



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE

PRESENTA:

DR. JORGE FRANCISCO ACUÑA VALERIO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD:
MEDICINA INTERNA

ASESOR DE LA TESIS:

DR. ANGEL GABRIEL VARGAS RUIZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

MÉXICO DF, AGOSTO DE 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. ANGEL GABRIEL VARGAS RUIZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
ASESOR DE LA TESIS

***“Nuestro conocimiento es necesariamente finito,
Mientras que nuestra ignorancia es necesariamente infinita”***

Karl Popper

DEDICATORIAS

A DIOS:

Por TODO, Gracias.
Por los talentos en especial,
Que tanto me ha costado poner a trabajar.
Por la tranquilidad y esperanza que me diste en los peores días.

A María:

Por todas las lágrimas y esfuerzos para llegar hasta aquí.
Por todo lo que tuvimos que pasar para alcanzar estos logros.
Por todo lo que se ha tenido que sacrificar,
y que necesariamente se tendrá que seguir sacrificando.
Por todo aquello en que se fundamentaron estos años de trabajo.
Lo hubiéramos podido haber hecho de una forma distinta,
y creo que e igualmente lo habríamos logrado.

A mis padres:

Por su constante ejemplo de vida y amor.
Me muestran cada día que la unidad
y el apoyo se pueden dar de forma absoluta,
sin que llegue a importar nada más.
Por lo que han tenido que sacrificar por sus hijos.
Por haber sido y seguir siendo el aliento, la luz y la fuerza,
necesarios para haber llegado a este momento.
Por ser quienes son; Por ser como son.

A mis hermanos:

Por lo que les he tenido que quitar, pero que sé que un día les voy a dar.
Por todo lo que les prometí y no les pude dar.
Por haber querido ser mis amigos, aunque no escogimos ser hermanos.
Por haberme ayudado siempre a ver las cosas de una forma
menos complicada, pero igual de válida y exitosa.

A mis amigos de generación:

Por hacerme olvidar que dejé en Zacatecas mi vida entera.
Por demostrarme que siempre se puede volver a iniciar algo.
Por hacerme entender que en cualquier momento, y en cualquier lugar, puedes
conocer a personas valiosas.
Por hacer de la residencia mucho más que una obligación.

INDICE

<u>Contenido</u>	<u>Página</u>
Índice	4
Índice de tablas y figuras	5
Resumen	8
Summary	9
Antecedentes	10
Introducción	10
Generalidades	10
Manifestaciones Clínicas	13
Estudios de laboratorio	15
Imagenología	16
Patogenia y Anatomía Patológica	19
Tratamiento	23
Pronóstico	25
Justificación	27
Objetivos	28
Material y Métodos	29
Resultados	30
Caso 1	30
Caso 2	37
Caso 3	41
Caso 4	44
Análisis	48
Discusión y Conclusiones	53
Referencias Bibliográficas	55

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<u>Contenido</u>	<u>Página</u>
Tabla 1	12
Tabla 2	13
Tabla 3	15
Tabla 4	17
Tabla 5	49
Tabla 6	50
Tabla 7	51
Figura 1	18

Figura 2	20
Figura 3	31
Figura 4	32
Figura 5	32
Figura 6	33
Figura 7	34
Figura 8	35
Figura 9	36
Figura 10	37
Figura 11	37
Figura 12	38
Figura 13	38
Figura 14	39
Figura 15	39
Figura 16	39
Figura 17	40
Figura 18	40
Figura 19	42
Figura 20	42
Figura 21	42
Figura 22	43
Figura 23	43
Figura 24	43
Figura 25	44
Figura 26	45
Figura 27	45
Figura 28	45
Figura 29	45
Figura 30	46
Figura 31	46
Figura 32	47

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE

RESUMEN

La granulomatosis linfomatoide (GL) es una rara enfermedad linfoproliferativa asociada a linfocitos B, que fue descrita desde hace cerca de 40 años, pero que hasta recientemente se ha podido clasificar de forma apropiada. Se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios y/o sistémicos, asociados a infiltrados pulmonares únicos o múltiples, que se presenta en pacientes inmunocomprometidos. A pesar de que los linfocitos T predominan en las reacciones, se sabe en la actualidad que este tipo de células son en realidad reactivos, y que los linfocitos B en cambio corresponden a una neoplasia. El virus de Epstein-Barr tiene un papel fundamental en la patogenia de este trastorno, y la clasificación de la enfermedad en tres diferentes grados se obtiene de la cantidad de células infectadas por el virus.

No se ha podido establecer cuál es el tratamiento idóneo, pero se sabe que para las formas leves la vigilancia puede ser adecuada, y que en cambio las formas graves, que son verdaderos linfomas, deben recibir quimioterapia combinada. Posiblemente el rituximab debe ser parte central del tratamiento.

El pronóstico sigue siendo malo, muriendo la mayoría de los pacientes en poco tiempo tras el diagnóstico, debido casi siempre a complicaciones respiratorias o infecciones.

SUMMARY

Lymphomatoid Granulomatosis (LG) is a rare lymphoproliferative disease of B-cells, described near by 40 years ago, but not well classified until recently. It's characterized by the presence of respiratory and systemic symptoms, concurrent with unique or multiple pulmonary infiltrates, in patients with immunodeficiency. T-cell predominates in the infiltrates, but they're considered reactive, while B-cell constitute a true neoplasm. Epstein-Barr virus is strongly associated in the pathogenics, and the grades of the disease are categorized by the number of Epstein-Barr virus infected B-cells.

It hasn't established the best therapy, in low grade disease surveillance may be appropriate, but in high grade disease which corresponds with true lymphoma, patients must receive combination chemotherapy. Possibly rituximab must have a central role in therapy.

It continues being a poor prognosis disease, most patients die in the following months after diagnosis, by respiratory or infectious complications.

ANTECEDENTES

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE

Introducción.

La granulomatosis linfomatoide (GL) fue descrita originalmente como una forma de angeitis pulmonar similar a la Granulomatosis de Wegener.^{1,2} Esta enfermedad corresponde a una proliferación de células linfoides, que es angiocéntrica y angiodestructiva. Es conocida también como lesión inmunoproliferativa angiocéntrica.³

Es una enfermedad rara y única, con cerca de 600 casos en la literatura internacional, desde reportes de casos hasta series de cerca de 150 pacientes.^{1,3} Su evolución es variable, presentándose ocasionalmente remisiones espontáneas, o en el peor de los extremos una muerte rápida.²

Aunque inicialmente se creyó que era una enfermedad linfoproliferativa de células T, debido a la abundancia de las mismas en los tejidos afectados, no se han encontrado rearrreglos de receptores de este tipo de células, y no se ha podido establecer clonalidad para ellas, por ende, se considera actualmente que los linfocitos T que se observan en las lesiones son reactivos.^{1,2,4} Hay un infiltrado inflamatorio polimorfo, que es angiocéntrico y angiodestructivo, con algunas células B grandes y atípicas.^{2,5} Esta rara enfermedad ha sido descrita también en otras especies de mamíferos.^{6,7}

Actualmente se reconoce como una forma única de desorden linfoproliferativo extranodal de células B maduras, en base a sus características clínicopatológicas, inmunofenotípicas, y la evidencia de clonalidad.^{5,8} Tiene la particularidad de ser un trastorno linfoproliferativo generalizado acompañado de angeitis, en cuya patogenia se piensa que hay factores inmunológicos, infecciosos y oncológicos.^{8,9}

Generalidades.

Por primera vez se describió como una entidad diferente a la granulomatosis de Wegener en 1972, por Liebow y colaboradores.^{1,8,9} Se le conoce también como linfoma angiocéntrico o lesión inmunoproliferativa angiocéntrica.^{5,9} Cerca del 25% de los casos se comporta en algún momento de su evolución como un linfoma agresivo difuso de células B y actualmente está bien reconocido que los casos

más afectados son verdaderos linfomas de predominio extranodal, con afección primaria a órganos no linfoides.^{8,9} Muchas veces es complicado distinguir entre problemas autoinmunes y enfermedades linfoproliferativas de predominio extralinfático, sobretodo si no se puede demostrar clonalidad.¹⁰

Afecta principalmente varones de la cuarta a la sexta décadas de la vida. La relación entre hombres y mujeres es de 2-3 a 1, o hasta de 6 a 1, según la serie reportada.^{1,2,3} El rango de edad es muy variable, desde los 2 hasta los 85 años. No se han identificado factores geográficos, o susceptibilidad étnica.^{1,8}

En la clasificación previa de la O.M.S. (2001) la GL se agrupaba con los trastornos linfoproliferativos asociados a trasplantes de tipo polimorfo, bajo el término genérico de proliferaciones de células B de potencial maligno incierto.⁹ La nueva clasificación de esta organización la cataloga como una neoplasia de células B maduras.³² La enfermedad guarda muchas similitudes con el linfoma angiocéntrico T/NK y hasta hace poco se considero parte del espectro de dicha neoplasia, sin embargo, en la actualidad es claro que la GL es una enfermedad linfoproliferativa de células B maduras, asociada a infección por virus de Epstein-Barr, con una reacción exuberante de células T, que en realidad son reactivas.^{3,4,8,11} No se ha esclarecido si es que el virus de Epstein-Barr causa mutaciones insercionales llevando al estado linfoproliferativo, o bien, si la enfermedad refleja solamente inmunodeficiencia.³

El pulmón es el órgano más afectado.⁹ Puede simular enfermedades inflamatorias (vasculitis), infecciosas o neoplásicas (metástasis).⁸

Es más común en pacientes inmunosuprimidos.¹² Se ha asociado a la infección por el VIH/SIDA, post-transplantados y síndrome de Winskott-Aldrich, pero también se le ha relacionado con otras enfermedades inmunodepresoras.^{1,4,11,12}

Se ha presentado en pacientes con granulomatosis de Wegener, con ANCA positivos o negativos.¹⁰ Se ha relacionado también con otros trastornos autoinmunes, como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, tiroiditis de Hashimoto, y artritis reumatoide juvenil (tabla 1).¹² En los pacientes con artritis reumatoide, la relación es más clara si utilizan metotrexate.¹¹ Se ha presentado también durante el tratamiento con imatinib.⁹

Tabla 1. Enfermedades asociadas a GL. ⁸
--

Enfermedades Malignas hematológicas
Linfoma
Enfermedad de Hodgkin
Leucemia linfoblástica
Leucemia linfocítica crónica
Mielofibrosis
Síndrome de Winskott-Aldrich
Inmunodeficiencia variable común
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Carcinoma y quimioterapia
Transplante renal
Transplante de médula ósea
Artritis reumatoide tratada con metotrexate
Sarcoidosis
Enfermedades hepáticas
Hepatitis crónica
Cirrosis biliar
Fibrosis retroperitoneal
Enfermedades dermatológicas
Dermatitis herpetiforme
Psoriasis

Se debe de pensar en esta enfermedad como diagnóstico diferencial en aquellas personas con síntomas sugerentes de algún proceso linfoproliferativo, con marcada afección de órganos no linfáticos, pero sin infiltración de ganglios linfáticos, hígado o bazo.^{3,10}

Clínicamente es muy complicado distinguir a la GL de otras enfermedades asociadas a síntomas sistémicos, síntomas respiratorios e infiltrados pulmonares. Muchas veces la enfermedad se diagnostica hasta en la necropsia.¹³

En la mayoría de las series publicadas el pronóstico es pobre, con mortalidad mayor al 50% a pesar del uso de esteroides y quimioterapia.¹ La muerte se presenta por falla respiratoria o hemoptisis en 44-89%, complicaciones neurológicas en 7-31%, o por infecciones en 23-38%.^{1,21}

Manifestaciones Clínicas.

