

De granuloma maligno de la línea media a linfoma T/NK nasal. Presentación de un caso clínico y actualización del tema

From malignant granuloma of the media line to nasal T/NK lymphoma. Presentation of a case report and update of the issue.

RESUMEN

El linfoma T/NK nasal es una entidad patológica poco frecuente, agresiva y de mal pronóstico a pesar de la instauración precoz del tratamiento. El diagnóstico se fundamenta en la anatomía patológica, con la inmunohistoquímica como referente. No existe un consenso en cuanto al tratamiento, basándose en el uso de quimioterapia y radioterapia. Presentamos el caso de una mujer con una tumoración nasal agresiva, que se diagnostica como linfoma T/NK tras la toma de biopsia. Utilizamos como tratamiento radioterapia con quimioterapia concomitante.

PALABRAS CLAVE:

linfoma T/NK nasal, granuloma maligno de la línea media.

SUMMARY

The nasal T/NK lymphoma is an uncommon, aggressive and bad prognostic disease, despite starting treatment early. Diagnosis is based on the pathological anatomy, with immunohistochemistry as a reference for the study. There is no consensus regarding treatment, based on the use of chemotherapy and radiotherapy. We report the case of a woman with an aggressive nasal tumor, diagnosed as T/NK lymphoma after biopsy. We use as therapy radiation with concomitant chemotherapy.

KEY WORDS:

Nasal T/NK lymphoma, centrofacial malignant granuloma.

Caso Clínico

Mujer de 68 años, sin antecedentes personales a destacar, que acude a consulta de urgencias, por una tumoración nasal de aproximadamente 6 semanas de evolución. Se queja de intensa algia local, insuficiencia respiratoria nasal y epistaxis autolimitada por fosa nasal izquierda. A la exploración se observa una tumefacción nasal intensa, ulceración en la piel del ala nasal izquierda de aspecto necrótico y edema periorbitario. En la endoscopia nasal hallamos mucosa tumefacta y degenerada, con áreas necróticas de la misma, coágulos y nula permeabilidad al paso de aire por la fosa nasal izquierda (Fig.1).

Se procede a la toma de biopsia y a la realización de TC para estudio de extensión. El TC informa de una lesión sólida infiltrativa, de 1,5 cm de diámetro en la porción izquierda de fosa nasal izquierda que se extiende por meato inferior y tercio medio, sin afectación del complejo osteomeatal ni de los senos paranasales (Fig. 2). En la biopsia se aprecian focos de necrosis y fragmentos cutáneos densamente infiltrados por linfocitos atípicos que ocupan la dermis, tejido subcutáneo y folículos pilosos en epidermis. La población linfoide muestra un inmunofenotipo positivo para CD2, CD3, CD8 y CD43, así como inmunotinción para CD30 en más de 70% de las células y detección de VEB en el 20%. Con Ki 67 se observa un nivel de proliferación del 80% (Figs. 3-4).

Con la información disponible, presentamos el caso en Sesión Oncológica de nuestro servicio. Ante las peculiarida-

