentar a casuística de um hospital quaternário brasileiro, destacando os aspectos clínicos dos pacientes e correlacionando aos achados mais recentes da literatura.

Método

O estudo realizado é composto de uma série de casos, sendo baseado em prontuários de pacientes atendidos no Ambulatório de Otorrinolaringologia da nossa instituição entre janeiro de 2005 e junho de 2013.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com o diagnóstico de linfoma de células T/NK, selecionados através do banco de dados eletrônico do Departamento de Patologia desta instituição.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o parecer 444.035, de 18 de outubro de 2013.

Resultados

Os resultados do trabalho foram expostos na tabela 1.

Discussão

As diferenças e semelhanças na apresentação, diagnóstico, tratamento e evolução dos casos clínicos documentados

representam um panorama diversificado dos aspectos clínicos e otorrinolaringológicos do LNKTN.

Dos sete pacientes estudados (tabela 1), cinco eram adultos do sexo masculino e quatro tinham entre 34 e 47 anos, assemelhando-se ao perfil do paciente mais observado na literatura.^{1,2} Entretanto, nenhum deles possuía origem asiática ou ameríndia.

Todos os casos iniciaram o quadro com ao menos um sintoma nasossinusal (rinorreia/obstrução nasal), tendo sido

Tabela 1 Os resultados do estudo

Paciente	EPS	MAB	ACS	RGS	ACM	PLO	HRA
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
Idade no diagnóstico	34	43	47	24	35	25	60
Etnia	Pardo	Pardo	Branco	Branco	Pardo	Branco	Branco
Sinais e sintomas	Rinorreia/ Epistaxe	Rinorreia/ Abulamento peri-amigdaliano/ aumento de linfonodo cervical	Rinorreia/ Obstrução nasal	Rinorreia/ Fístula oro-nasal	Rinorreia/ Obstrução nasal/ Dor em palato	Rinorreia/ Epistaxe/ Massa nasal	Rinorreia/ Lesão em asa nasal
Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico	1 ano	7 meses	6 meses	3 meses	2 meses	4 meses	3 meses
Ciclos de ATB prévios à biópsia	> 5	> 5	> 5	Entre 3 e 5	Entre 3 e 5	> 5	Entre 3 e 5
Número de Bx	3	5	3	1	2	1	1
Sítios acometidos	Mucosa nasal/ Palato mole	Mucosa nasal/ Pele canto de olho/linfonodo	Mucosa nasal	Mucosa nasal	Mucosa nasal/ Palato duro/ Laringe	Mucosa nasal	Mucosa nasal/ Pele de asa nasal
Sítio do diagnóstico	Mucosa nasal	Pele canto de olho	Mucosa nasal	Mucosa do palato	Mucosa do palato	Mucosa nasal	Mucosa nasal/ Pele de asa nasal
VEB	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
VEB na medula	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
HIV	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Tratamento	RT + QT	Não realizou	RT + QT	RT + QT	RT + QT	Em avaliação hematológica	RT + QT
Sobrevida	7 anos (vivo)	7 meses	Perda de seguimento	1 ano e 2 meses	3 anos e 4 meses (vivo)	5 meses (viva)	6 meses (vivo)
Evolução	Cura e recidiva em 2011. Em programação de TMO.	Rinossinusite fúngica invasiva e óbito	Perda de seguimento	Recidiva após 11 meses e óbito	Recidiva laríngea após dois anos; em novo ciclo de QT	Paciente recém-diagnosticada	2 episódios de neutropenia febril
Sequelas	Fístula oronasal/ Necrose da pirâmide nasal	Óbito	Fístula oronasal	Fístula oronasal/ óbito	Fístula oronasal	Necrose da pirâmide nasal	Necrose de asa nasal/ Infiltrado em palato duro

VEB, vírus Epstein-Barr; RT, radioterapia; QT, quimioterapia; TMO, transplante de medula óssea.

medicados com antibióticos para o tratamento de rinossinusite aguda. Esta situação atrasa o diagnóstico e o tratamento do paciente com LNKTN que, em geral, só é submetido à biópsia após diversos tratamentos com antibióticos. Na nossa casuística, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico histopatológico de LNKTN variou entre dois meses e um ano.

Conforme a indicação da biópsia se posterga, a evolução do LNKTN aumenta a quantidade de edema, crostas, erosão óssea e necrose na mucosa nasossinusal, dificultando o diagnóstico histopatológico frente a amostras pouco significativas de tecido acometido pela doença.¹ Desse modo, quanto mais precocemente a biópsia é realizada, maior a chance de se obter uma amostra representativa da doença, diminuindo a quantidade de biópsias necessárias.⁹ O diagnóstico dos pacientes RGS, ACM e HRA, com três meses de história ou menos, foi feito com no máximo duas biópsias. Já os outros pacientes, com sintomas por seis meses ou mais, precisaram de três ou mais biópsias.