La enfermedad es predominantemente extranodal, siendo el pulmón el órgano más afectado, seguido de la piel, el sistema nervioso, riñones, hígado y bazo.^{3,4,12,15-17} Cerca del 90% de los pacientes tiene una historia de 4 a 8 meses con una combinación de síntomas generales y síntomas respiratorios. Habitualmente hay tos, disnea, y dolor torácico, secundarios a la afección pulmonar, pero también se pueden presentar con síntomas sistémicos como fatiga, fiebre y pérdida de peso.^{1,2} La tos y disnea se ven en más del 80%, mientras que fiebre, diaforesis o pérdida de peso se presentan en 30 a 70% de los casos (tabla 2).¹ Se puede presentar dolor torácico pleurítico, dolor no pleurítico y hemoptisis.^{1,8} La exploración física de los pulmones habitualmente es normal.⁹

Tabla 2. Frecuencia de las manifestaciones sistémicas en GL.⁸

Fiebre	65%
Malestar General	57%
Pérdida de Peso	55%
Artralgias	22.5%
Mialgias	3%

La presentación clásica de estos enfermos es con un mal estado general, nódulos pulmonares, y afección extra-pulmonar.¹ Está descrito también que al inicio de la enfermedad se puede presentar un cuadro gripal, con afección de vías respiratorias superiores.⁸

Es característico que en las primeras etapas de la evolución se respeten los ganglios linfáticos, hígado, bazo y médula ósea, pero al progresar la enfermedad pueden llegar a verse afectados.^{2,8} Las linfadenopatías se observan en menos del 10% de los casos, aunque en estudios con autopsias llega a ser hasta 40%.^{1,12} Afección de ganglios y de médula ósea se debe de buscar en todas las formas de GL más agresivas, en que se sospeche linfoma no Hodgkin difuso.¹

Aunque los infiltrados pulmonares prácticamente son universales, no todos los pacientes presentan síntomas respiratorios.⁸ Se ha descrito neumotórax en pacientes con nódulos excavados y pleuresía leve se observa en 40%.^{1,14}

Se le puede confundir con neumopatía intersticial.¹³ En pacientes con artritis reumatoide y uso de metotrexate, que desarrollan GL, se ha reportado la progresión a daño alveolar difuso.¹⁴

Se han descrito formas pulmonares puras o formas extrapulmonares puras. Las manifestaciones extrapulmonares pueden preceder, coincidir, o seguir a las manifestaciones pulmonares.¹

Se ha reportado también edema de miembros inferiores e hiperesplenismo.³

La afección del sistema nervioso central se observa en una tercera parte de los pacientes, y se ha identificado como un pobre factor pronóstico.^{2,35} Como la afección neurológica puede ser asintomática y confiere mal pronóstico, se recomienda realizar imagen del sistema nervioso a todos los pacientes, aunque la punción lumbar no se realiza de rutina.⁸

La presentación puede ser como una lesión nodular, única o múltiples, o bien, como infiltración difusa.³³ Adicionalmente un 7% presenta afección de sistema nervioso periférico.³⁵

Hay múltiples reportes de GL con afección primaria al sistema nervioso, tanto en adultos como en niños, o con afección al sistema nervioso y a tejido linfoide pero sin infiltración pulmonar o cutánea.^{15-20,34} Se debe considerar entre los diagnósticos diferenciales de lesiones focales en neuroimagen de pacientes inmunocomprometidos, incluso en ausencia de afección pulmonar.³⁴

Las manifestaciones neurológicas pueden consistir en déficit centrales (ceguera, ataxia, convulsiones, hemiparesia, diplopia, parálisis facial, vértigo, sordera), neuropatías sensitivo-motoras, o raramente afección hipotalámico-pituitaria.^{1,8} Se han reportado amaurosis autolimitada, unilateral y de repetición. Se han descrito disfonía, proptosis, y afección neuromuscular pura al inicio.¹⁶ La presentación clínica más común de la neuropatía periférica son parestesias de miembros inferiores.⁸ Hay casos de afección neurológica con lesiones focales únicas, incluso en fosa posterior.¹⁸

La punción lumbar no es diagnóstica.² El líquido cefalorraquídeo puede mostrar valores anormales de glucosa y proteínas, y se han encontrado linfocitos B atípicos hasta en el 20% de los pacientes con afección neurológica.⁸

Se pueden observar lesiones nodulares en la neuroimagen, tanto supra como infratentoriales.^{2,35} Se han encontrado alteraciones en electromiografía y estudios de conducción nerviosa.¹⁶

La afección cutánea es común, observándose en el 20 a 50% de los pacientes, y puede consistir en placas induradas, nódulos subcutáneos, o exantema eritematoso.^{1,2,8,10} Estos nódulos subcutáneos se pueden ulcerar.⁸ Se han descrito también ulceraciones en mucosas.¹ Se han descrito formas cutáneas puras.¹¹ Hay reportes sobre GL con afección pulmonar inicial, y en que las lesiones cutáneas se diagnostican como linfoma difuso de células B grandes.²¹

La estadificación de la enfermedad incluye una exploración dermatológica completa.¹

La afección renal se ha descrito en 10% de los casos, aunque en estudios con autopsias se ha incrementado hasta 30 a 40%.¹ Habitualmente es asintomática, y es superada en cuanto a frecuencia sólo por las afecciones pulmonar, a sistema

nervioso, y piel (tabla 3).^{1,8} Casi siempre se presenta como una masa renal. El incremento en la creatinina o los sedimentos urinarios anormales son raros. Dada su relativa frecuencia, las lesiones renales deben de buscarse intencionadamente.¹

Tabla 3. Órganos más comúnmente afectados en GL.¹

Pulmones	>90%
Sistema Nervioso Central	30%
Piel	20-50%
Riñón	10%
Ganglios linfáticos	10%

Artralgias, afección oftalmológica o gastrointestinal se han reportado en cerca del 10% en algunas series. Hay casos anecdóticos de afección muscular, tiroidea, hepática, esplénica, cardíaca, testicular, a médula ósea, a ovarios, suprarrenales, estómago o próstata.^{1,14}

Se ha reportado GL primaria en la cavidad orbitaria.²² Otros sitios en donde se ha reportado GL de forma primaria son los órganos genitales femeninos, tanto los externos como los internos.^{23,24}

Se ha reportado enfermedad subclínica en 3-4%.⁸

Estudios de laboratorio.

Los estudios generales de laboratorio no son diagnósticos. La citometría hemática es normal casi siempre, pero con relativa frecuencia puede haber anemia, leucocitosis o leucopenia.^{1,9} Se presentan alteraciones inespecíficas en las inmunoglobulinas, lo que va a favor de que estos enfermos tengan una inmunodeficiencia de base.⁹ La velocidad de eritrosedimentación es normal o elevada. Se han reportado haptoglobinas bajas.³ ANA y factor reumatoide rara vez son positivos, y se observa anergia cutánea en más del 50%.¹

En un estudio se encontró que la mayoría de los pacientes presentan incremento del gradiente alvéolo-arterial y alcalosis respiratoria crónica.⁹ En una serie, la PaO₂ promedio fue de 67 mmHg, con rango de 40 a 100 mmHg, y en la espirometría se presentó un patrón sugerente de restricción en 40%, obstructivo en 20%, y mixto en 15%.¹

Se debe descartar siempre una causa infecciosa en las formas localizadas con muestras para histología, y tinciones especiales (Gram, Grocott, Ziehl).¹

Imagenología.

El aspecto radiográfico en más del 80% es de nódulos múltiples, pobremente definidos, con diámetros de 1 a 8 cm. Suelen ser bilaterales, y con predominio en lóbulos inferiores.^{5,8,25} Las lesiones en los pulmones aparecen como nódulos bilaterales, predominantemente en las bases.^{2,5} En contraste, los nódulos unilaterales o únicos son inusuales.²⁵ La topografía de los nódulos es: diseminados (50%), lóbulos inferiores (37.5%), unilaterales (12.5%), lóbulos superiores (6%), y perihiliares (3%).⁸

Los nódulos tienen una distribución peribroncovascular y tienden a converger para formar masas pseudotumorales y excavadas, y pueden desaparecer o migrar espontáneamente. Debe hacerse diagnóstico diferencial con múltiples patologías (tabla 4).^{3,5} Los estudios de correlación anatómo-radiológicos han mostrado que las masas excavadas corresponden a lesiones granulomatosas infartadas.^{1,25}

En una serie, las imágenes obtenidas por tomografía demostraron lesiones nodulares bien definidas, usualmente bilaterales, con diámetros variables (1-6 cm), aunque la mayoría de ellas miden menos de 1 cm. Los nódulos se confinaron a los espacios peribroncovasculares y a los septos interlobares en este estudio (figura 1).⁵

En la serie de Dee y cols. se demostró que los infiltrados reticulonodulares difusos correlacionaron microscópicamente con infiltración angiocéntrica granulomatosa sin infarto pulmonar, mientras que las lesiones nodulares de mayor tamaño corresponden a infartos pulmonares. Dicha necrosis se puede observar incluso en lesiones menores de 2 cm.⁵

En el estudio de Hicken y cols. se describió que las lesiones nodulares se presentan en más de 80% de los casos, presentándose a su vez necrosis en cerca del 20% de las mismas.⁵

Tabla 4. Principales etiologías de opacidades nodulares, múltiples y posiblemente excavadas.¹

Causas frecuentes

- Metástasis (tumores de cabeza y cuello, testículo, útero, coriocarcinoma) ¶
- Metástasis sépticas (endocarditis)¶

<p>Tuberculosis¶ Infarto postembolismo¶</p>
<p>Causas menos frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Granulomatosis de Wegener¶ Sarcoidosis (posiblemente necrosadas)¶ Artritis reumatoide¶ Granulomatosis benigna y angeítis linfocítica¶ Linfoma¶ Granulomatosis linfomatoide¶ Neumonía bacteriana oportunista (Nocardiosis, actinomicosis, etc.)¶ Aspergilosis invasiva o semi-invasiva¶ Otras micosis Neumoconiosis Amiloidosis Múltiples quistes hidatídicos Hamartocndromas múltiples

¶ Son los diagnósticos más comunes

Se ha reportado en esta enfermedad el signo del “halo invertido”, en tomografía de tórax de alta resolución, previamente descrito en neumonía criptogénica organizante, en granulomatosis de Wegener o en algunos tumores, que consiste en una zona de infiltrado en vidrio despolido rodeada por una zona de consolidación.²⁶

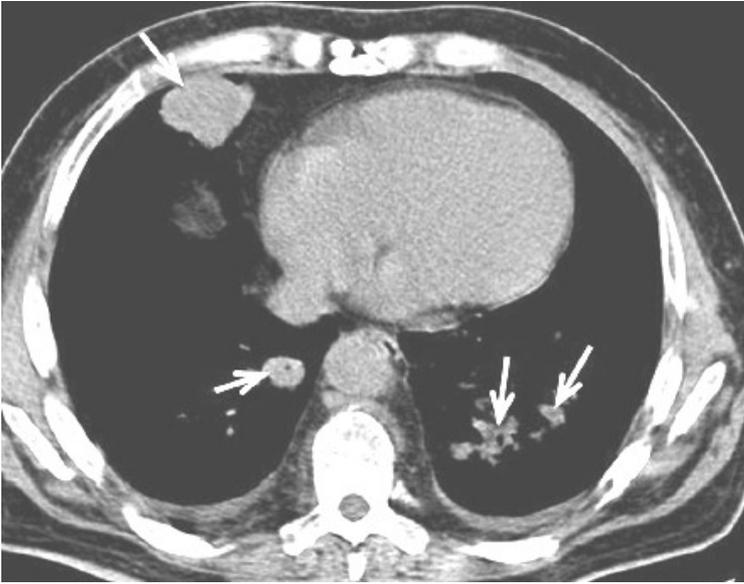


Figura 1. Se observan nódulos pulmonares múltiples, marcados con flechas.⁸

Los derrames pleurales se observan en 25%. Las adenopatías hiliares se presentan en 25-60%.⁸ Han sido reportadas lesiones quísticas de 1 a 2 cm de diámetro, de pared delgada.^{5,8} Se ha descrito también la presentación como masa mediastinal, que llega a medir hasta varios centímetros.³⁰ Nódulos unilaterales o únicos, opacidades alveolares o infiltrados reticulonodulares bilaterales son menos comunes.^{1,25}

En radiografías simples los nódulos o masas de bordes mal definidos se ven en casi todos los pacientes.⁵

Por resonancia magnética, se ha descrito que las lesiones muestran mayor intensidad en las imágenes ponderadas en T1 que las que lo son en T2. Se han descrito compresiones a los vasos pulmonares por las masas perihiliares.⁵

En tomografía con emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa se ha observado que las lesiones son hipermetabólicas, aunque hay algún caso reportado en que no ocurrió esto.^{8,17,26} Incluso en lesiones grado I se ha descrito un aumento en la captación de la 18-fluorodesoxiglucosa.²⁵

Las biopsias transbronquiales arrojan el diagnóstico solamente en 27% de los casos, mientras que las biopsias pulmonares generalmente son diagnósticas.³¹ Se ha recomendado biopsiar todos los sitios accesibles debido a la cantidad variable de células atípicas en los diferentes infiltrados.¹

Se pueden observar lesiones nodulares en la neuroimagen, que afecten el cerebro o fosa posterior, e incluso la manifestación neurológica puede ser solamente una lesión asintomática.^{2,18,33} Algunas características radiológicas que se han establecido en las lesiones del sistema nervioso son: a) Lesiones focales únicas o múltiples intraparenquimatosas con reforzamiento en T2 que puede ser punteado o lineal; b) Reforzamiento anormal de las leptomeninges o los nervios craneales tras la administración de gadolinio; c) Agrandamiento y reforzamiento de los plexos coroideos; d) Lesiones con efecto de masa con reforzamientos heterogéneos, con edema perilesional.³³

En la estadificación de la enfermedad se debe incluir a los estudios de neuroimagen (resonancia magnética de cráneo).¹

Patogenia y Anatomía Patológica.