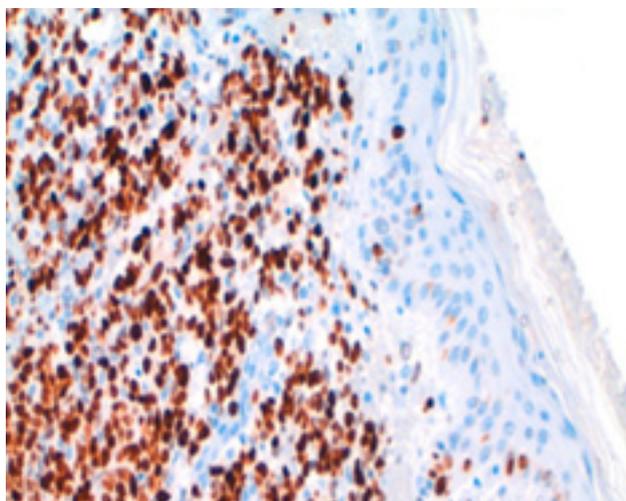
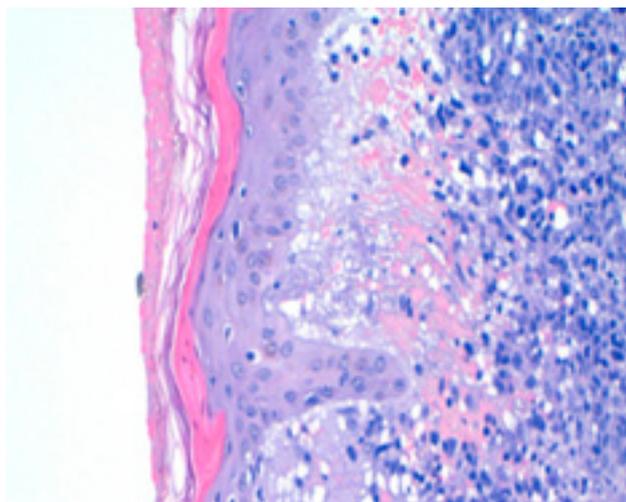


Figura 1: Tumoración nasal externa compatible con granuloma maligno de la línea media.

des de la clínica y los relevantes hallazgos de la anatomía patológica, junto a la inmunohistoquímica, diagnosticamos el caso como un Linfoma T/NK nasal en estadio IE (según clasificación de Ann Arbor). Teniendo en cuenta la naturaleza de la lesión, el estadiaje y el estado general de la paciente, se decide tratamiento con radioterapia radical externa (dosis total de 50 Gy de dosis, a 2Gy por sesión), acompañada de quimioterapia concomitante semanal con



Figura 2: Corte axial de TC nasal. Lesión sólida de 1,5 cm, nasal izquierda.



Figuras 3 y 4: Imágenes anatomopatológicas. Focos de necrosis con infiltración de linfocitos atípicos en la dermis. En la segunda imagen, con técnicas de inmunohistoquímica, encontramos hasta un 70% de la población linfoide CD2,3,8,43,30 +.

cisplatino. La evolución tras el fin del tratamiento es favorable, con remisión completa, pero en posteriores revisiones se haya progresión cutánea en el antebrazo derecho. La confirmación positiva de la biopsia, nos lleva a iniciar tratamiento con asparraginasa. En la actualidad, la paciente está libre de lesiones, siendo seguida por los Servicios de ORL y Oncología Radioterápica (Fig. 5).



Figura 5: evolución favorable de las lesiones nasales tras el tratamiento con radioquimioterapia.

Discusión

El carcinoma de nasofaringe es una neoplasia infrecuente, supone el 0,2% de las neoplasias en el mundo occidental (menos de 1 caso por 100000 hab/año), si bien tiene una mayor incidencia en Asia oriental y norte de África (35 casos 100000 hab/año). Suele presentarse en poblaciones más jóvenes (pico máximo, 4ª-5ª década de la vida), sobre todo en varones^{1,2}.

Constituye una entidad diferente del resto de carcinomas de cabeza y cuello por una serie de características que lo hacen peculiar. Guarda una menor relación con el hábito tabáquico, precozmente tiende a diseminarse en ganglios linfáticos regionales y a distancia. Debido a su localización y estadio, la cirugía resulta prácticamente imposible; sin embargo, el carcinoma de nasofaringe suele ser sensible a radioterapia y quimioterapia, por lo que debe tratarse con intención curativa. El virus de Epstein-Barr parece estar implicado en la etiopatogenia del mismo. Se han hallado diversos factores genéticos que podrían relacionarse con un mayor riesgo de aparición: pérdida de material del brazo corto del cromosoma³, presencia del antígeno Singapur (Bw46), presencia de un perfil concreto del complejo mayor de histocompatibilidad¹,...

El 10% de los carcinomas de nasofaringe son linfomas (linfomas difusos de células grandes). Suelen asociarse a títulos elevados de anticuerpos frente al VEB. La mayoría se tratan de carcinomas (85%) epidermoides, en los que la presencia de queratina se asocia a un peor pronóstico².