Por vezes, pela falta de tecidos vitalizados e sem infecção secundária para a biópsia na cavidade nasal, ou mesmo pela maneira como o linfoma se estende, o diagnóstico do LNKTN é feito em outros sítios da doença, como palato e a pele, o que foi observado nos pacientes MAB, RGS e ACM. A disseminação para outros órgãos é atípica e pode acometer, além da pele, pulmão, trato gastrointestinal, rins, pâncreas, testículos e cérebro.^{1,2} Ainda mais rara é a manifestação primária do LNKTN fora da região médio facial, e quando ocorre acomete principalmente a pele.^{1,2}

Outro problema causado pela presença de crostas e necrose na mucosa nasossinusal é a predisposição a infecções secundárias, especialmente por fungos. Esta condição pode ser um fator de confusão na interpretação do exame histopatológico, conduzindo a um diagnóstico equivocado de infecção fúngica isolada em um paciente que, na verdade, apresenta LNKTN com infecção fúngica secundária. Além disso, infecções secundárias podem piorar significativamente o prognóstico do paciente com LNKTN, pela piora do estado clínico do doente e por se tratar de condição que contraindica a administração da quimioterapia.¹ O paciente MAB foi submetido a biópsias em quatro oportunidades distintas, em diferentes sítios, sempre com a presença de mucor e necrose no diagnóstico histopatológico. Como o tratamento com antifúngico vinha apresentando melhora apenas parcial e uma nova lesão em canto de olho havia se manifestado, optamos pela quinta biópsia neste sítio, que chegou ao diagnóstico de LNKTN. Entretanto, como o paciente já se encontrava debilitado clinicamente, não pôde iniciar a quimioterapia, indo a óbito na própria internação.

A presença de Epstein-Barr vírus na análise dos tecidos biopsiados foi positiva em quatro dos sete pacientes. A relação entre o EBV e o LNKTN já é bem estabelecida na literatura, entretanto seu mecanismo de ação ainda vem sendo estudado.^{4,5,10} Acredita-se, inclusive, que a carga viral de EBV possa ser fator prognóstico na evolução do LNKTN.^{4,10} Não foi verificada a presença de EBV na medula, nem sorologia positiva para HIV em qualquer dos pacientes.

Atualmente não existe um protocolo de tratamento padronizado para o LNKTN, sendo a radio e a quimioterapia associadas utilizadas rotineiramente.¹ Todos os pacientes foram tratados dessa forma, exceto MAB, que foi a óbito antes do tratamento e PLO recém-diagnosticada.

Outra possibilidade terapêutica estudada é o transplante de medula óssea, para a qual o paciente EPS está em programação.

A sequela mais comum entre os pacientes foi a fístula oronasal, presente em quatro pacientes. Um quinto paciente (HRA) apresenta lesão infiltrativa em palato duro, com provável evolução para fístula. Dentre os outros dois pacientes restantes, um foi recém-diagnosticado (PLO) e o outro apresentou rápida evolução da doença, evoluindo para óbito (MAB). Outra sequela observada com frequência foi o acometimento da pirâmide nasal, observada em três pacientes. Dois pacientes apresentaram complicações: MAB teve rinossinusite fúngica invasiva antes mesmo do diagnóstico de LNKTN e HRA teve dois episódios de neutropenia febril. Dois pacientes apresentaram acometimento extranasal: ACM, em laringe; e MAB, em pele de canto de olho e em linfonodo cervical. Na literatura, a manifestação extranasal do LNKTN é vista em um para cada três a quatro pacientes.¹⁰

Quanto à evolução e comportamento da doença, os pacientes estudados apresentaram características variadas. MAB teve uma evolução de apenas sete meses entre o início dos sintomas e o óbito, enquanto que EPS permanece vivo após sete anos do início dos sintomas, mesmo tendo um diagnóstico tardio (apenas após um ano de sintomas) e após recidiva tumoral em cavidade nasal. Além de EPS, dois outros pacientes também apresentaram recidiva: RGS apresentou recidiva do tumor em cavidade nasal e evoluiu a óbito; e ACM, com recidiva do tumor em laringe e em novo ciclo de quimioterapia. Em geral, o LNKTN apresenta pobre evolução, com sobrevida global em cinco anos variando entre 20% a 65%.¹⁰⁻¹²

Conclusão

Apesar de raro, o diagnóstico de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal deve sempre ser lembrado em quadros de rinossinusites de repetição refratárias ao tratamento clínico. O otorrinolaringologista tem papel fundamental no prognóstico desta doença, podendo encurtar o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento do paciente, através de uma história clínica adequada que antecipe a realização de biópsias. Além disso, é importante também realizar a remoção de tecidos necróticos na cavidade nasal, prevenindo infecções oportunistas e permitindo que o paciente seja submetido a radio e quimioterapia em bom estado clínico.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Chiattonne, CS. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma. *Rev Bras de Hematol Hemoter (Impresso)*. 2009;31 Suppl 2:26-9.
2. Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol*. 2008;26:66-72.

3. Sun J, Yang Q, Lu Z, He M, Gao L, Zhu M, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:429-34.
4. Asano N, Kato S, Nakamura S. Epstein-Barr virus-associated natural killer/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26:15-21.
5. Gualco G, Domeny-Duarte P, Chioato L, Barber G, Natkunam Y, Bacchi CE. Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. *Am J Surg Pathol.* 2011;35: 1195-203.
6. Lancellotti CL, Granato L, Santo GC, Vicentin LTM, Paes RAP. Granuloma letal da linha média por reticulose polimórfica com evolução para linfoma. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1985;51: 12-8.
7. Lessa MM, Goto EY, Voegels RL, Koishi HU, Sennes LU, Butugan O, et al. Granuloma de linha média: revisão de 17 casos. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2001;5.
8. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
9. Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/Natural Killer cell lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:103-11.
10. Li S, Feng X, Li T, Zhang S, Zuo Z, Lin P, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: A report of 73 cases at MD Anderson Cancer Center. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:14-23.
11. Chim CS, Ma SY, Au WY, Choy C, Lie AK, Liang R, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the international prognostic index. *Blood.* 2004;103:216-21.
12. Lee J, Park YH, Kim WS, Lee SS, Ryoo BY, Yang SH, et al. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *Eur J Cancer.* 2005;41:1402-8.