El término granulomatosis es incorrecto, pues las lesiones en realidad no corresponden a inflamación granulomatosa, como los observados en la Granulomatosis de Wegener.⁸ En la descripción original de Liebow, solamente 1 de 40 pacientes presentaba un granuloma no necrotizante, y la descripción de granulomatosis correspondía a focos de necrosis con infiltrados atípicos, en continuidad con vasos necróticos.⁸ Sin embargo, las lesiones cutáneas habitualmente muestran una reacción granulomatosa intensa en tejidos subcutáneos.³²

Macroscópicamente estas lesiones son nodulares, relativamente bien definidas y de tamaño variable, de color gris, blanco o amarillento, y algunas veces necrosadas y cavitadas.¹ Estudios histopatológicos han demostrado que los nódulos son causados por afección de la vasculatura pulmonar, con infiltrados por células linfoides pequeñas o grandes.⁵

Histológicamente las lesiones tienen aspecto linfomatoide, con gran cantidad de linfocitos atípicos, y un linfoma como tal se llega a diagnosticar hasta en 50% de los pacientes en algún momento de su evolución, o bien, hasta por autopsia.¹

La tríada diagnóstica para GL que se observa histopatológicamente incluye: 1) Infiltrados polimórficos linfoides, 2) Infiltración transmural de las arterias y venas por células linfoides ("angeítis"), y 3) Áreas focales de necrosis entre los infiltrados linfoides (granulomatosis).⁹ La descripción histológica clásica es "infiltrado granulomatoso linforeticular atípico, angiocéntrico y angiodestructivo".^{1,32} Además de esta descripción tan particular, otras alteraciones que se observan a nivel microscópico son infiltrados polimórficos linfoides, infiltración vascular y necrosis (figura 2).^{12,14}

El infiltrado es polimorfo, compuesto por linfocitos (pequeños, medianos, a veces irregulares, con núcleo maduro), asociado a células linfoides activadas inmaduras y plasmocitos.¹ Cuando hay histiocitos se puede aplicar el término "linfohistiocítico".⁹

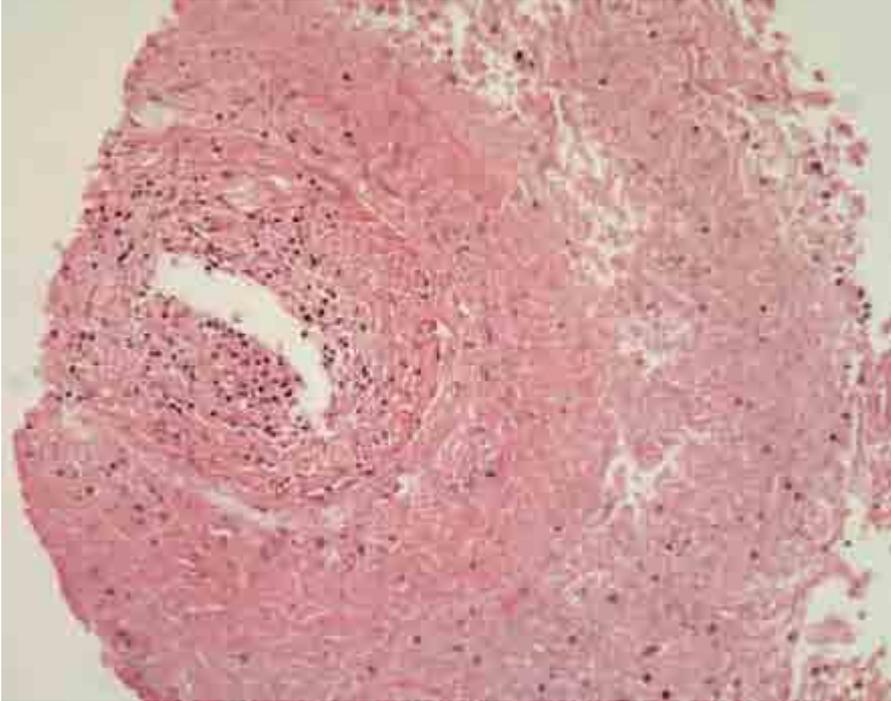


Figura 2. Infiltrado angiocéntrico y angiodestructivo de células linfoides en la pared vascular, con zonas de infarto adyacentes.⁸

El tropismo vascular puede afectar a cualquier estructura, pero predominantemente a arteriolas o vénulas. El infiltrado es principalmente parietal, elevando el endotelio y ocluyendo la luz. La invasión endoluminal y la trombosis son raras. En ocasiones el infiltrado es tan intenso que solamente se pueden distinguir los vasos con tinciones especiales.¹ La distinción con la vasculitis de Churg-Strauss se hace en base a que no hay eosinofilia tisular.²¹

La cantidad de mitosis es muy variable, pero al menos se presenta 1 por campo de bajo poder, de acuerdo a lo descrito por Liebow en 1972. Hay macrófagos y plasmocitos maduros, pero no células de Stenberg. Los polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos usualmente están ausentes. No hay células epiteliales o formación de granulomas.¹

La proliferación linfomatosa en general, puede afectar a los pulmones en tres formas: 1) Por diseminación hematogena (linfomas no Hodgkin), 2) Por contigüidad, procediendo del mediastino o hilios, y 3) Como sitio primario de la

enfermedad. La tercera de estas situaciones conlleva un mayor reto diagnóstico, y usualmente de tratamiento.¹

Los estudios inmunohistoquímicos iniciales mostraron que la mayoría de las células en estas lesiones eran células T. Katzenstein y Peiper subsecuentemente demostraron al virus de Epstein-Barr por reacción en cadena de polimerasa, implicándolo en la patogenia de este trastorno.⁵ La mayoría de los linfocitos en los infiltrados son células T, pero se consideran como reactivos.^{12,14,21,32}

Las células atípicas no muestran rearrreglos o clonalidad para los receptores de células T, pero los marcadores de células B son positivos (CD20), y hay expresión restringida de algunos tipos de cadenas ligeras (K y L). Las células neoplásicas son variablemente positivas para CD30, pero son negativas para CD15. En cambio, las células reactivas que ocupan casi todo el fondo de las lesiones son positivas para CD3, encontrando mayor proporción de células CD4+ que de CD8+.³²

Los estudios de biología molecular usualmente muestran rearrreglos clonales en los genes de las inmunoglobulinas en casi todos los pacientes con enfermedad grado 3, no así con los que presentan grado 1 ó 2.^{1,32,35}

En la mayoría de los pacientes con GL cuando son evaluados clínicamente de forma cuidadosa, se pueden encontrar defectos en las células T citotóxicas, o niveles disminuidos de células CD8+.⁴

Ya desde 1997 Jaffe y cols. clasificaban la enfermedad en tres grados.²⁷ Los grados se establecen en base a la relación que hay de células reactivas y de células B maduras infectadas por virus de Epstein-Barr. Lo más importante es distinguir la enfermedad grado 3 de las enfermedades grado 1 y 2.³²

La enfermedad grado 1 se caracteriza por infiltrados celulares polimorfos, sin atipia en las células linfoides, y el infiltrado es angiocéntrico y angiodestructivo, sin atipia. Por hibridación in situ se encuentra menos de 5 células por campo positivas a virus de Epstein-Barr. En la enfermedad grado 2 el infiltrado es polimorfo, con considerable atipia celular en las células linfoides pequeñas, Los inmunoblastos y las células linfoides grandes son más comunes que en la enfermedad grado 1, y hay mayor necrosis. Se encuentra de 5 a 20 células positivas para virus de Epstein-Barr por campo de alto poder. En el grado 3 hay un infiltrado monomorfo con atipia celular intensa, tanto en las células pequeñas como en las más grandes, con necrosis prominente. Por hibridación in situ se identifica a más de 50 células neoplásicas por campo de alto poder.^{26,32} El índice de proliferación de las células B, pero no el de las células T, macrófagos, o células NK, llega a ser similar al de los linfomas grandes de células B, en las lesiones de GL grado 3.¹ Muchos pacientes con progresión rápida, tienen evidencia histológica por autopsia de haber presentado enfermedad grado 3.²

Se ha definido que el virus de Epstein-Barr tiene un papel central en la patogenia. Las células B malignas están infectadas por este virus.^{12,14,21} En los reportes originales no se lograba identificar al virus en todos los casos, pero se cree que se debe a que había métodos con menor sensibilidad. Actualmente se reconoce ampliamente su papel patogénico. De hecho el haber encontrado al virus en las células B de estos pacientes fue uno de los primeros indicios para creer que se debía a una afección de este tipo de linfocitos, y que las células T en realidad eran reactivas. Con las técnicas más modernas se logra asociar al virus con la LG en casi 100% de los casos.²⁷

El virus de Epstein-Barr es un virus humano de tipo herpes, ubicuo, que llega a infectar a más del 90% de los adultos. Se describió desde 1964 por Epstein y cols.^{14,27,28,29} Este agente fue el primero en vincularse con oncogénesis. La infección es asintomática casi siempre en la infancia, pero en adolescentes o adultos se asocia a síndrome mononucleótico en cerca de una tercera parte de los casos.^{27,28} Tras la primoinfección el virus entra en su fase de latencia, y reside en los linfocitos, permaneciendo así en casi todos los individuos.^{28,29}

Casi siempre se inactiva y ya no se manifiesta, pero si se reactiva, puede originar una serie de trastornos oncológicos, entre los que se incluyen: tumores epiteliales como los carcinomas nasofaríngeos y gástricos, tumores mesenquimatosos como sarcoma folicular dendrítico, y diversas neoplasias hematológicas, como son: Enfermedad de Hodgkin (especialmente el subtipo de celularidad mixta), linfoma de Burkitt, linfoma en receptores de transplantes, linfoma asociado a piotórax, linfomas asociados a VIH (primario de SNC, Burkitt, asociado a derrames y difuso de células grandes), linfomas asociados a metotrexate, linfoma angioinmunoblástico, linfoma extranodal de células T-NK, y LG.^{27,28,29}

La mayoría de los trastornos linfoproliferativos asociados a este virus son de curso agresivo, caracterizados por crecimiento rápido y necrosis, y en particular los linfomas T y NK se han asociado a hemofagocitosis.²⁹

Las proteínas del virus de Epstein-Barr, como EBNA (antígeno nuclear del virus) y LMP (proteína latente de membrana), se encuentran en los tejidos afectados en 60-70%.^{1,3} Las proteínas virales LMP1 y EBNA2 inducen una respuesta de linfocitos citotóxicos.¹

En la infección latente, los genes del virus codifican para 6 antígenos de membrana (EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C y LP), 3 proteínas latentes de membrana (LMP-1, 2A y 2B), 2 moléculas de RNA (EBER1 y EBER2) y BARF0, que mantienen la existencia del genoma viral y le permiten evadir al sistema inmune del huésped.^{27,29}

Todas las enfermedades linfoproliferativas asociadas a este agente se han asociado con el ciclo latente del virus, y tres formas distintas de latencia se han identificado: Latencia tipo III se expresa en las células de las líneas linfoblastoides, caracterizada por la expresión de 9 proteínas: EBNA's 1, 2, 3A, 3B, 3C, LP, BARF0, LMP1 y LMP2, lo que hace a las células resistentes a la acción de los linfocitos T; este patrón de latencia es el más relacionado con inmunosupresión, tanto congénita como adquirida.²⁷

En la latencia tipo I se expresa EBNA 1 y BARF0, se observa en linfoma de Burkitt. La de tipo II se caracteriza por la expresión de dos proteínas previas y además LMP-1 y LMP-2, y se observa en enfermedad de Hodgkin, linfomas T y NK, y algunos casos de linfomas B. En cambio, la latencia de tipo III se caracteriza por la expresión de las 9 proteínas, y se ha relacionado con enfermedades linfoproliferativas en pacientes con inmunodeficiencia congénita, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, y en sujetos sometidos a inmunosupresión profunda.²⁹

Tratamiento.