Avamys[®]
Furcato de Fluticasona
Alivio de síntomas **nasales** y **oculares**

Avamys: una solución
para cualquier estación

Una única toma al día¹ en un
dispositivo cómodo y fácil de usar²

Referencias: 1. Ficha Técnica Avamys, GlaxoSmithKline 2008. Fecha última revisión 2013. 2. Berger WE, Godfrey NJ, Slater AL. Intranasal corticosteroid use toward improved compliance. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007; 4 (5): 585-701.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Avamys 27,5 microgramos pulverización, suspensión para pulverización nasal 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada pulverización libera 27,5 microgramos de furoato de fluticasona. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Suspensión para pulverización nasal. Suspensión de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** **Adultos, adolescentes (12 años y mayores) y niños (de 6 a 11 años)** Avamys está indicado para el tratamiento de -los síntomas de la rinitis alérgica. **4.2 Posología y forma de administración** La suspensión para pulverización nasal de furoato de fluticasona debe administrarse únicamente por vía intranasal. Para obtener un beneficio terapéutico completo se recomienda seguir con regularidad la posología prescrita. El efecto terapéutico comienza a observarse 8 horas después de la administración inicial. Sin embargo, pueden ser necesarios varios días de tratamiento para conseguir el máximo beneficio, por lo que se debe informar al paciente de que sus síntomas mejorarán con el uso regular y continuado del medicamento (ver sección 5.1). La duración del tratamiento debe restringirse al periodo correspondiente a la exposición alérgica. **Adultos y adolescentes (12 años y mayores)** La dosis inicial recomendada es de dos pulverizaciones (27,5 microgramos de furoato de fluticasona por pulverización) en cada fosa nasal una vez al día (dos veces al día, 110 microgramos). Una vez que se consiga un adecuado control de los síntomas, la reducción de la dosis a una sola pulverización en cada fosa nasal (dos veces al día, 55 microgramos) puede ser efectiva para el mantenimiento. La dosis se debe ajustar a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. **Niños (de 6 a 11 años de edad)** La dosis inicial recomendada es de una pulverización (27,5 microgramos de furoato de fluticasona por pulverización) en cada fosa nasal una vez al día (dos veces al día, 55 microgramos). Los pacientes que no respondan adecuadamente a una pulverización diaria en cada fosa nasal (dos veces al día, 55 microgramos), pueden utilizar dos pulverizaciones diarias en cada fosa nasal (dos veces al día, 110 microgramos). Una vez que se consiga un adecuado control de los síntomas, se recomienda reducir la dosis a una sola pulverización en cada fosa nasal (dos veces al día, 55 microgramos). **Niños menores de 6 años** La experiencia en niños menores de 6 años es limitada (ver secciones 5.1 y 5.2). La seguridad y eficacia en este grupo no ha sido adecuadamente establecida. **Pacientes de edad avanzada** No es necesario ajustar la dosis en esta población (ver sección 5.2). **Pacientes con insuficiencia hepática** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2). Se debe agitar el dispositivo intranasal antes de su uso. El dispositivo se prepara presionando el botón de activación para emitir por lo menos seis pulverizaciones (hasta que se vea una fina neblina), mientras se sujeta el dispositivo en posición vertical. Solo es necesario volver a preparar el dispositivo intranasal aproximadamente 5 pulverizaciones hasta que se vea una fina neblina) si ha quedado desactivado durante 5 días o no se ha utilizado durante 30 días o más. Después de cada uso se debe limpiar el dispositivo y volver a colocar la tapa. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Avamys. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** El furoato de fluticasona ejerce un importante efecto de primer paso metabólico, por lo tanto es probable que aumente la exposición sistémica a furoato de fluticasona administrado por vía intranasal en pacientes con insuficiencia hepática grave. Esto puede producir un aumento en la frecuencia de efectos adversos sistémicos (ver secciones 4.2 y 5.2). Se debe tener precaución cuando se trate a este tipo de pacientes. Ribavirin No se recomienda la administración concomitante con ribavirin debido al riesgo de que se produzca un aumento de la exposición sistémica a furoato de fluticasona (ver sección 4.5). Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticoide administrado por vía nasal, especialmente a dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. Estos efectos varían en función del paciente y del tipo de corticoide utilizado (ver sección 5.2). El tratamiento con dosis de corticosteroides nasales superiores a las recomendadas puede producir supresión de la función suprarrenal (ver sección 5.2). Si hay evidencia de que se están empleando dosis superiores a las recomendadas, debe considerarse la posible necesidad de administrar corticosteroides sistémicos adicionales en periodos de estrés o en caso de cirugía programada. La administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona una vez al día no se ha asociado con supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA) en adultos, adolescentes