

INFORME DE CASO

Granulomatosis linfomatoide con manifestaciones infrecuentes. Informe de caso

Lymphomatoid granulomatosis with rare manifestations. Case report

Pedro Rosales Torres¹ , Pedro León Acosta^{1*} 

¹Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Manuel Ascunce Domenech”, Camagüey, Camagüey, Cuba

*Pedro León Acosta. leomp3726@gmail.com

Recibido: 24/06/2023 - Aprobado: 31/08/2023

RESUMEN

Introducción: la granulomatosis linfomatoide es una enfermedad muy infrecuente; este es el primer caso informado en el hospital.

Información del paciente: varón de 44 años, con antecedentes de salud y sin hábitos tóxicos que comenzó con síntomas respiratorios, lesiones dermatológicas, síndrome constitucional y paraplejía flácida. Los exámenes complementarios mostraron pancitopenia, en la radiografía y en la tomografía de tórax se apreció una imagen sugestiva de metástasis pulmonar; una resonancia magnética mostró lesión compresiva a nivel dorsal. Los estudios anatomopatológicos de piel y pulmón evidenciaron una granulomatosis linfomatoide con invasión medular. El paciente recibió tratamiento con quimioterapia y falleció abruptamente al mes de iniciado el mismo.

Conclusiones: la granulomatosis linfomatoide es una enfermedad infrecuente considerada actualmente como una neoplasia linfoide asociada al virus de Epstein-Barr y con linfoma B de células grandes. Se presenta en este paciente acompañada de lesión neurológica; el diagnóstico solo fue posible por estudios anatomopatológicos. Resultó imposible la realización de necropsia por negativa familiar.

Palabras clave: granulomatosis linfomatoide; diagnóstico; tratamiento

ABSTRACT

Introduction: lymphomatoid granulomatosis is a very rare disease; This is the first case reported in the hospital.

Patient information: 44-year-old male, with a health history and no toxic habits, who began with respiratory symptoms, dermatological lesions, constitutional syndrome and flaccid paraplegia. Complementary examinations showed pancytopenia, and the chest x-ray and tomography showed an image suggestive of lung metastasis; An MRI showed a compressive lesion at the dorsal level. The anatomopathological studies of the skin and lung showed a lymphomatoid granulomatosis with medullary invasion. The patient was treated with chemotherapy and died abruptly one month after it began.

Conclusions: lymphomatoid granulomatosis is a rare disease currently considered a lymphoid neoplasm associated with Epstein-Barr virus and large B cell lymphoma. It occurs in this patient accompanied by neurological injury; The diagnosis was only possible by anatomopathological studies. It was impossible to perform an autopsy due to family refusal.

Key words: lymphomatoid granulomatosis; diagnosis; treatment

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis linfomatoide (GL) fue descrita por primera vez por Liebow y colaboradores⁽¹⁾ en 1972. Inicialmente se consideró una enfermedad causada por una proliferación de células linfoides de estirpe T, pero actualmente se considera un tipo poco frecuente de linfoma de células B grande asociado a la infección por virus de Epstein-Barr (VEB) de afectación extranodal casi exclusiva y caracterizada por un patrón de crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo.⁽²⁾ Es una enfermedad infrecuente, que constituye una variedad de neoplasias linfoproliferativas primarias del pulmón y desconocida no solo por gran número de Especialistas en Medicina Interna, sino también de otras especialidades médicas que tienen relación con ella; son escasos los informes sobre este padecimiento en la literatura médica. Su tratamiento y su pronóstico no están definidos; su diagnóstico es difícil y complejo debido a su similitud con procesos vasculíticos, por lo que es importante la sospecha clínica.⁽³⁾

Se han separado los casos en tres grados histológicos en función de la cantidad relativa de células tumorales y de células reactivas, se asigna un grado a la enfermedad entre 1 y 3. El grado 1 se caracteriza por un predominio neto de linfocitos de pequeño tamaño sin atipia citológica, ocasionales células linfoides transformadas por el VEB (menos de cinco células infectadas por este virus en un campo de gran aumento) y la ausencia de necrosis; el grado 2 por un número variable de células linfoides transformadas por el VEB (entre cinco y 20 células infectadas) y el grado 3 presenta un gran número de células linfoides transformadas por el VEB (más de 50 células infectadas acompañadas de escasos linfocitos de pequeño tamaño y áreas extensas de necrosis);^(4,5) este paciente mostró un grado 2.