No hay consenso sobre el tratamiento. No hay suficientes estudios para hacer recomendaciones sólidas.^{1,8,9,21,26,31} Además de la falta de evidencia, el curso es muy variable, desde una enfermedad completamente indolente hasta un linfoma de gran agresividad.^{11,25,30,31}

Los tratamientos han ido desde vigilancia, esteroides, y terapia inmunomoduladora, hasta quimioterapia a altas dosis y trasplante de médula ósea.³⁰ Aunque en estudios retrospectivos no se encontró diferencia entre no dar tratamiento, utilizar glucocorticoides o quimioterapia, se acepta que el tratamiento ayuda en la mayoría de los casos.^{2,9,31}

En el estudio grande sobre el tratamiento, realizado por Katzeinsten y cols. se analizaron 147 pacientes. Este trabajo fue retrospectivo y se reportó desde 1979. A 67 enfermos se les trató con esteroides exclusivamente, a 42 con esteroides y quimioterapia, a 13 con quimioterapia, a 21 con antibióticos o sin tratamiento, y a 4 de otras formas diversas. No hubo diferencias significativas entre los grupos, y la mortalidad osciló entre 64 y 69%, con remisiones completas duraderas observadas sólo en 24-27%.^{31,37}

Para las personas asintomáticas, con enfermedad localizada grado 1 o 2, la vigilancia parece ser una medida razonable^{9,26}, en cambio, para personas muy sintomáticas o con enfermedad grado III la quimioterapia, como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), parece apropiada.^{2,26} Otros autores han reportado el uso de COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o de EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y

prednisona).³¹ Aunque algunos pacientes con enfermedad grado 3 pueden mostrar regresiones espontáneas con inmunoterapia o con la modificación del estado inmune apropiado, para propósitos clínicos estos enfermos se deben abordar y tratar como linfomas difusos de células B grandes.³²

Fauci y colaboradores obtuvieron remisión completa en 7 de 13 pacientes (54%) tratados con prednisona (1 mg/kg/día) y ciclofosfamida (2 mg/kg/día), sin embargo, 8 pacientes murieron por GL. Dos pacientes en este estudio recibieron solamente prednisona y fallecieron.^{9,31} Remisiones prolongadas se han alcanzado hasta en 50% de los pacientes con esteroides y ciclofosfamida.^{1,2}

Lipford y colaboradores también obtuvieron una respuesta completa en 9 de 18 pacientes (18%), con prednisona y ciclofosfamida, en pacientes con enfermedad grado I (5 de 9), II (2 de 6) y III (2 de 3), sin embargo, la mitad de estos 18 pacientes murieron por complicaciones de linfoma no Hodgkin de alto grado, refractario a quimioterapia, pero 5 de los 8 pacientes con enfermedad de grado II y III tratados con quimioterapia intensiva, permanecieron en remisión completa tras un seguimiento de 7 años. Estos hallazgos sugieren que: 1) La combinación de prednisona y ciclofosfamida es igual de efectiva que otras formas de quimioterapia más intensivas; 2) Pobre pronóstico para aquellos pacientes en que no se alcanza la remisión completa; y 3) La necesidad de predictores clínicos, citológicos o genéticos que permitan predecir al linfoma no Hodgkin, o anticipar su inicio.¹

Raez y cols. trataron a una mujer de 51 años con GL con PRoMACE-MOPP, una combinación quimioterapéutica multiagente, que es un régimen para linfomas agresivos. La paciente respondió pero tuvo una primera recaída tras 1 mes de suspensión de la quimioterapia, luego de 6 ciclos. Posteriormente lograron una segunda remisión con ciclosporina-A, pero nuevamente al suspender el medicamento la paciente tuvo recaída. Se logró una tercera remisión de nuevo con ciclosporina-A.³¹

Desde 2003 Sebire y cols. reportaron de forma exitosa el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab).¹¹ Hay reportes de casos posteriores de tratamiento exitoso con este medicamento, algunas veces solo, pero casi siempre se ha combinado con quimioterapia. También se han reportado fracasos con este tipo de combinación.^{3,26,31}

Los primeros casos en que se reportó el uso de rituximab mostraron remisiones completas de hasta 36 meses, sin embargo estos pacientes no tenían identificada alguna enfermedad autoinmune crónica. En años más recientes se ha reportado que con este medicamento se alcance remisión completa, y una duración de la misma de 19 meses, en un paciente con artritis reumatoide, que previamente usaba metotrexate.¹¹ Se ha reportado también el uso exclusivo de estos anticuerpos en enfermos con afección al sistema nervioso central.^{17,30}

Aunque no se comprende aún con exactitud la función del CD20, los efectos del rituximab incluyen lisis dependiente del complemento, lisis mediada por células, inducción de apoptosis, y bloqueo del influjo celular de calcio. Algunos autores consideran que el tratamiento con este tipo de anticuerpos debería de ser de primera línea.³⁰

Se han reportado casos tratados exitosamente con trasplantes de células madre alogénicas, mieloablativos, en pacientes con fracaso a la quimioterapia. No se han reportado casos de trasplante alogénicos de células madre con regímenes de quimioterapia de intensidad reducida.^{3,31}

Se ha usado radioterapia en afección del sistema nervioso y de la cavidad orbitaria.³¹ Las formas pulmonares localizadas se han tratado con radioterapia o cirugía.¹ La mayoría de los pacientes que son resistentes a la radioterapia fallecen en 1 ó 2 años.²¹

Se ha usado interferon 2-alfa de forma exitosa, aunque en algunos pacientes en que se alcanzó la remisión, la defunción se presentó meses después por una recaída.^{12,17,21,26,31}

Se ha utilizado el ganciclovir de forma empírica en 1 paciente en que la GL se desarrolló tras un trasplante de médula ósea por un mieloma múltiple, y se consideró que había una primoinfección por el virus de Epstein-Barr, con una respuesta favorable.³⁰

Se ha reportado que con el uso de bexaroteno, un nuevo medicamento retinoides, se alcanzó la remisión completa en un paciente refractario a quimioterapia.³⁶

Pronóstico.

Aunque puede remitir de forma espontánea (el 20% de los casos), se considera que en general el pronóstico es malo.^{8,9,11,12,32} A pesar de que se ha discutido mucho sobre monoclonalidad y policlonalidad, y sobre malignidad y benignidad, queda muy claro que el pronóstico de esta enfermedad es malo.¹

La muerte se presenta en 38-88% de los pacientes, y el tiempo de supervivencia entre las personas que fallecen es de 6.5 a 19 meses.¹ En una serie de 152 casos se reportó mortalidad de 67% con media de supervivencia de 14 meses, muriendo los pacientes de complicaciones infecciosas, respiratorias, por afección del sistema nervioso, o bien por complicaciones propias de los linfomas.² El 94% de las defunciones se presentan en los primeros 36 meses tras el diagnóstico.⁸

Anergia, fiebre persistente, hepatoesplenomegalia o leucopenia son indicadores de que la enfermedad progresará a formas más agresivas.^{1,21}

Los factores de buen pronóstico que se han identificado incluyen edad avanzada, falta de síntomas generales y lesiones pulmonares unilaterales. En cambio los síntomas neurológicos, la hepatoesplenomegalia, o el inicio antes de los 25 años son de mal pronóstico.^{1,21} También se ha establecido esto para la leucocitosis y la presencia de múltiples células linfoides atípicas.⁸ En cambio, el género, la raza o afección cutánea parecen no tener efecto sobre el pronóstico.¹

Histológicamente los factores de mal pronóstico son la presencia de grandes cúmulos de linfocitos grandes y atípicos, y un alto grado de necrosis.¹

Entre los sobrevivientes, el tiempo medio de sobrevida es de 2 a 4 años, y de hasta 10 años es las series con seguimiento más prolongado. Las recaídas tardías, después de remisiones completas, se presentan hasta en 10%.^{1,8}

JUSTIFICACIÓN

No conocemos las particularidades de la población con Granulomatosis Linfomatoide de nuestro instituto. Pretendemos describir esta población, y analizar de forma más profunda sus características clínicas, radiológicas, histopatológicas, así como qué tipo de tratamiento recibieron y qué tipo de respuesta se obtuvo.

OBJETIVOS

Objetivo General. Definir las características de nuestra población con Granulomatosis Linfomatoide.

Objetivos Específicos:

- Definir las características clínicas.
- Definir las características radiológicas.
- Definir las características histopatológicas.
- Analizar los tratamientos utilizados y el tipo de respuesta a los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hizo una revisión entre los egresos de hospitalización, urgencias y estancia corta, así como de los ingresos a consulta externa, de los últimos 10 años para obtener a los pacientes con el diagnóstico de granulomatosis linfomatoide.

Encontramos 7 registros con este diagnóstico, pero 3 se excluyeron pues al revisar sus expedientes correspondían a algún otro tipo de trastorno linfoproliferativo. Describimos la información de cada uno de estos casos, obteniendo también sus expedientes radiológicos e histopatológicos, e hicimos una amplia revisión de la literatura, a fin de poder comparar las características de nuestros pacientes con lo que ha sido reportado antes. Encontramos algunas particularidades interesantes que se mencionarán después.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

CASO 1

Mujer de 46 años, sin antecedentes de relevancia para el padecimiento actual. Inició en 2004, con cuadros intermitentes de tos seca, acompañada de fiebre, disnea, sibilancias, astenia, adinamia y escalofrío. Recibió varios tratamientos a base de antibióticos y broncodilatadores, con pobre respuesta. Estuvo hospitalizada varias veces por disnea cerca de 1 mes, y se diagnosticó asma, sin que tuviera buena respuesta al tratamiento.

Se descartó infección por VIH y no se concluyó algún otro diagnóstico.

En 2007 fue referida al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en donde diagnosticaron neumonía eosinofílica, indicándole prednisona, con lo que hubo una respuesta favorable.

En abril de 2008 se encontró con fiebre y eosinofilia absoluta. Se realizaron ANA, ANCAs, Anti-MPO, Anti-PR3, que fueron negativos, y una broncoscopia en donde se identificó una mucosa friable. En el lavado broncoalveolar se identificó un 56% de macrófagos, 38% de linfocitos y 6% de eosinófilos. Múltiples cultivos resultaron negativos, incluyendo los de las muestras tomadas por broncoscopio y hemocultivos. El aspirado de médula ósea normal y las baciloscopias negativas. Se descartó influenza aviar. Los niveles de inmunoglobulinas fueron normales.

En sus citometrías hemáticas de seguimiento persistía con eosinofilia absoluta. En esta ocasión, a pesar de dosis crecientes de prednisona, no hubo buena respuesta, por lo que envió a nuestro instituto con el diagnóstico de neumonía eosinofílica refractaria.



Figura 3. Infiltrados de tipo alveolar.

Ingresó a esta institución en junio de 2008. Tenía fenotipo cushingoide. En sus estudios paraclínicos se encontró: leucocitos totales 16700 K/ μ L, con 41% de eosinófilos (6800), ANA patrón moteado grueso 1:40, patrón citoplásmico 1:40, anti-MPO negativo, ANCAs negativos, y Anti-PR3 negativo. Además se encontraron infiltrados en la radiografía simple de tórax (Figura 3).

Se inició imatinib. El cariotipo fue normal, y FISH fue negativo para translocación t9;22. Se aumentó la prednisona a 1 mg/kg/día. Presentó placas eritematosas en piel y se diagnosticó candidiasis. Aumentaron los leucocitos a 24,000 K/ μ L, con 74% de eosinófilos en la diferencial, y esto coincidió con mayor disnea. Se encontró un infiltrado en la base derecha en radiografía simple. En TC de alta resolución se encontraron múltiples zonas de consolidación, adenopatías supraclaviculares y mediastinales, engrosamiento de las paredes bronquiales, nódulos diseminados, áreas de vidrio despolido en parches (Figuras 4 y 5).