o pacientes pediátricos. Sin embargo, la dosis de furoato de fluticasona intranasal debe ser reducida hasta la misma dosis, posible con la que se consigue mantener un control efectivo de los síntomas de la rinitis. Al igual que con todos los corticosteroides intranasales, se debe considerar siempre la carga sistémica total de corticosteroides cuando se hayan a prescrito concomitantemente otras formas de tratamiento corticoide. Se han notificado casos de estrabismo en niños tratados con algunos corticosteroides nasales a las dosis autorizadas. Se recomienda vigilar regularmente la altura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides por vía nasal. Si se detecta un retraso en el crecimiento, deberá reevaluarse el tratamiento con objeto de, si es posible, reducir la dosis administrada a la misma con la que se consigue un control efectivo de los síntomas. Además, se debe valorar la posibilidad de derivar al paciente a la consulta de su pediatra (ver sección 5.1). Si hubiera alguna señal para suponer que la función suprarrenal está alterada, se debe tener cuidado cuando los pacientes pueden recibir un tratamiento con esteroides sistémicos a recibir furoato de fluticasona. El uso de corticosteroides nasales e inhalados pueden producir glucemia y/o cataratas. Por tanto, se debe asegurar una estricta vigilancia en pacientes que presenten cataratas en la visita o con una historia de presión intraocular elevada, glaucoma y/o cataratas. Avamys contiene cloruro de benzclonina. Puede producir estimulación de la mucosa nasal. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** El furoato de fluticasona sufre un rápido aclaramiento sistémico debido a un importante efecto de primer paso metabólico, producido por la enzima 3A4 del citocromo P450. Teniendo como referencia los datos de los glucocorticoides (preparado de fluticasona), que se metaboliza mediante la isoenzima CYP3A4, no se recomienda administrar furoato de fluticasona de forma conjunta con inhibidores débiles al riesgo de aumento de exposición sistémica a furoato de fluticasona. Se recomienda precaución cuando se administre de forma conjunta furoato de fluticasona e inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4, ya que no se puede descartar un aumento en la exposición sistémica. En un estudio de interacción medicamento de furoato de fluticasona intranasal con voriconazol, un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, se observó un mayor número de sujetos con concentraciones medibles de furoato de fluticasona en el grupo de furoato de fluticasona (6 de los 28 sujetos) comparado con placebo (7 de 28 sujetos). Este pequeño aumento en la exposición no tuvo como resultado una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en los niveles séricos de cortisol de 24 horas (ver sección 4.4). Los datos de inducción e inhibición enzimática sugieren que no hay una base sólida para anticipar interacciones metabólicas entre el furoato de fluticasona y otros compuestos cuyo metabolismo está mediado por el citocromo P450 a dosis intranasales clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se ha realizado ningún ensayo clínico para investigar las interacciones de furoato de fluticasona con otros medicamentos. **4.6 Embarazo y lactancia** No existen datos adecuados acerca del uso de furoato de fluticasona en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado que los glucocorticoides inducen malformaciones, incluyendo paladar hendido y retraso en el crecimiento intra-uterino. Sin embargo no es probable que esto sea relevante en humanos a las dosis recias recomendadas, ya que la exposición sistémica es mínima (ver sección 5.2). El furoato de fluticasona debe ser utilizado durante el embarazo, si los beneficios para la madre superan los riesgos potenciales para el feto o el niño. Se desconoce si el furoato de fluticasona administrado por vía nasal se excreta en la leche materna. Solo debe considerarse la administración de furoato de fluticasona en mujeres durante el periodo de lactancia, cuando el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el niño. **4.7 Datos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que no se espera que el furoato de fluticasona afecte a esta capacidad. **4.8 Reacciones adversas** Se han empleado los datos procedentes de ensayos clínicos de gran tamaño para determinar la frecuencia de las reacciones adversas. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: Muy frecuentes: >10%; frecuentes: >10% a <10%; poco frecuentes: >1% a <10%; raras: >1% a <10%; muy raras: <1%. **Tratamiento del sistema inmunológico** Raras. Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** Muy frecuentes, "Epistaxis", "Fenómenos", "Úlceras nasales". "La epistaxis fue generalmente de intensidad leve a moderada. En adultos y adolescentes, la incidencia de epistaxis fue más alta con el uso prolongado (más de 8 semanas) que con el uso a corto plazo (hasta 8 semanas). En ensayos clínicos en pacientes pediátricos de hasta 12 semanas de duración, la incidencia de epistaxis fue semejante entre los pacientes que recibieron furoato de fluticasona y los pacientes que recibieron placebo. Pueden aparecer efectos sistémicos con el uso de corticosteroides nasales, especialmente cuando se prescriben a dosis elevadas durante largos periodos de tiempo. **4.9 Schwarts** En un ensayo de biodisponibilidad, se administraron dosis intranasales diarias de hasta 2.940 microgramos durante más de tres días, sin que se observara ningún efecto adverso sistémico (ver sección 5.2). Es improbable que la secreción aguda respaldada durante el tratamiento quite de la observación. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacológico: Corticosteroides, código ATC: R01AD02 El furoato de fluticasona es un corticoide sintético fluorinado que posee una afinidad muy elevada por el receptor glucocorticoide y tiene una potente acción anti-inflamatoria. **Especificidad clínica** **Rinitis alérgica estacional en adultos y adolescentes** Comparado con placebo, la administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día mejoró significativamente los síntomas nasales (como son: la rinitis, congestión nasal, estornudos y prurito nasal) y los síntomas oculares (como son: el prurito ocular, lagrimeo y enrojecimiento de los ojos) en los cuatro ensayos. La eficacia se mantuvo durante el periodo de desactivación, de 24 horas, con una única administración diaria. El contenido del beneficio terapéutico se observó a los 8 horas después de la administración inicial, elevándose una vez más adicional durante los días posteriores. La administración de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal mejoró significativamente la percepción de los pacientes en cuanto a la respuesta general al tratamiento, y la calidad de vida de los pacientes relacionada con la enfermedad Cuasioleno de Calidad de Vida de Rinoconjuntiva - RQLQ, en los cuatro ensayos. **Rinitis alérgica perenne en adultos y adolescentes** La administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día mejoró significativamente los síntomas oculares, así como la calidad de vida de los pacientes relacionada con la enfermedad RQLQ en comparación con placebo, en un ensayo. La eficacia se mantuvo durante el periodo de desactivación de 24 horas con una única administración diaria. **Rinitis alérgica estacional y perenne en niños (de 6 a 11 años)** La toxicología pediátrica se basa en la evaluación de los datos de eficacia en la población de niños con rinitis alérgica. En la rinitis alérgica estacional, la administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día fue efectiva, pero no se observaron diferencias significativas entre la administración de 55 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día y placebo para ninguna de las variables. En la rinitis alérgica perenne, la administración de 55 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día mostró un perfil de eficacia más consistente que la administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día durante 4 semanas de tratamiento. El análisis post-hoc a lo largo de 8 y 12 semanas en el mismo ensayo, así como el estudio de seguridad del eje HPA de 5 semanas de duración, apoyaron la eficacia de la administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día. Un ensayo de 8 semanas de duración en el que se evaluó el efecto de la administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día sobre la función suprarrenal en niños de 2 a 11 años, mostró que no se produjo ningún efecto significativo en los niveles séricos de cortisol de 24 horas, en comparación con placebo. Los resultados de un estudio inmunométrico controlado con placebo, con 110 microgramos de furoato de fluticasona en suspensión para pulverización nasal una vez al día, no mostró efectos clínicamente relevantes sobre el crecimiento a corto plazo de los miembros inferiores en niños de 6 a 11 años. **Rinitis alérgica estacional y perenne en niños (menores de 6 años)** Los estudios de seguridad y eficacia fueron realizados en un total de 271 pacientes de entre 2 y 5 años tanto en rinitis alérgica estacional como perenne, de los cuales 178 fueron expuestos a furoato de fluticasona. La seguridad y eficacia en este grupo no ha sido bien establecida. **5.2 Propiedades farmacocinéticas** **Resorción** El furoato de fluticasona experimenta una absorción incompleta y un importante efecto de primer paso metabólico en el hígado y en el intestino, que tienen como resultado una exposición sistémica insignificante. La administración intranasal de 110 microgramos una vez al día no suele dar lugar a concentraciones plasmáticas medibles (< 10 pg/ml). La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona administrado por vía intranasal es de 1,9%, de modo que tras la administración de 110 microgramos, menos de 1 microgramo de furoato de fluticasona estará disponible a nivel sistémico (ver sección 4.8). **Distribución** La unión de furoato de fluticasona a proteínas plasmáticas es superior al 99%. El furoato de fluticasona se distribuye ampliamente con un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 58 l. Metabolismo: El furoato de fluticasona se elimina rápidamente de la circulación sistémica (claramiento plasmático total: 58,7 l/h), principalmente mediante metabolismo hepático por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 dando lugar a un metabolito inactivo 17 β -carbonílico (GR942076). El principal sustrato metabólico es el hidroxilo del grupo 5-fluorometil carbonilado para dar lugar al metabolito activo 17 β -carbonílico. En los estudios in vivo no se