

Granulomatosis linfomatoidea (GL)

Lymphomatoid granulomatosis

PAZ Eliana*, ACOSTA Raúl*, CALVO Armando*, y SILICANI Armando*.

*Servicios de Medicina Interna y Reumatología, Departamento de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Presentamos un paciente con compromiso multiorgánico, sugerente de vasculitis sistémica, cuyas biopsias fueron compatibles con granulomatosis linfomatoidea (linfoma angiocéntrico).

REPORTE DEL CASO

Paciente varón de 44 años de raza negra, natural de Ica, procedente de Lima, hospitalizado en enero de 1990 con un tiempo de enfermedad de 7 meses. En julio de 1989 presenta odinofagia, sensación de ardor faríngeo y tupidez nasal, recibe varios esquemas antibióticos sin mejoría. Dos meses después desarrolla disfagia a sólidos. malestar general, pérdida de peso (6 kilos en los últimos meses). En noviembre presenta lesiones nodulares en troncos y extremidades, sin dolor ni eritema, que se ulceran y luego se cubren de costras; durante esta época nota hinchazón de la pierna derecha hasta la rodilla.

El examen reveló un paciente febril, taquicárdico. En piel: se observaron nódulos de diferente diámetro, el mayor de 3 cms., úlceras con bordes en sacabocado, algunas de superficie costrosa, distribuidas en miembros inferiores, región cervical posterior y tronco. Edema en miembros inferiores, asimétrico mayor en el miembro inferior derecho. Microadenopatía generalizada. En ojos epiescleritis, agudeza visual normal en el ojo derecho, visión cuenta/dedos a 1.5 m. en el ojo izquierdo, motilidad normal, cornea turbia y Tyndall ++++ en vítreo de OI. Fondo de ojo: normal en OD; en OI no se pudo observar. En Mucosa oral se observaron úlcera en paladar blando, de bordes definidos en sacabocado, de aproximadamente 0.8 cm., de diámetro. En tórax y pulmones, respiración ruda en ambos campos pulmonares. En aparato cardiovascular, taquicardia rítmica. En genitourinario, epidídimos engrosados y con nódulos. El resto del examen clínico no fue contributivo.

EXÁMENES AUXILIARES

Eritrosedimentación 33 mm/h (West.), hematocrito, 40%, linfopenia, trombocitosis, VDRL no reactivo, aglutinaciones en placa: tíficas paratíficas y brucella negativas, crioglobulinas 136 ng/ml (VN: 80ng/ml), FR(-), AAN (-) LE(-), C3 110mg. (VN: 8-140), HBsAg (-), Prot C reactiva 3+/4+, inmunoelectroforesis normal, proteínas 5.35 gr./dl, albúmina 1.9 gr./dl. Proteinuria 1.62 g/24 h, depuración de creatinina 38.8 cc/x²/1.73 m². Examen de sedimento de orina: cilindros granulosos, leucitarios y

hialinos. Estudio de BK negativo en esputo, orina y lesiones dérmicas; hemocultivos y urocultivo negativos.

El aspirado de médula ósea demostró anemia por enfermedad crónica y eosinofilia. Rx. de tórax: infiltrado intersticial bilateral con nódulo de 0.8 cm., de diámetro en base pulmonar izq; Rx. de senos paranasales: transparencia disminuída de senos frontales y maxilares, mayor en el lado izq. en rinofaringe imagen radiopaca de densidad de partes blandas. Ecografía abdominal: riñones pequeños, suprarrenal derecha aumentada de tamaño. La fibrobroncoscopia mostró compromiso bilateral de cuerdas vocales por lesiones granulomatosas y dilatación con engrosamiento de la pared del bronquio del lóbulo superior derecho. EKG: taquicardia sinusal. Ecocardiograma: "pericarditis", sin repercusión hemodinámica.

BIOPSIAS

Nódulo en pierna izq.: en dermis profunda y subcutáneo, se observa proliferación de células de estirpe linfoide medianamente diferenciadas en relación a linfoma linfocítico de tipo angiocéntrico. Úlcera de paladar: infiltrado inflamatorio agudo y crónico, marcada hipertrofia de células endoteliales vasculares. No se observaron células neoplásicas. Granuloma de cuerda vocal: necrosis extensa con tejido de granulación y proliferación linfoide atípica con tendencia angiocéntrica. Trama bronquial: no cambios atípicos.

EVOLUCIÓN

Por la severidad del cuadro, aún antes de tener los resultados de las biopsias, se inició tratamiento con prednisona 1 mg/kg/d, lográndose recuperación parcial del compromiso ocular. Hecho el diagnóstico de GL, es transferido al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, donde fallece poco después de iniciada terapia inmunosupresora. Los hallazgos de necropsia confirmaron el diagnóstico, observándose extensa infiltración linfoidea de riñones, suprarrenales y ganglios retroperitoneales.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de GL depende del reconocimiento de una triada histológica característica: 1) infiltrado linfoide polimórfico, 2) angeítis y 3) granulomatosis. El hallazgo más característico es la presencia de un infiltrado linfoide polimórfico de linfocitos pequeños, células plasmáticas y un número variable de células mononucleares grandes atípicas. La angeítis implica la infiltración transmural de las paredes de arterias y venas, por células linfoides.