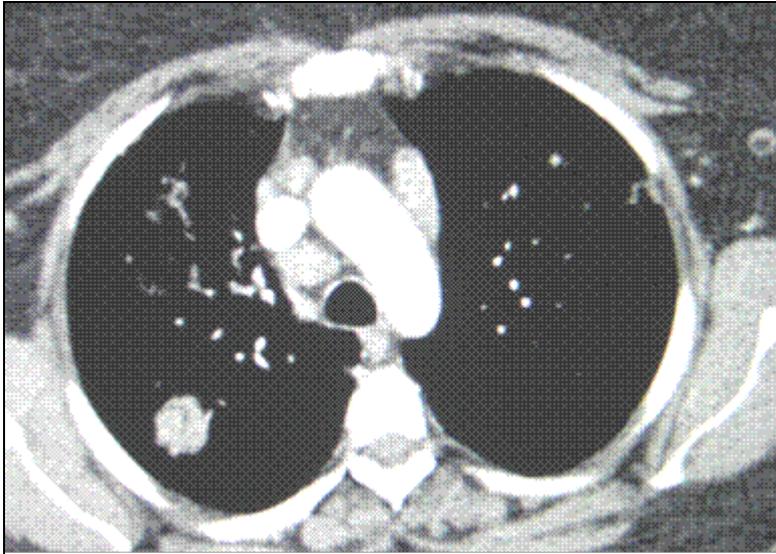


Figura 4. Nódulo pulmonar de bordes irregulares.

Se encontró con hipoxemia al aire ambiente y se hospitalizó. Se realizó broncoscopia en donde se observó una mucosa edematosa y friable, con moco de aspecto cremoso y purulento. Los cultivos del lavado broncoalveolar fueron negativos, y se encontraron escasos eosinófilos. No se realizó biopsia pulmonar.

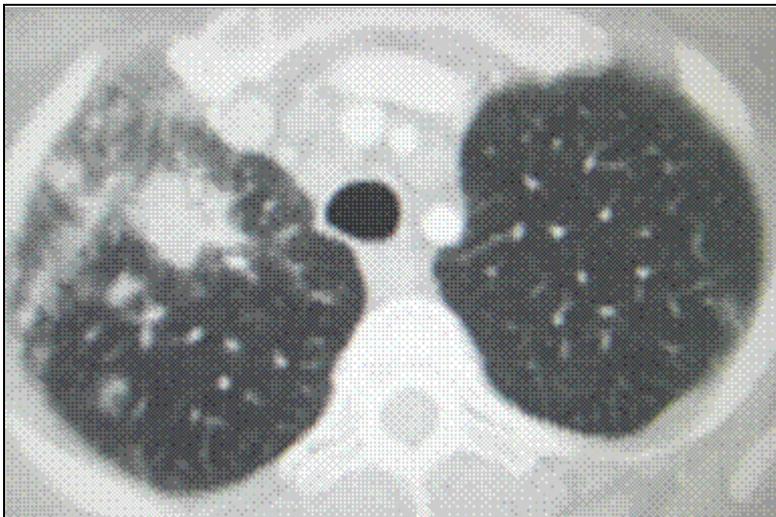


Figura 5. Parénquima pulmonar con múltiples áreas de vidrio despulido, en parches, de manera bilateral, con zonas de consolidación, con nódulos de distribución difusa.

En aspirado de médula ósea mostró hiperplasia de la serie granulocítica y adecuada maduración del resto de las líneas hematopoyéticas. Se realizaron unas pruebas de función respiratoria que mostraron un patrón restrictivo, y un ecocardiograma que fue normal. Se decidió iniciar tratamiento con hidroxiurea. En una TC de control se observó disminución de los infiltrados, por lo que se decidió egresarla con prednisona, hidroxiurea y oxígeno.

Dos semanas presentó febrícula e incremento de la disnea, además de náusea y vómito. Se le encontró hipotensa, con hipoxemia y signos de dificultad respiratoria, con palidez generalizada, adenomegalias cervicales y estertores silbantes y crepitantes. En sus estudios destacó paucitopenia, con neutropenia grave (418 neutrófilos totales), y 1200 eosinófilos totales. Presentó fiebre y se iniciaron ceftazidima y amikacina.

En una nueva TC se observó persistencia de los infiltrados en vidrio despulido, y de los nódulos (Figura 6). Se aisló *P.jirovecci* y se inició trimetoprim-sulfometoxazol. Tuvo mejoría en cuanto a la dificultad respiratoria. Se le realizó una biopsia pulmonar de llingula por toracoscopia. Previo a la biopsia se realizaron unas pruebas de función respiratoria en donde se identificó obstrucción moderada.

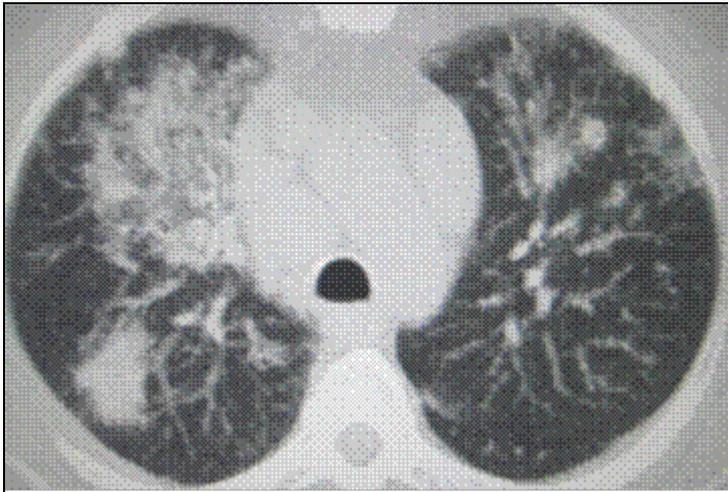


Figura 6. Áreas de vidrio despulido, zonas de consolidación, y nódulos de distribución difusa.

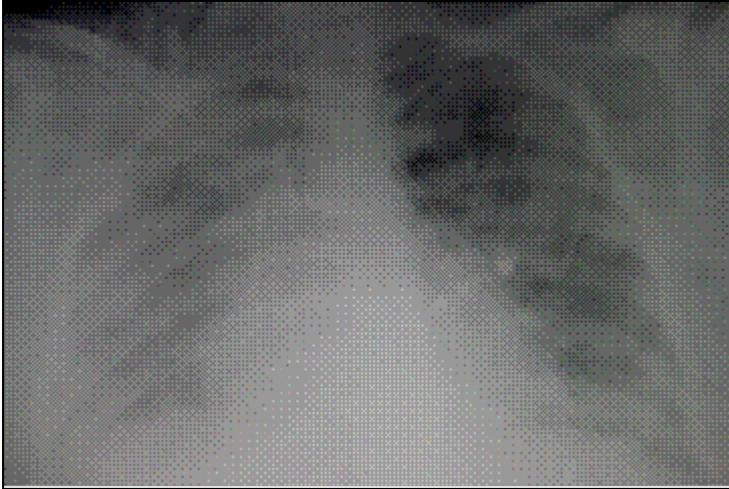


Figura 7. Radiografía tomada en terapia intensiva, se observan infiltrados diseminados y congestión pulmonar.

Presentó brocospasmo después del procedimiento. Tuvo mayor deterioro respiratorio. Incrementaron los infiltrados pulmonares (Figura 7). Se intubó y presentó hipotensión que no respondió con volumen, por lo que se inició norepinefrina. Se inició meropenem. Se incrementó la dosis de esteroide. Los parámetros en la ventilación mecánica fueron elevados, requiriendo 10-14 cmH₂O de PEEP.

Se recibió el resultado de la biopsia pulmonar, reportándose como granulomatosis linfomatoide grado 1 (inmunohistoquímica CD20+, CD30+, LMP1+), con infiltración a ganglios linfáticos, asociado a infección por virus de Epstein-Barr, además de daño alveolar difuso y neumonía descamativa (Figuras 8 y 9).

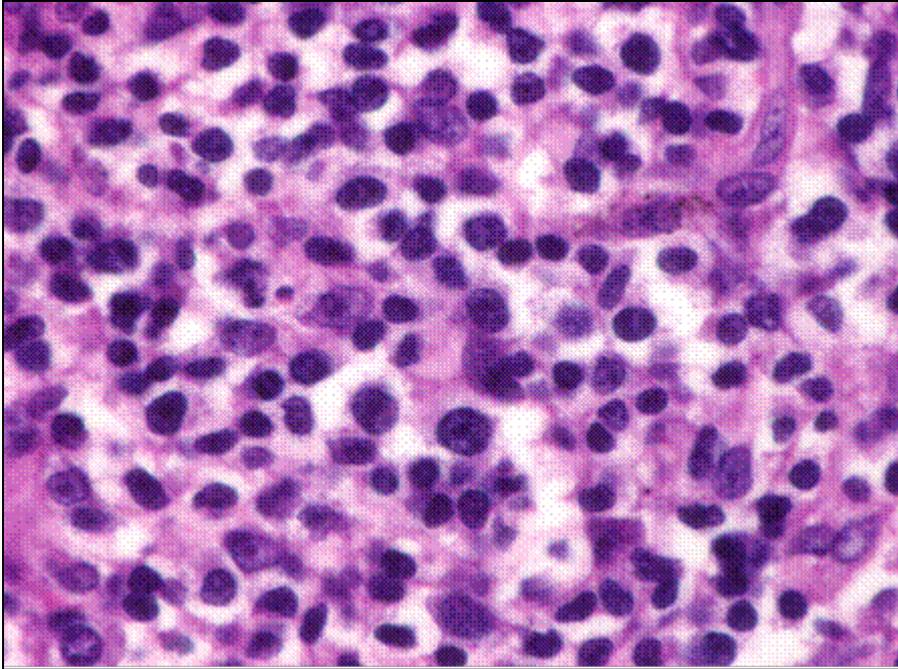


Figura 8. Linfocitos neoplásicos de mediano tamaño, con escaso citoplasma, núcleos discretamente irregulares, cromatina granular fina, con uno a dos nucléolos.

Se clasificó como estadio Ann Arbor IV B (afección a pulmones, mediastino y ganglios cervicales), IPI 3 (índice pronóstico internacional). Se inició dexametasona 40 mg IV c/24 hr y vincristina 2 mg DU. Se decidió en contra de utilizar la combinación de ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP) por la gravedad de la paciente.

Continuó presentando brocospasmo, lo que dificultó la progresión de la ventilación mecánica. Tres días después de iniciar el tratamiento hematológico presentó disminución importante de las tres cuentas celulares, que requirió apoyo transfusional. Cuatro días después de haber iniciado el tratamiento hematológico se decidió aplicar CHOP a 50% de la dosis convencional, pues persistía el deterioro de la paciente. Hubo empeoramiento de las condiciones respiratorias por lo que se intentó ventilación en pronó.

Al día +3 de haber recibido CHOP la paciente presentó paro cardíaco, refractario a maniobras.

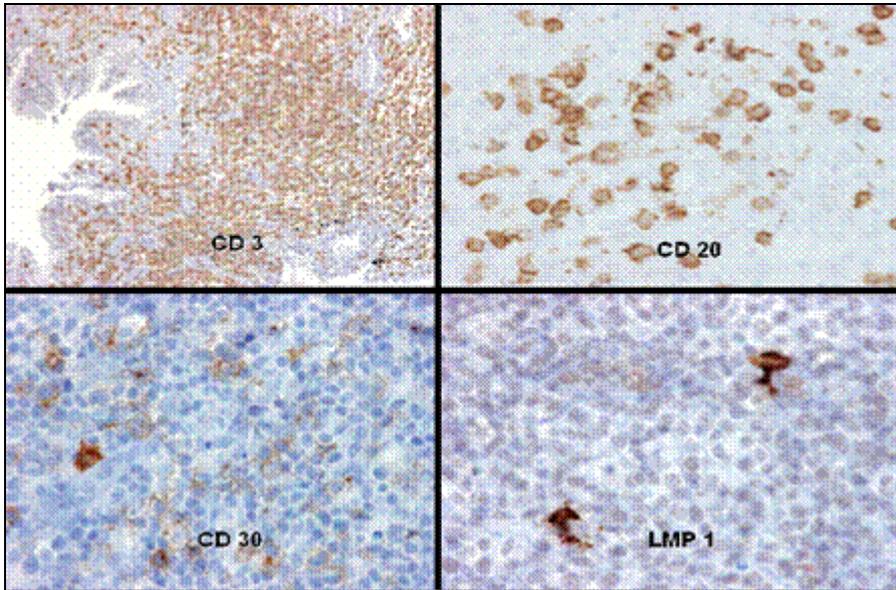


Figura 9. Fondo constituido por linfocitos maduros, pequeños, de aspecto reactivo, los cuales fueron positivos para CD3. Las células neoplásicas fueron positivas para CD20, CD 30, LMP1.