ha observado la excreción del grupo furoato por formar furoato. Eliminación: La eliminación se produce principalmente por vía fecal tras la administración oral e intravenosa, lo que indica que furoato de fluticasona y sus metabolitos se excretan por vía biliar. Tras la administración intravenosa, la vida media de eliminación es 15,1 horas. La excreción urinaria tras la administración oral e intravenosa es de aproximadamente un 1% y un 2% de la dosis, respectivamente. **Eliminación** En la mayoría de los pacientes, la concentración de furoato de fluticasona no es cuantificable (< 10 pg/ml) tras la administración intranasal de 110 microgramos una vez al día. Se observaron niveles cuantificables en el 15,1% de los pacientes pediátricos, tras la administración intranasal de 110 microgramos una vez al día y sólo en un 6,8% de los pacientes pediátricos tras la administración intranasal de 55 microgramos una vez al día. No se observaron niveles medibles cuantificables de furoato de fluticasona en niños más pequeños (menores de 6 años de edad). La mediana de las concentraciones de furoato de fluticasona en sujetos con niveles cuantificables tras la administración de 55 microgramos fue 18,4 pg/ml y 18,9 pg/ml para 2-5 años y 6-11 años, respectivamente. Tras la administración de 110 microgramos, la mediana de las concentraciones en sujetos con niveles cuantificables fue 14,3 pg/ml y 14,4 pg/ml para 2-5 años y 6-11 años, respectivamente. Los valores son similares a los hallados en adultos (de más de 12 años) donde la mediana de las concentraciones en sujetos con niveles cuantificables fue 18,4 pg/ml y 21,8 pg/ml tras la administración de 55 microgramos y 110 microgramos, respectivamente. **Pacientes de edad avanzada** Solo de un pequeño número de pacientes de edad avanzada (1-15 años, n=23472, 2,8%) se pudieron obtener datos farmacocinéticos. No se observó mayor incidencia de pacientes con concentraciones cuantificables de furoato de fluticasona entre las personas mayores en comparación con los pacientes más jóvenes. **Indicaciones nasal** El furoato de fluticasona no es detectable en la orina de voluntarios sanos después de la administración intranasal. Menos del 1% de la dosis se excreta por la orina y por lo tanto no se espera que la insuficiencia renal pueda afectar a la farmacocinética del furoato de fluticasona. **Influencia hepática** No existen datos relativos a la administración de furoato de fluticasona intranasal en pacientes con insuficiencia hepática. En un ensayo en el que se administró una sola dosis de 400 microgramos de furoato de fluticasona por vía oral intravenosa a pacientes con insuficiencia hepática moderada se observó un incremento de la C₀₋₁₂ (42%) y del AUC₀₋₁₂ (172%) y una leve disminución en los niveles de cortisol (en 23% de media) en pacientes en comparación con sujetos sanos. Teniendo en cuenta los resultados de este ensayo no cabe esperar que se produzca una reducción en los niveles de cortisol en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras la exposición a una media prevista de 110 microgramos de furoato de fluticasona intranasal. Por lo tanto no es previsible que la insuficiencia hepática moderada produzca un efecto clínicamente relevante tras la administración de la dosis habitual en adultos. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Es probable que la exposición a furoato de fluticasona se vea aumentada en dichos pacientes. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Las conclusiones de los estudios generales de toxicología fueron semejantes a las observadas con otros glucocorticoides y se asociaron con una actividad farmacológica esperada. No es probable que estas conclusiones sean extrapolables a humanos, para las dosis recias recomendadas, ya que la exposición sistémica esperada es mínima. No se ha observado ningún efecto genotóxico de furoato de fluticasona en las pruebas convencionales de genotoxicidad. Además, no se produjo un aumento en la incidencia de tumores relacionados con el tratamiento en estudios de rotación de dos años de duración en ratas y ratones. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Glucosa anhidra Calixina disponible Polisorbato 80 Cloruro de benzclonina Edetato de disodio Agua purificada 6.2 Incompatibilidades No procede. **6.3 Periodo de validez** 3 años. Tras la apertura 2 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No refrigerar o congelar. **6.5 Naturales y contenido del envase** El dispositivo de Avamys suspensión para pulverización nasal es de plástico predominantemente biodegradable, con una ventolina que permite ver el contenido del frasco. El botón de activación lateral y la tapa protectora son de color azul claro. La cubierta de plástico contiene la suspensión para pulverización nasal dentro de un frasco de vidrio Tipo I de color ámbar, dotado con una bomba pulverizadora. El medicamento está disponible en los tamaños de envase 30, 60 y 120 pulverizaciones. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UK (INN Reino Unido). **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/107434/001 EU/107434/002 EU/107434/003 **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 11/01/2005/16 **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 21/02/2005 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.