Se presenta el caso de un paciente afectado por esta enfermedad que representa el primer caso informado en este hospital en cuatro décadas.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente masculino, blanco, de 44 años de edad, Médico Veterinario de profesión, con antecedentes de salud, sin antecedentes familiares o laborales de interés y sin hábitos tóxicos. Comenzó con fiebre vespertina de 38°C y 39°C y dificultad respiratoria no relacionada con esfuerzo y asociada a tos seca de predominio nocturno; todos estos síntomas se acompañaron de afectación constitucional expresada por astenia, anorexia y palidez mucosa. El médico de su consultorio le indicó broncodilatadores y esteroides. A los diez días presentó lesiones cutáneas no pruriginosas a nivel del tronco y del brazo derecho.

Acudió al Servicio de Urgencias del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario "Manuel Asuncion Domenech" de la Ciudad de Camagüey, de la Provincia del mismo nombre, allí se decidió su ingreso.

Hallazgos clínicos

Al examen físico se constataron palidez cutáneo mucosa, lesiones cutáneas en forma de pápulas rojo-violáceas y dolorosas que medían entre 5mm y 1cm aproximadamente, confluentes (Figura 1), localizadas fundamentalmente en el tronco y el miembro superior derecho. Llenado capilar de 4 segundos.



Figura 1. Macrofotografía. Lesión compleja maculopapulonecrotica exofítica

Sistema respiratorio: frecuencia respiratoria: 27 respiraciones por minuto, murmullo vesicular disminuido, estertores crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares, no pectoriloquia áfona.

Sistema cardiovascular: frecuencia cardíaca central: 103 latidos por minuto, TA (tensión arterial): 100/70mmHg, latidos cardiacos rítmicos, no soplos.

Sistema digestivo: boca sin alteraciones, abdomen globuloso, depresible, no doloroso, no visceromegalia. No soplos abdominales. Ruidos hidroaéreos normales.

Sistema hemolinfopoyético: no esplenomegalia, no adenopatías, percusión ósea no dolorosa. Prueba de Rumpel-Leede negativa.

Sistema genitourinario: no nefromegalia. Sin alteraciones.

Sistema nervioso: sin alteraciones.

Evaluación diagnóstica

Se le realizaron múltiples exámenes complementarios:

Hemoglobina (Hb): 7,5g/l

Leucocitos: $2,5 \times 10^9/l$

Plaquetas: $35 \times 10^9/l$

Cultivos de sangre, orina, heces fecales y pruebas serológicas para múltiples microorganismos bacterianos y virales: todos negativos.

Estudios inmunológicos como anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anti fosfolípidos y electroforesis de proteínas: todos normales.

El medulograma, la biopsia medular y el medulocultivo descartaron procesos linfoproliferativos, neoplásicos o infecciosos; se encontró hiper celularidad sin alteraciones de maduración de las diferentes series hematopoyéticas.

Fondo de ojo: sin alteraciones.

Electrocardiograma: taquicardia sinusal. No alteraciones del segmento ST y de la onda T.

Ultrasonido abdominal: normal.

Intervención terapéutica

Ante el diagnóstico de GL sistémica se impuso tratamiento con régimen CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metilprednisolona), al que se le añadieron alopurinol, omeprazol en ciclos y transfusión de dos unidades de glóbulos rojos. Tuvo una mejoría ostensible de todos los síntomas y los signos, excepto de la paraplejía.

Seguimiento y resultados

A los treinta días aproximadamente comenzó con disnea, taquicardia y empeoramiento progresivo de su estado clínico y falleció. No fue posible la realización de necropsia por negativa familiar.

Se le realizaron una radiografía de tórax (Figura 2) y una tomografía axial computadorizada -TAC- (Figura 3) en las que se observaron imágenes radiopacas bilaterales de aspecto metastásico.