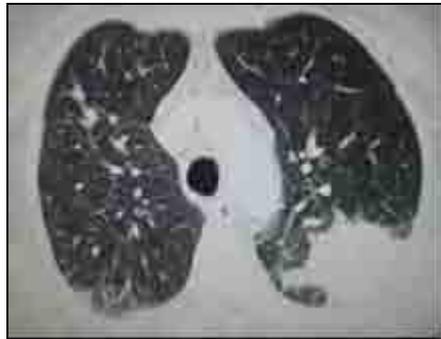
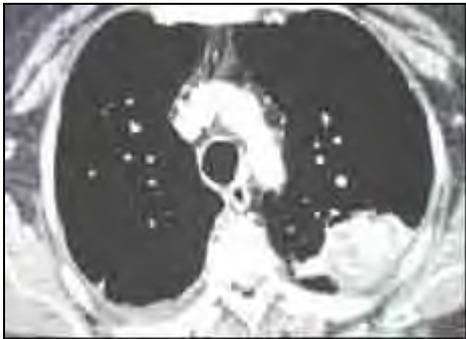
CASO 2

Mujer de 59 años, sin antecedentes de relevancia para su padecimiento actual. En 2001 tuvo un cuadro de tos en accesos que duró varias semanas, con expectoración amarilla, sin hemoptisis ni fiebre, recibió varios esquemas con antibióticos durante tres meses, tuvo mejoría.

En octubre de 2006 presentó tos seca, en accesos, de predominio nocturno, y durante 1 mes estuvo utilizando antihistamínicos. Seguía con los mismos síntomas por lo que recibió claritromicina y salbutamol, sin mejorar de nuevo.

Acudió por disnea a un hospital, y la encontraron con acrocianosis, hipoxemia, y en la radiografía de tórax se apreció un infiltrado en la base izquierda, por lo que iniciaron ceftriaxona y claritromicina. Tras algunos días de antibiótico mejoró y fue egresada.

Presentó síncope asociado a disnea tres semanas después, se realizó TC de arterias pulmonares, el cual resultó positivo para tromboembolia, y se encontró además una masa en lóbulo superior izquierdo, así como derrame pleural derecho de cerca del 50%. Se extrajeron 1200 ml de líquido que correspondió a un exudado. Se inició anticoagulación y se envió a nuestro instituto.



Figuras 10 y 11. Se aprecia la masa en el lóbulo superior izquierdo y el derrame pleural derecho.

A su ingreso a este hospital se encontró con signos vitales normales, con hipoventilación en la base derecha y sibilancias. En su radiografía de ingreso destacó la persistencia del derrame pleural de más de 50%. Se iniciaron antibióticos. Se hizo una nueva TC de tórax en donde se apreció una masa de 5.9 x 4.2 cm, en el segmento posterior del lóbulo superior izquierdo (Figuras 10 y 11), y tromboembolia pulmonar subsegmentaria izquierda. Se llevó a cabo una toracocentesis evacuadora, encontrándose solamente cambios inflamatorios en el líquido.

Se realizó biopsia pulmonar guiada por tomografía, encontrándose tejido fibroconectivo con inflamación crónica y antracosis. Los cultivos, baciloscopias, y

tinciones especiales fueron negativos. El PPD fue positivo. Se realizaron pruebas de patrón respiratorio que demostraron obstrucción moderada, sin respuesta a broncodilatares. En estudios de imagen tomados después de su ingreso se apreció notable disminución del tamaño de la masa (Figuras 12 y 13), por lo que se decidió egresar sin realizar una nueva biopsia, considerándose que tuviera origen infeccioso, o que se tratara de un infarto pulmonar.

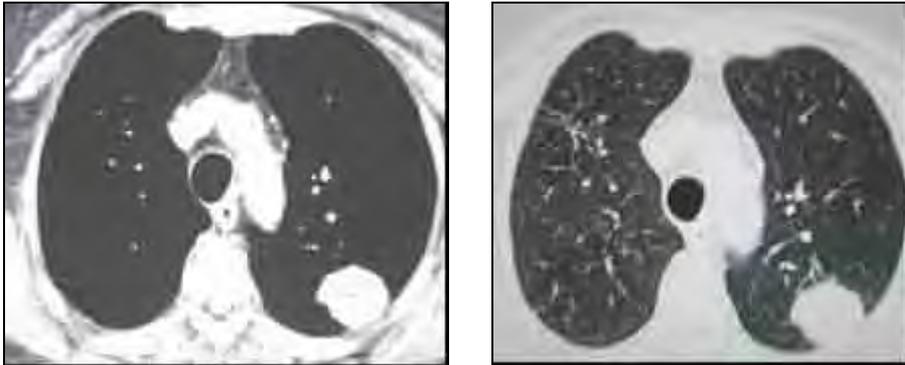
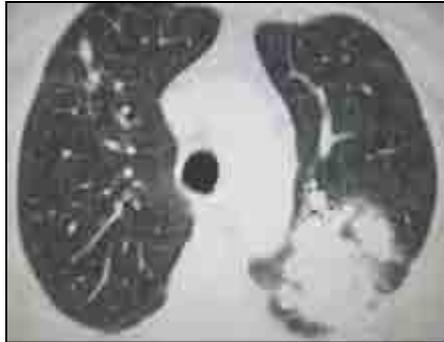


Figura 12 y 13. Se aprecia la disminución en el tamaño de la masa del lóbulo superior izquierdo.

Se hicieron tomografías de control 1 y 3 meses después, sin cambios significativos, encontrando una lesión de cerca de 3 cm de diámetro. En otro estudio de seguimiento 6 meses después, se identificó que medía 4.5x5.7 cm en sus ejes mayores, y que los contornos eran especulados (Figuras 14, 15 y 16). Se realizó una broncoscopia, encontrándose cambios inflamatorios a nivel del bronquio principal izquierdo, y también mediastinoscopia en donde se encontraron adenopatías, las cuales fueron biopsiadas.

Los reportes de patología fueron fibrosis e inflamación crónica leve, y para los ganglios linfáticos antracosis. Se realizó toracoscopia con toma de biopsia, y el resultado transoperatorio reportó inflamación crónica granulomatosa compatible con tuberculosis, y el reporte definitivo fue de granulomatosis linfomatoide grado 3 (CD20+, CD30+, EBER+), asociado a infección por virus de Epstein-Barr.



Figuras 14 y 15. Se aprecia el incremento en el tamaño de la masa, y el aspecto irregular de los bordes.



Figura 16. En acercamiento las características del tumor.

Se clasificó como Ann Arbor IV A (actividad neoplásica pulmonar y mediastinal), IPI 1. En el material biopsiado sembrado en cultivo de Lowenstein-Jensen creció *M.tuberculosis* sensible a todas las drogas antituberculosas de primera línea, pero nunca creció en otras muestras por lo que no se consideró bacilífera. Inició etambutol, pirazinadmidia, isoniazida y rifampicina. El aspirado de médula ósea no mostró infiltración.

Inició tratamiento con CHOP. Tras 3 ciclos en TC de control se observó disminución del 60% del tamaño de la lesión. Continuó en quimioterapia. Se apoyó con factor estimulante de colonias granulocíticas tras los ciclos 2, 3, y 5. Tras 6 ciclos de QT se realizó una nueva TC de tórax, que no mostró cambios con la tomada tras haber recibido 3 ciclos, es decir, tuvo una respuesta parcial. No desarrolló complicaciones tras la quimioterapia. Terminó 9 meses de fármacos antituberculosos. Se mantuvo en vigilancia. En su último estudio de imagen se apreció aumento de las adenopatías

mediastinales y otros cambios sugerentes de tuberculosis activa, pero la masa pulmonar se ha reducido de tamaño y no hay indicios de actividad hematológica (Figuras 17 y 18). No se ha realizado aún PET-CT.

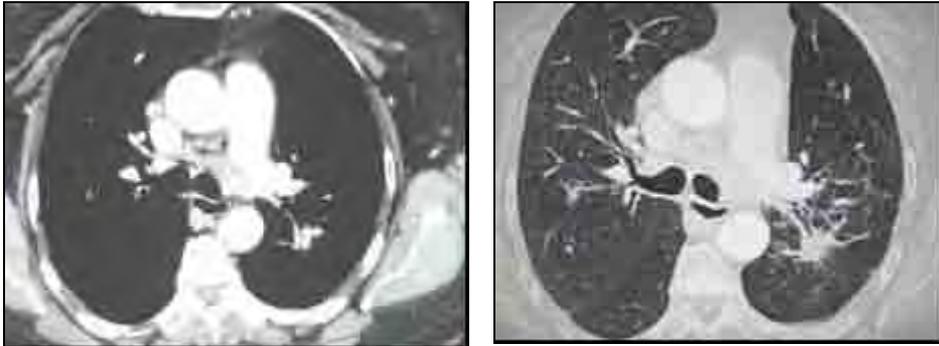


Figura 17 y 18. Se aprecia la masa residual en el lóbulo superior izquierdo.

CASO 3

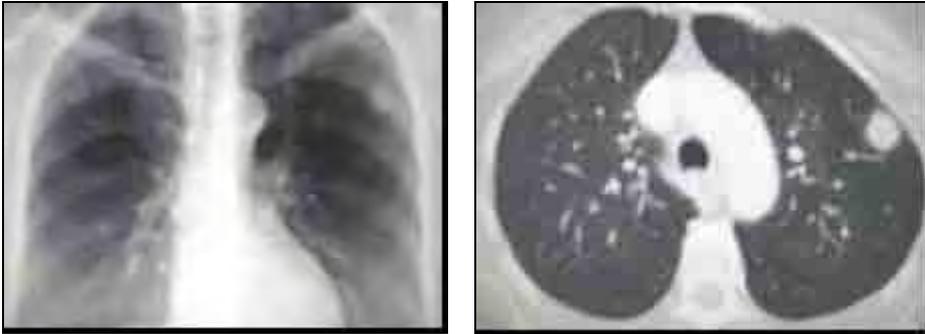
Mujer de 59 años. Uno de sus hijos falleció por leucemia. Padece artritis reumatoide desde 2001. El factor reumatoide fue de 1310 UI/mL, y la velocidad de eritrosedimentación elevada. Se iniciaron prednisona y metotrexate, y después se indicó leflunomida. En una recaída se indicó azulfidina. Al mejorar, se retiró el esteroide. En 2006 tuvo pancitopenia que justificó retirar la azulfidina y disminuir la dosis del metotrexate.

Tiene historia de una probable encefalitis por listeria, manifestada por vértigo, disminución de agudeza auditiva, alteraciones en el lenguaje, fluctuaciones del estado de alerta, y nistagmo. En la resonancia magnética, en T2, se observaron lesiones hiperintensas diseminadas, además aracnoiditis basal. Se trató con dexametasona, ampicilina, y ceftriaxona. Salvo hiperproteïnoraquia, no hubo alguna otra alteración, y todos los estudios practicados al líquido para buscar un agente causal resultaron negativos. Con el tratamiento presentó una importante mejoría de las lesiones previas, y ante este hallazgo se decidió cubrir con antibiótico por 6 semanas. Como secuela quedó con hipoacusia.

A principios de 2008 presentó dificultad respiratoria, se encontró broncospasmo, tos, expectoración blanquecina, estertores crepitantes aislados, y sibilancias. Se realizó una radiografía de tórax con datos a favor de fibrosis pulmonar, por lo que se realizó después una TC de tórax contrastada en donde se encontró una neumopatía intersticial, nódulos pulmonares de menos de 1 cm, y un nódulo tiroideo sugerente de malignidad. Las pruebas de función tiroidea fueron normales, y se realizaron dos biopsias con aguja fina, las cuales aportaron material no diagnóstico. Un USG tomado después arrojó más datos sugerentes de que se tratase de cáncer tiroideo. Durante los 6 meses previos había perdido 12 kg.

Se hospitalizó para realizar tiroidectomía pero al realizar nuevos estudios radiográficos se encontró un notable incremento en el tamaño de los nódulos pulmonares, por lo que se consideró que esto y el nódulo tiroideo se trataban de patologías independientes (Figuras 19, 20 y 21).

Se realizó biopsia guiada por tomografía de la lesión pulmonar de mayor tamaño, en donde se reportó fibrosis asociada a metotrexate. Se decidió hacer una biopsia abierta. Presentó disfunción del tubo endopleural y fiebre, la cual se atribuyó a una colección en la herida de la toracotomía. Tras drenarse esta, persistió con fiebre, y se diagnosticó neumonía intrahospitalaria.