ESP-FR/04/011 (marzo 2011)

El linfoma T/NK es una entidad clinicopatológica agresiva que provoca una destrucción centrofacial, iniciándose en la cavidad nasal. Se le solía denominar Granuloma Maligno Centrofacial, concepto que incluía a distintas etiologías para una clínica similar. Los avances anatomopatológicos han permitido etiquetar los casos de linfoma T/NK y distinguirlos de otras causas como granulomatosis de Wegener, causas infecciosas,... Se describió por 1ª vez en 1933, como una entidad infrecuente, agresiva y letal si no se aplica tratamiento. Se calcula que el 45 % de los linfomas nasales primitivos son de células NK. Asociado íntimamente al VEB, tiene una mayor incidencia en Asia y América del Sur^{1,2}.

Clínicamente comienza con un cuadro de insuficiencia respiratoria nasal unilateral, rinorrea mucopurulenta, sangrado y algias faciales. A medida que la lesión progresa aparece una proliferación seudotumoral destructiva nasal, la cual tiende a extenderse al resto de macizo centrofacial. En casos avanzados aparecen complicaciones como meningitis, afectación de pares craneales bajos,... y llevar a la muerte del paciente por fracaso multiorgánico. Es poco frecuente la presencia de adenopatías laterocervicales positivas en el momento del diagnóstico. Para su clasificación se utiliza la propuesta por Ann Arbor para los linfomas^{1,3}.