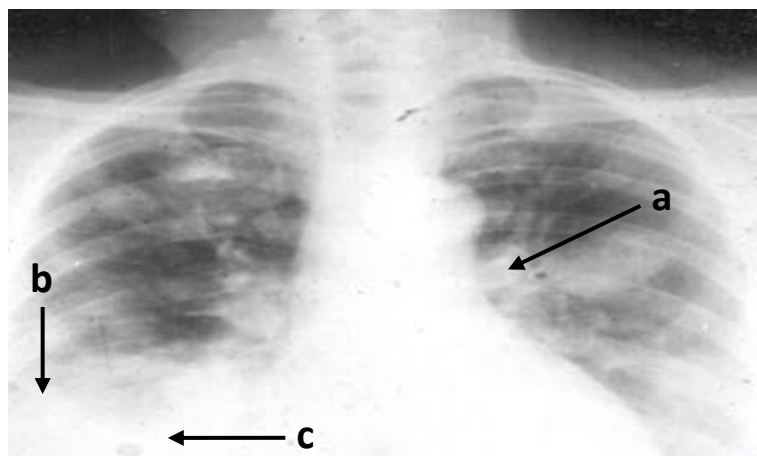


Figura 2. Radiología de tórax (posición anterior). Imágenes radiopacas bilaterales localizadas en regiones hiliares (a), periféricas (b) y basales (c) de ambos pulmones



Figura 3. TAC de pulmón. Presencia de imágenes isodensas en segmentos posteriores que impresionan metástasis múltiples, algunas con tendencia a la nodulación

Se realizó biopsia de las lesiones, que resultó en lesiones angiocéntricas del plexo superficial y profundo de la dermis, acompañadas de necrosis y reacción granulomatosa (Figura 4).

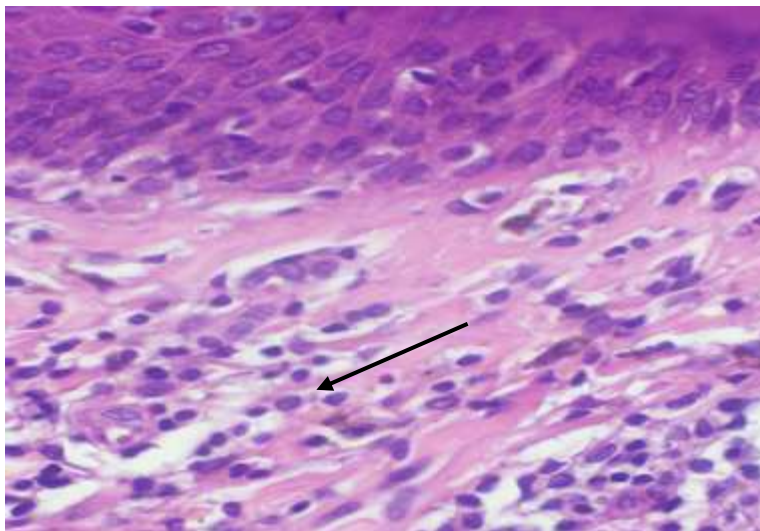


Figura 4. Microfotografía. Corte histológico de piel. Lesiones angiocéntricas del plexo superficial y profundo de la dermis. H/E-20x

Al día siguiente de realizada la biopsia de piel comenzó con dolor en la columna dorsolumbar que no se aliviaba con analgésicos y que requirió el uso de opiáceos; el examen físico neurológico fue compatible con paraparesia flácida, por lo que se le realizó una resonancia magnética nuclear -RMN- (Figura 5) que reveló: infiltrado de forma difusa tumoral con extensión a la médula espinal y lesiones líticas de cuerpos vertebrales D4 y D5 por posible infiltración metastásica de una neoplasia de pulmón.