Figuras 19 y 20. Nódulo pulmonar apical izquierdo en la radiografía simple, en la tomografía se encontraron múltiples nódulos diseminados de menor tamaño.

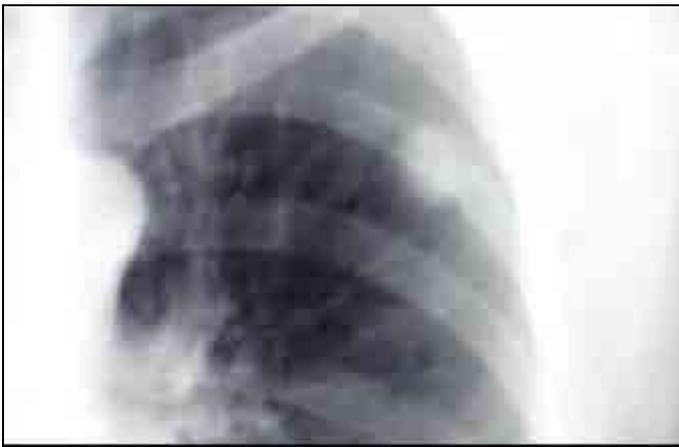


Figura 21. Nódulo apical izquierdo a mayor acercamiento.

El resultado de patología fue granulomatosis linfomatoide grado 3 (CD20+, CD30+, LMP1+, CD3-), asociado a infección por virus de Epstein-Barr (Figura 22). El aspirado de médula ósea no mostró infiltración. Se clasificó como Ann Arbor IBE (actividad en pulmón), IPI 2. Las pruebas de función respiratoria y el ecocardiograma fueron normales.

Al completarse el tratamiento antimicrobiano, se administró CHOP a la paciente. Tras el primer ciclo solamente presentó diarrea que resolvió espontáneamente. Se aplicó un segundo ciclo sin complicaciones. Luego un tercero, previa administración de factor estimulante de colonias granulocíticas. Se administró el 4º ciclo sin vincristina por la presencia de dolor neuropático en miembros inferiores, acompañado de debilidad. Se aplicaron los ciclos 5 y 6 con este mismo ajuste. La paciente durante estos meses solamente se quejó de diaforesis ocasional y de fatiga.

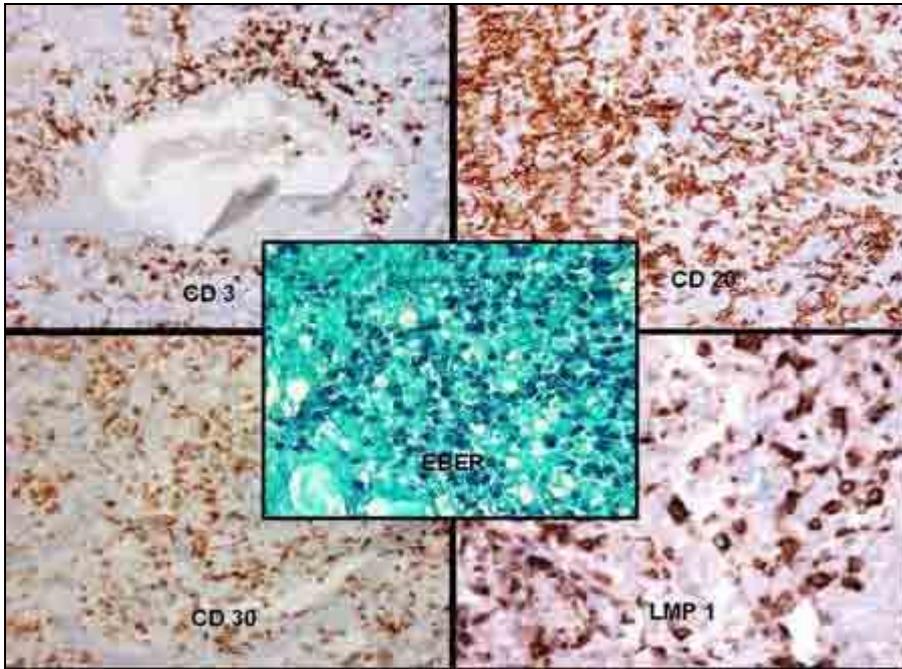
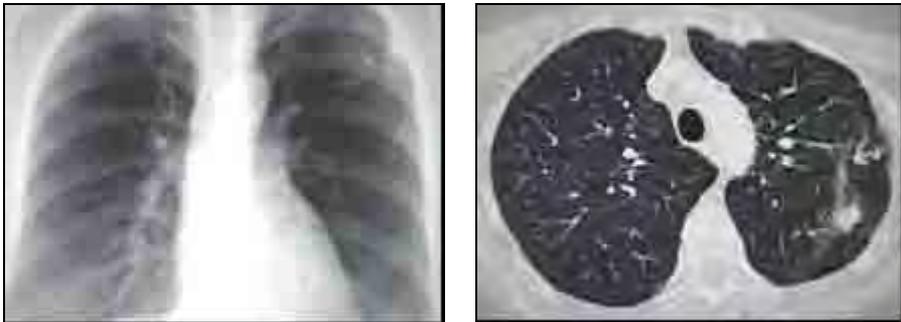


Figura 22. Linfocitos reactivos fueron positivos para CD3; células neoplásicas mostraron positividad para CD20+, CD30+, LMP1+ y EBER+.

Tras terminar los 6 ciclos se le realizaron estudios de imagen en donde se documentó respuesta completa (Figuras 23 y 24). Se llevó a cabo también PET-CT el cual fue negativo para actividad tumoral. Desde entonces se ha mantenido en vigilancia, sin que desarrolle algún nuevo dato clínico o por imagen de relevancia.



Figuras 23 y 24. Imágenes tomadas después del tratamiento con CHOP.

CASO 4

Es una mujer de 68 años, sin antecedentes de relevancia para este padecimiento. Tuvo hipertiroidismo pero en 1996 recibió yodo radiactivo, con hipotiroidismo. Padece hipertensión arterial.

En 2002 comenzó con tos, expectoración, pérdida de peso y fiebre. Presentó lesiones vasculíticas en piel, inflamación de la mucosa nasal, y dos nódulos pulmonares apicales izquierdos excavados. Se realizó biopsia de lengua que reportó glositis ulcerada, y biopsias de cornetes que reportaron inflamación crónica con abundantes eosinófilos. Los ANCA-c y AntiPR3 resultaron positivos, mientras que Anti-MPO fueron negativos. Se concluyó Granulomatosis de Wegener y se iniciaron esteroides. Se mantuvo sin actividad. En 2004 tuvo recaída manifestada por proteinuria, síntomas respiratorios y síntomas sistémicos, por lo que se incrementó la dosis de prednisona y se agregó azatioprina.

En 2003 se diagnosticó tuberculosis por lo que se tuvo que tratar con isoniazida, pirazinamida, etambutol y rifampicina por 6 meses.

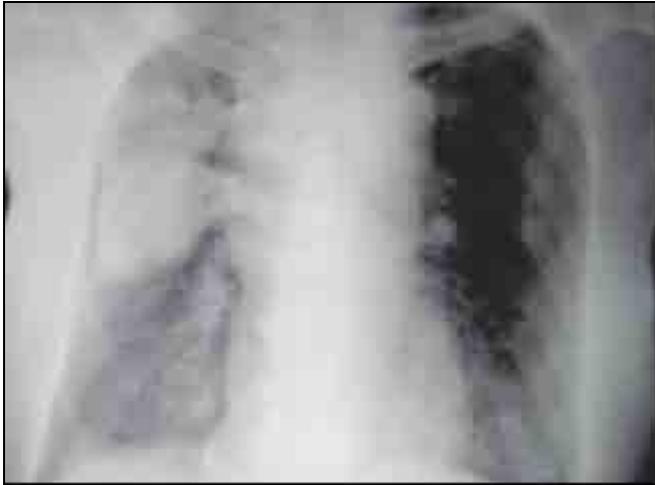
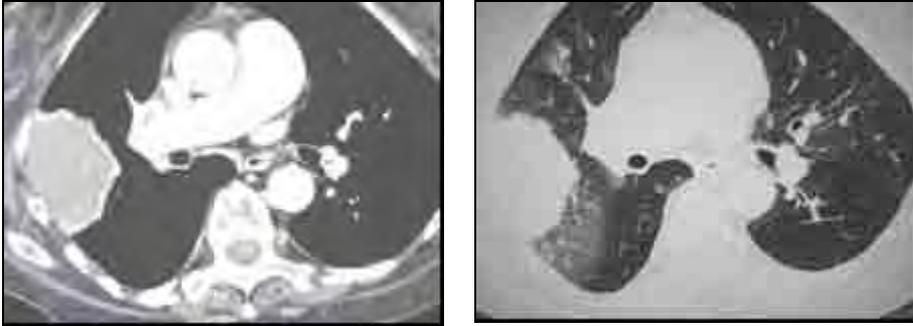


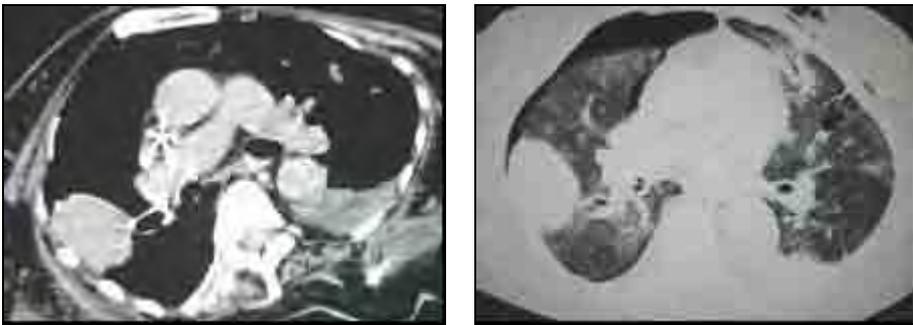
Figura 25. Consolidación derecha, fibrosis pulmonar.

En julio de 2007 se presentó a consulta de otorrinolaringología por gingivitis ulcerativa. Manifestó días después disnea, fiebre, y tos con expectoración. Acudió a urgencias y se hospitalizó con el diagnóstico de neumonía (Figura 25), y se iniciaron antibióticos. Se realizó TC de tórax para definir mejor las características del infiltrado (Figuras 26 y 27).



Figuras 26 y 27. Consolidación derecha, zonas de vidrio despulido.

Se complicó la colocación de un catéter subclavio, desarrollando un neumotórax. En terapia intensiva se intubó y luego se colocó una sonda endopleural. Presentó hipoxemia refractaria por lo que se ventiló en prono. Inicialmente se trató la infección adquirida en la comunidad de forma empírica. La zona de consolidación disminuyó de tamaño con el uso de antimicrobianos (Figuras 28 y 29). Posteriormente se complicó con neumonía asociada a la ventilación mecánica.



Figuras 28 y 29. Misma lesión tras el tratamiento antimicrobiano.

Se realizó una biopsia guiada por tomografía, la cual no fue diagnóstica por lo que posteriormente se realizó otra a cielo abierto, en la que se diagnosticó granulomatosis linfomatoide grado 3 (CD20+, CD30+, LMP1+), asociado a infección por virus de Epstein-Barr, con infarto pulmonar, fibrosis intersticial y daño alveolar difuso (Figuras 30, 31 y 32). Se clasificó como Ann Arbor IV EB, IPI 2.

Además se encontraron hifas segmentadas, por lo que se inició anfotericina B. Se complicó con otra neumonía asociada la ventilación mecánica, creciendo en los cultivos de expectoración *S.maltophyla*. Desarrolló delirium hiperactivo.