El diagnóstico se fundamenta en la biopsia. La tinción convencional con hematoxilina-eosina permite observar la presencia de elementos linfoides de pequeño a mediano tamaño que se disponen de forma angiocéntrica. Es típica la presencia de bandas de necrosis tumoral, denominada necrosis coagulativa. La confirmación diagnóstica requiere el uso de las modernas técnicas de inmunohistoquímica, para precisar el tipo de los elementos linfoides. Se tratan de linfocitos citolíticos (Natural Killers) que son CD3+ citoplásmico, CD3- de superficie, CD56 +, CD2+ y VEB+. Completamos el estudio con técnicas de imagen (RMN y TC) para ver el grado de destrucción y extensión, y permitir un análisis preciso preterapéutico si se piensa dar radioterapia^{1,3}.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras patologías que produzcan clínica nasosinusal similar: Granulomatosis de Wegener, fundamentalmente. En menor medida causas infecciosas como TBC, granuloma piógeno; tumores como el carcinoma epidermoide, rabdomiosarcoma,... y de origen tóxico como la cocaína².

No existe un consenso terapéutico en cuanto al tratamiento. En la mayoría de los pacientes se emplea poliquimioterapia, a base de antraciclina, superponible a los tratamientos de los linfomas "convencionales" más agresivos. Suele asociarse a radioterapia externa de consolidación posterior, a dosis totales de 40-50 Gy, irradiando la pirámide nasal, senos, nasofaringe y anillo de Waldeyer. Los pocos casos de linfomas T/NK muy localizados se tratan con radioterapia externa como 1ª opción, dejando la

quimioterapia en casos de persistencia o recidiva tumoral. Lógicamente, éstos son los casos con mejor pronóstico. La cirugía, como se presupone, no se contempla como opción, tanto por la naturaleza como por la localización de la lesión^{4,5}.

Conclusión

El linfoma T/NK nasal extranodal es una entidad clínico patológica caracterizada por su mal pronóstico y su asociación con el VEB. Se trata de una enfermedad muy infrecuente y de mal pronóstico, incluso con una instauración precoz del tratamiento. Es peor, en comparación con otros tipos histológicos, los linfomas B y T nasales.

El estudio anatomopatológico es la prueba gold standard para el diagnóstico, permitiendo establecer la causa de forma precisa y descartar otras enfermedades como la granulomatosis de Wegener, procesos infecciosos, causas tóxicas y otros tumores de distinta estirpe.

Aún no disponemos de unos protocolos terapéuticos normalizados, lo cual obliga a una colaboración entre los distintos especialistas para obtener la mejor solución. Solamente los estadios más localizados que se benefician de una radioterapia externa, presentan un mejor pronóstico.

Bibliografía

1. Márquez F, Méndez C, Escobar P, Villacampa JM, Sanabria J, Gutierrez R et al. Linfomas de fosas nasales, consideraciones clínicas y anatomo-patológicas. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003; 54: 31-38.
2. Martínez -Ruiz E, Revert A, Pinazo I, Caldach L, Lombartch B, Ferrández A. Linfoma nasal de células T/ NK asociado a virus de Epstein-Barr: a propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2002;30(3):103-6.
3. Vélez García-Nieto A, Moreno Jiménez JC. Linfomas cutáneos de células citotóxicas. *Piel*. 2001; 16:193-7.
4. Sakamoto M, Miyairi Y, Ishizawa M. Optimal specimen site for diagnosis of nasal T/NK cell lymphoma and including bone marrow transplantation. *Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003; 65:275
5. You JY et al. Radiation therapy versus chemotherapy in the treatment for localized nasal natural killer (NK/T) cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann. Oncol*. 15:618-625.

Correspondencia

Dr. Jesús Verge González
Le Corbusier, 3 - 2º A
29018 MALAGA
e-mail: kokiverge@hotmail.com