La granulomatosis linfomatoidea fue descrita por Liebow y col. , como una granulomatosis destructiva de distribución angiocéntrica, con formación de grandes nódulos necrotizantes (1); ésta infiltración vascular es característica y actualmente se le denomina "lesión inmunoproliferativa angiocéntrica" (2). El órgano más afectado es el pulmón, pudiendo comprometerse el tracto respiratorio alto, la piel, los riñones y el SNC; siendo infrecuente el compromiso de la médula ósea, el bazo y los nódulos linfáticos periféricos.

La enfermedad es más frecuente en hombres (hombre/mujer: 2/1 a 3/1, con un inicio usual en la quinta o sexta década de la vida (3). Casi todos los pacientes manifiestan síntomas respiratorios, generalmente tos, asociados con fiebre y pérdida de peso. También son frecuentes las manifestaciones extratorácicas, que incluyen compromiso dérmico (rash, nódulos) en 37%; compromiso nervioso central, neuropatía craneal o periférica, en 30% (4). Hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, orquitis y uveitis son hallazgos menos frecuentes. Estudios necrópsicos realizados en 72 pacientes mostraron en un tercio de los casos infiltración renal característica, exclusivamente parenquimal, sin hallarse glomerulonefritis; otras zonas infiltradas fueron hígado, cerebro y bazo; las suprarrenales y el corazón estuvieron comprometidas con menor frecuencia; pocos casos tuvieron compromiso de páncreas, tracto gastrointestinal y próstata (8). En la Rx. de tórax se puede observar nódulos, en ocasiones cavitados, la adenopatía intratorácica es rara al igual que la periférica.

Hasta hace pocos años la LG se ha asociado a un mal pronóstico, con una mortalidad de 57%, actualmente la quimioterapia agresiva ha mejorado esta situación (5).

El diagnóstico diferencial incluye la granulomatosis de Wegener y otros tipos de linfoma maligno.

La granulomatosis de Wegener difiere anatomopatológicamente del LG, en que el infiltrado está compuesto por células inflamatorias agudas y crónicas y el vaso está afectado por una necrosis focal; no se trata de una infiltración transmural de células linfoides. Otros tipos de linfoma malignos, incluyendo los linfomas Hodgkin y no Hodgkin, pueden mostrar hallazgos histológicos que se superponen con GL. El reconocimiento de Enfermedad de Hodgkin necesita la identificación diagnóstica de las células de Reed-Sternberg. Es más difícil distinguir GL, de otros tipos de linfoma no Hodgkin; en estos casos se recurre a la triada histológica, reservándose el término GL para aquellos casos en que éste se cumpla. Para distinguir GL de otros tipos de linfoma, es muy útil detectar la presencia de infiltrado polimórfico al menos en una porción del tumor, la infiltración vascular no es útil para este fin (7).

En relación a su patogénesis, Pisan y De Remee, Liebow y col postulan que la infección por el virus Epstein-Barr puede tener un importante rol (7).

El término “granulomatosis linfomatoidea”, cuidadosamente elegido por Liebow y col., hace más o menos 20 años, probablemente sea abandonado a favor de un nombre que destaque el conocimiento actual de su naturaleza maligna. Son dos las principales alternativas. Lipford y col. (5) proponen el término de “lesión angiocéntrica inmunoproliferativa”, abarcando lesiones de diverso grado de severidad, desde las de bajo grado con origen histológico impreciso o grado I, hasta los de alto grado, verdaderos linfomas angiocéntricos o grado III. Katzenstein y Askin, proponen el término Granulomatosis Linfomatoidea-linfoma (GL-L), que tiene la ventaja de preservar este grupo separado de otros tipos de linfoma no-Hodgkin (8).

Dejando aparte la terminología, GL debe ser tomada como parte de la familia de linfomas periféricos de células T con hallazgos clínicos e histopatológicos propios.

Correspondencia:

Dr. Armando Calvo. Unidad de Inmunoreumatología. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado s/n. San Martín de Porras. Apartado Postal 5045, Lima 100, PERU.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liebow A, Carrington C & Friedman P: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; 3: 457-578.
2. Jaffe E: Pathologic and Clinical Spectrum of post-thymic T-cell malignancies. *Cancer Invest* 1984; 2: 413-426.
3. Franci A, Hagnes B, Costa J, et al: Lymphomatoid granulomatosis: perspective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Engl J Med* 1982<; 306: 68-74.
4. Koss M, Hochholzen L, Langlss J, et al: Lymphomatoid granulomatosis: a Clinicopathologic study of 42 patients. *Pathology* 1986; 18: 283-288.
5. Lipford E Jr, Margolick J, Longo D, Fauci A & Jaffe E: Angiocentric Immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988; 72: 1674-1681.
6. Weis J, Winter W, Phyliky R & Banks P: Peripheral T-cell lymphomas: histologic, immunohistologic and clinical characterization. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 411-426.
7. Pisoni R & De Remeer R: Clinical implications of the histopathologic diagnoses of Pulmonary Lymphomatoid Granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 151-163.
8. Katzenstein A, Carrington C & Liebow A: Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer*; 1979 43: 360-373.