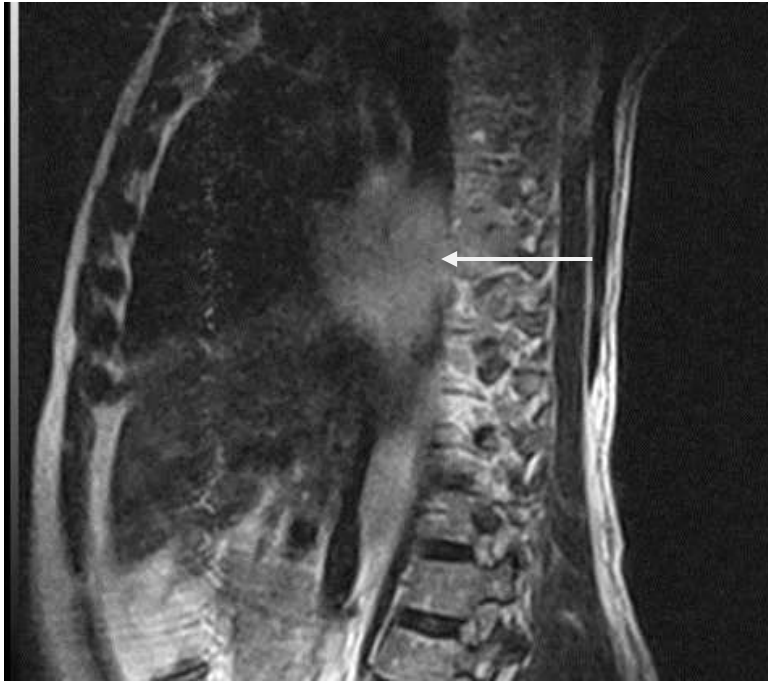


Figura 5. RMN de columna dorsal. Obsérvese infiltrado de forma difusa tumoral con extensión a la médula espinal y lesiones líticas de cuerpos vertebrales D4 y D5

Se realizó una CAAF (citología aspirativa con aguja fina) de pulmón (Figura 6) y se obtuvo un infiltrado pulmonar con presencia de células atípicas Stembergoides acompañado de abundantes células inflamatorias, histiocitos y células plasmáticas; además se observaron pequeños granulomas y linfocitosis. Posteriormente la inmunohistoquímica con CD 30, intensamente positiva, confirmó el diagnóstico de la enfermedad (Figura 7).

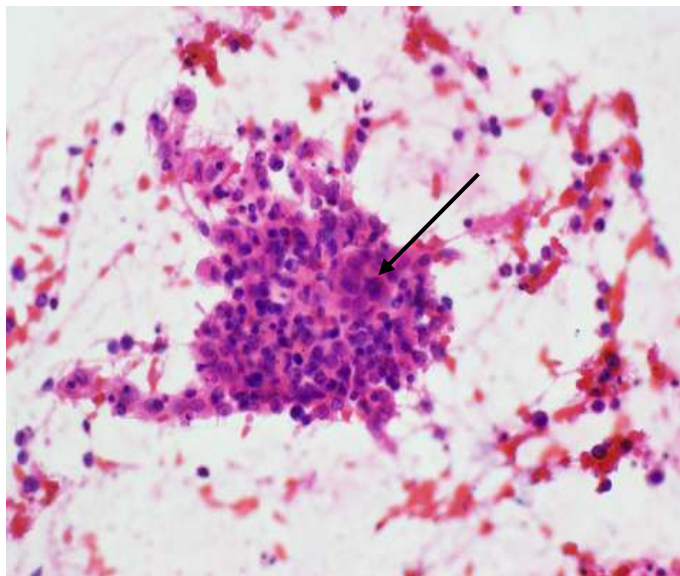


Figura 6. Microfotografía de la lesión. Obsérvese infiltrado pulmonar con presencia de células atípicas Stembergoides acompañado de abundantes células inflamatorias, histiocitos y células plasmáticas; además se observan pequeños granulomas y linfocitosis. H/E-40X

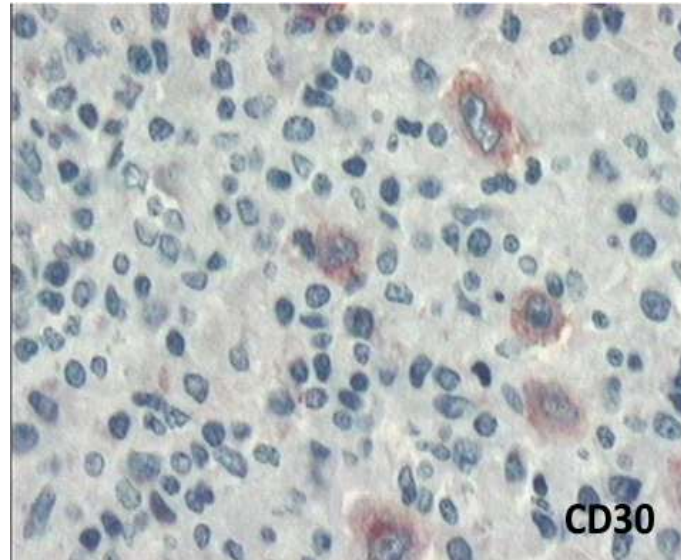


Figura 7. Inmunohistoquímicas. Intensamente positivo para CD 30

DISCUSIÓN

La GL es considerada actualmente como un proceso linfoproliferativo poco frecuente en el que la célula tumoral es un linfocito B infectado y transformado por el VEB.⁽⁵⁾ Estas células tumorales se acompañan de un número variable de células plasmáticas, células linfoides de morfología inmunoblástica, linfocitos T de pequeño tamaño y carácter reactivo que suelen ser CD₄⁺ e histiocitos.⁽⁶⁾ La afectación es extranodal y presenta un crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo, que ocasiona daño vascular por diferentes mecanismos; por tanto, los síntomas de la enfermedad son los derivados de la lesión vascular en los diferentes órganos afectados.⁽⁷⁾ Se trata de una enfermedad rara, el conocimiento sobre ella aún es escaso y su incidencia es mayor en la quinta década de la vida y en hombres, aunque se refiere que no existen diferencias entre ambos sexos;^(2,3) es rara en niños y adolescentes.⁽⁵⁾

Los principales órganos afectados son el pulmón, en el 50% de los casos, la piel, el tracto gastrointestinal, el hígado, los riñones, el corazón y el sistema nervioso central (SNC),^(6,7,8) como se aprecia en este enfermo. La GL suele presentarse en relación con inmunosupresión y se documentan casos asociados a trasplantes de órganos, al síndrome de Wiskott-Aldrich, al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y al síndrome proliferativo ligado al cromosoma X.^(3,4) Pese a que la GL es un proceso linfoproliferativo, llama la atención que suele mostrar respeto por los órganos linfoides secundarios como el bazo y los ganglios linfáticos.^(6,9) De forma muy infrecuente la enfermedad puede afectar la médula ósea y causar citopenias hematológicas,^(4,6,9) algo observado en este caso. Se han descrito casos de hematopoyesis extramedular asociada a GL sin detectarse evidencia de afectación medular.⁽⁹⁾ Este enfermo no presentó esplenomegalia ni adenopatías.

La GL es una enfermedad histológicamente similar a un linfoma, pero debido al característico infiltrado linfoide pleomórfico, al componente inflamatorio y a la

ausencia de linfonodos comprometidos no fue designada como un linfoma a pesar de su mal pronóstico y la progresión sistémica en algunos casos.⁽¹⁰⁾ Varios estudios de linfomas pulmonares de células grandes han identificado casos indistinguibles de una GL. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado celular pleomorfo compuesto por células linfoides grandes atípicas mezcladas con linfocitos pequeños, plasmocitos, histiocitos epiteloideos y otras células inflamatorias. Pueden verse pequeños granulomas no caseosos, pero es la invasión vascular el sello de la GL que muestra infiltrado transmural de arterias grandes, medias y venas que pueden producir necrosis de la pared del vaso. La oclusión del lumen con extensa necrosis isquémica puede producir zonas de infarto con células necróticas tumorales. En la GL no se observa necrosis caseosa ni fibrinoide.^(1,3,5,7) Los estudios de inmunofenotipo de GL revelan que la mayoría de las células del infiltrado son linfocitos B y muestran reacción positiva para CD 79, CD 30 y CD 43 en algunos casos, CD 15 negativo y reacción para EBER-1 (virus de Epstein-Barr oncohematológico) y LMP (proteína ligadora de membrana) positiva.⁽¹⁰⁾ La mayoría de los casos corresponde a lesiones linfoproliferativas B ricas en células T.^(1,2) Las células grandes atípicas se tiñen con marcadores B como CD 20 y CD 79 y coexpresan LMP (VEB).^(5,7) Estudios recientes han mostrado que la mayoría de los casos de GL contienen ácido desoxirribonucleico(ADN) del VEB.^(5,6)

El diagnóstico diferencial se plantea con vasculitis como la granulomatosis de Wegener y la enfermedad de Churg-Strauss debido la afectación de los vasos. Otros diagnósticos diferenciales importantes son con la hiperplasia linforreticular nodular primaria pulmonar, el linfoma de Hodgkin variante clásica, el linfoma T/NK extranodal de tipo nasal, el linfoma T periférico, los tumores como el carcinoma de pulmón tipo linfoepitelioma⁽¹¹⁾ y la histiocitosis de células de Langerhans. El tratamiento de la GL es variado y se describe el trasplante de médula ósea, el uso del interferón alfa-2a y el tratamiento con ciclofosfamida y esteroides. Otros autores prefieren utilizar el sistema CHOP,^(11,12) que fue utilizado en este paciente. Debido al avance en los últimos años en el campo de los anticuerpos monoclonales y al conocido efecto del rituximab en neoplasias hematológicas como el linfoma de células B se ha logrado mejorar, de manera considerable, el pronóstico de estos pacientes. También se ha empleado el rituximab con el régimen CHOP, pero con resultados no muy alentadores.⁽¹²⁾

La granulomatosis linfomatoide es una enfermedad rara desconocida por gran cantidad de Especialistas en Medicina Interna y de otras especialidades. Se encuentra en ambos sexos y es más común en la quinta década de la vida y muy infrecuente en niños y adolescentes. El pulmón es el principal órgano afectado, aunque puede lesionar otros órganos y ocasionar variadas manifestaciones clínicas. En este enfermo se presentaron afectaciones en la piel, la médula ósea y la columna dorsal y fiebre, lo que no es común en estos casos. El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas, histopatologías e inmunohistoquímicas. La enfermedad debe ser estudiada de forma interdisciplinaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. Hum Pathol [Internet]. 1972 [citado 25/06/2022];3(4):457–558. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4638966/>. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(72\)80005-4](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(72)80005-4)
2. Rodríguez R, Nimchinsky E, Liu JK, Baisre de León A. Granulomatosis linfomatoide cerebral, con clonalidad del receptor de células T. A propósito de un caso. Arch Patol [Internet]. 2020 [citado 25/06/2022];1(5):2–6. Disponible en: <https://archivosdepatologia.com/index.php/ArchPat/article/view/38>. <https://doi.org/10.47579/AP.20.05.0030>
3. García de la Torre M, Bouza Jiménez Y, Acosta País SM, Misa Menéndez M. Granulomatosis linfomatoide. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2019 [citado 25/06/2022];17(4):586-593. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1800/180062056016/html/>
4. Katzenstein AL, Peiper SC. Detection of Epstein–Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. Mod Pathol [Internet]. 1990 [citado 25/06/2022];3(4):435–441. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2170969>
5. Pascua J, Ramírez JI, Méndez J, Bosio M, Salvado A. Sospecha de granulomatosis linfomatoidea. Front Med [Internet]. 2022 [citado 20/10/2022];17(3):211-213. Disponible en: https://adm.meducatium.com.ar/contenido/numeros/8202203_300/pdf/8202203.pdf . <https://doi.org/10.31954/RFEM/202203/0211-0213>
6. Chavez JC, Sandoval-Sus J, Horna P, Dalia S, Bello C, Chevernich P, et al. Lymphomatoid Granulomatosis: A Single Institution Experience and Review of the Literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2016 [citado 25/06/2022];16(Suppl):S170-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521314/>. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.024>
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood [Internet]. 2016 [citado 25/06/2022];127(20):2375-2390. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/>. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
8. Lisbona Ortega R, Gómez Zaragoza C, Guasch Arriaga I, Mate Sanz JL, Urbano Rodríguez M, Margelí Cervera V. Linfomas torácicos de presentación extranodal. Seram [Internet]. 2021 [citado 25/06/2022];1(1):2-34. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4183/2649>
9. Schoen FJ, Cotran RS. Vasos sanguíneos. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 6a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p. 519-569.
10. Salinas J, Leiva I, González S. Proliferaciones linforreticulares del pulmón. Rev Chil Enf Respir [Internet]. 2006 [citado 25/06/2022];22:108-116. Disponible en: <http://revchilenfermrespir.cl/pdf/S0717-73482006000200006.pdf>
11. Nishihara H, Tateishi U, Itoh T, Nagashima K, Tanaka S. Immunohistochemical and gene rearrangement studies of central nervous system lymphomatoid granulomatosis. Neuropathology [Internet]. 2007 [citado 25/06/2022];27(5):413–418. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018473/>. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00804.x>

12. Bento de Miguel L. Análisis de factores pronósticos clínicos y biológicos en el linfoma difuso de célula grande B tratado con R-CHOP con o sin radioterapia [tesis doctoral]. Islas Baleares: Universidad de las Islas Baleares; 2019 [citado 25/06/2022]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11201/151091>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

PRT: conceptualización, investigación, metodología, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

PLA: investigación, supervisión, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).