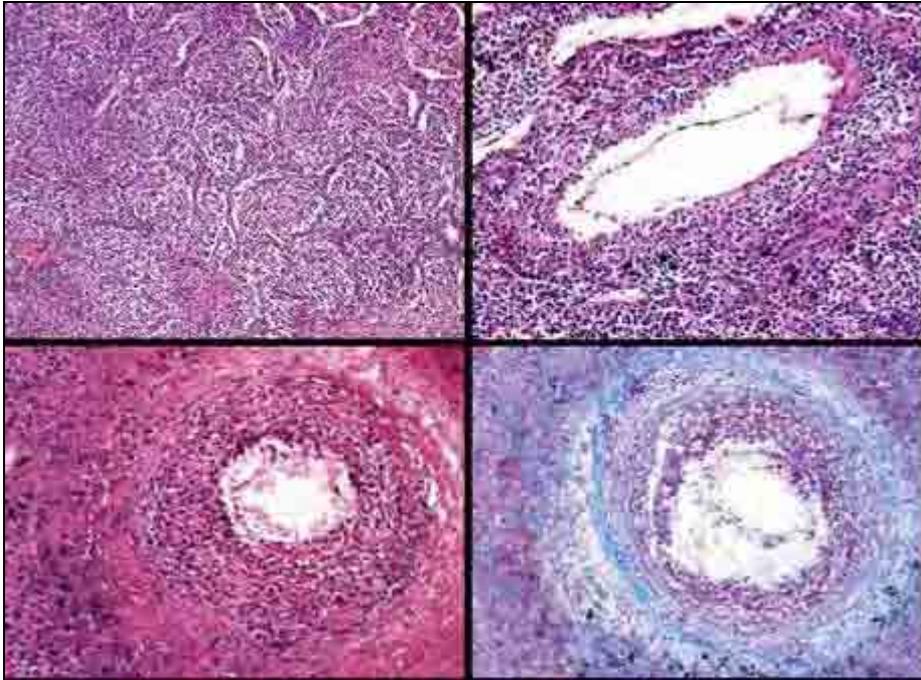


Figura 30. En la figura de arriba a la izquierda a se observa un infiltrado linfoide neoplásico, denso, dentro de los espacios alveolares que se extiende hacia los septos alveolares, causando la destrucción de algunos de ellos. En el resto de las imágenes se observan las lesiones con angiocentricidad del infiltrado neoplásico.

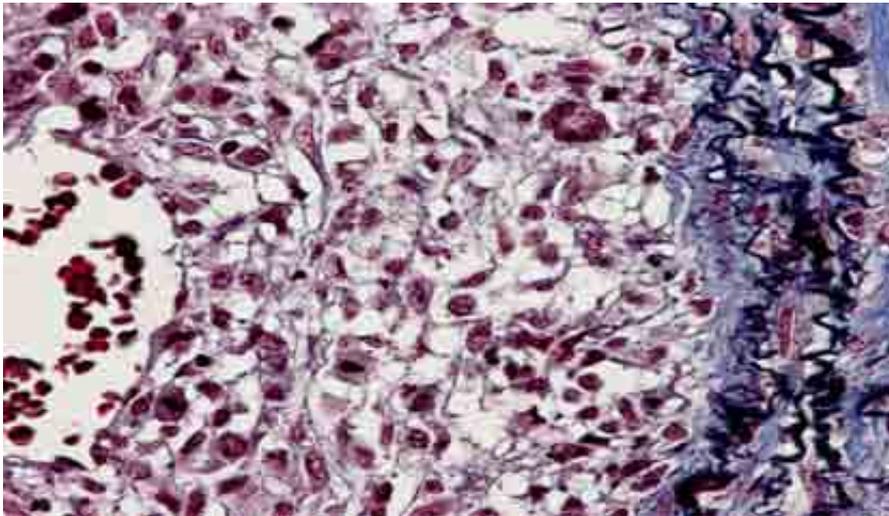


Figura 31. Linfocitos neoplásicos se extienden en todo el espesor de la pared de los vasos sanguíneos.

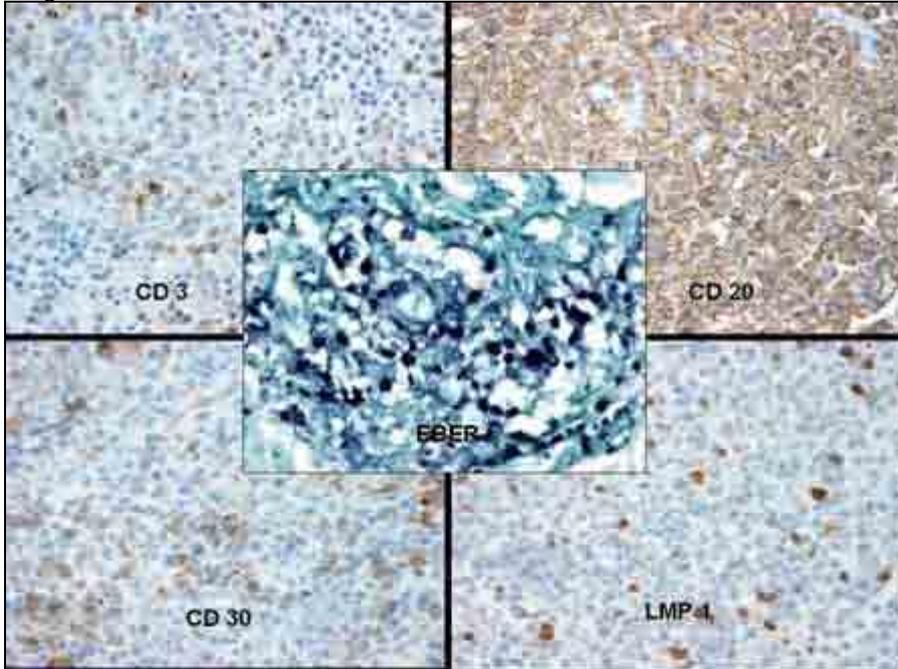


Figura 32. Células neoplásicas que marcaron CD20+, CD30+, LMP1+, EBER+, y linfocitos reactivos CD3+.

Al ser extubada, tras dos meses de ventilación invasiva y las complicaciones mencionadas, se utilizó ventilación mecánica no invasiva. Egresó de la unidad de cuidados intensivos. Se indicó un primer ciclo de QT a base de CHOP ajustado para la edad (50%), y sin vincristina por presentar neuropatía del enfermo en estado crítico. Se complicó con anemia y neutropenia por lo que se transfundieron paquetes globulares y se aplicó factor estimulante de colonias granulocíticas. Después de 17 días, tras haberse recuperado, se aplicó un segundo ciclo del mismo esquema, pero además se indicó rituximab.

Tres días después desarrolló fiebre. Se identificó un derrame pleural derecho por TC y se realizó toracoscopia. Se drenó un empiema y se dejó una sonda en cavidad pleural. Persistió con fiebre y creció en urocultivo *Citrobacter sp* por lo que inició tratamiento con carbapenémico. Tuvo neumotórax residual tras el drenaje del empiema, lo que retrasó el retiro del drenaje pleural. Desapareció la fiebre y la paciente pudo ser egresada finalmente 17 días después del segundo ciclo de QT.

Falleció en su domicilio 3 días después de egresarse, sin recibir ya atención médica, aparentemente por complicaciones respiratorias.

ANÁLISIS

Los 4 casos corresponden a pacientes del género femenino, lo cual es algo diferente a lo que se ha reportado por diversos autores. Se encontró un rango de edad que va de los 45 a 84 años, con mediana de 64.5 años. Las pacientes procedían de los estados de Hidalgo, Veracruz, Estado de México, y Distrito Federal. Una de nuestras pacientes tenía historia de exposición significativa al humo de leña, desde su infancia y otra tuvo un hijo que falleció por leucemia, sin especificarse el tipo. En realidad estos antecedentes relevantes tienen poca importancia para GL.

De los antecedentes personales patológicos de nuestro grupo de pacientes resalta:

- 1 de ellas padecía artritis reumatoide de 6 años de evolución, tratada con metotrexate.
- 1 padecía Granulomatosis de Wegener de 4 años de diagnóstico.

Otros antecedentes patológicos de relevancia en este grupo son: Historia de probable encefalitis por listeria, historia de neumonía adquirida en la comunidad e historia de neumonía intrahospitalaria, historia de tuberculosis.

Enfermedades significativas que encontramos en ellas al momento del diagnóstico son: Nódulo tiroideo (que a pesar de varios procedimientos invasivos no se pudo definir si era maligno), obesidad, tromboembolia pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica estadio GOLD II, antracosis, hipotiroidismo primario, neumonía eosinofílica y asma bronquial.

Los tiempos transcurridos desde que se iniciaron los síntomas hasta que las pacientes fueron atendidas por vez primera en nuestro instituto varían desde 1 mes hasta 4 años, con mediana de 24.5 meses. Ninguna de las pacientes fue diagnosticada con GL antes de llegar a nuestro hospital.

Los principales síntomas que encontramos son: fiebre (75%), pérdida de peso (50%), tos (50%), disnea (25%), expectoración (25%), linfadenopatías palpables (25%), y sibilancias (25%). Una de las pacientes presentó exantema y cefalea, pero no se demostró que se debieran a infiltración neoplásica. Las demás no mostraron algún signo de afección cutánea o neurológica. Una de las pacientes se manifestó al inicio por síncope, secundario a una tromboembolia pulmonar, lo cual no ha sido reportado previamente.

A la exploración física, se encontraron: síndrome de derrame pleural (25%) y sibilancias (25%), no se identificaron neumotórax o síndrome de condensación por clínica. En las etapas avanzadas de la enfermedad hubo signos de dificultad respiratoria, y hasta necesidad de apoyo ventilatorio, pero directamente atribuible a la enfermedad hematológica solamente en 2 pacientes, en las otras 2 el compromiso

respiratorio se debió más bien a complicaciones infecciosas o relacionadas con los procedimientos diagnósticos.

De los exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico, destacan los siguientes valores (tabla 5):

Tabla 5. Parámetros de Laboratorio.			
<i>Parámetro</i>	<i>Valor mayor</i>	<i>Valor menor</i>	<i>Mediana</i>
Hemoglobina (g/dL)	7.1	16.3	11.7
Hematócrito (%)	20	48	34
VGM (fL)	92	101	96.5
HCM (pg)	31	34	32.5
ADE (%)	14.8	19.8	17.3
Leucocitos (K/ μ L)	2900	13690	8295
Neutrófilos totales (K/ μ L)	638	13005	6821
Linfocitos totales (K/ μ L)	145	1281	713
Monocitos totales (K/ μ L)	29	414	221.5
Eosinófilos totales (K/ μ L)	61	2088	1074.5
Plaquetas (K/ μ L)	106,000	174,000	140,000
Reticulocitos (%)	1.1	2.4	1.7
Creatinina (mg/dl)	0.6	1.13	0.8
Sodio (mmol/L)	138	141	139.5
Potasio (mmol/L)	3.2	4.1	3.7
Cloro (mmol/L)	106	116	111
Calcio (mg/dL)	7.2	8.6	7.9
Fósforo (mg/dL)	2.5	4.2	3.35
DHL (UI/mL)	141	339	240
Beta-2-microglobulina (UI/mL)	2.02	5.5	3.76
pH (arterial)	7.35	7.49	7.42
Saturación de O ₂ (%)	79	95	87

En ninguno de los casos fue de utilidad diagnóstica la broncoscopia, ni tampoco las biopsias por punción guiadas por tomografía. El estudio de líquido pleural o ganglios mediastinales tampoco fue específico en ninguno de los casos. Todo esto acorde a lo reportado en la literatura.

El diagnóstico se hizo en los 4 casos en biopsias pulmonares abiertas, de las cuales 1 se complicó con un absceso en el sitio de la herida quirúrgica, y esa misma paciente presentó disfunción de la sonda pleural, ocasionándose enfisema subcutáneo. Otra paciente presentó tras la biopsia neumotórax residual localizado.

En una de las pacientes se encontró a la palpación un nódulo tiroideo, y se identificaron por ultrasonido datos que sugerían se tratase de cáncer tiroideo. El abordaje de esta lesión como un probable sitio primario para las lesiones pulmonares dificultó el diagnóstico de la neoplasia hematológica. A pesar de las biopsias por aguja fina no se pudo obtener material diagnóstico para confirmar la presencia de cáncer tiroideo, o bien, infiltración tiroidea por GL, que ya ha sido reportada previamente.

En algún momento de su evolución, tres de las pacientes presentaron neumonía intrahospitalaria, dos de ellas ameritando ventilación mecánica invasiva. Estas dos fallecieron, una hospitalizada y aún intubada, y la otra paciente murió en su domicilio, tres días después de egresarse y tras haber recibido quimioterapia, al parecer por complicaciones respiratorias.

En cuanto a los nódulos en los estudios de imagen, en 75% hubo lesiones apicales y bilaterales, y 50% hubo nódulos en las bases. En una paciente la presentación fue de masa única.

Los grupos ganglionares afectados son los siguientes (tabla 6):

Tabla 6. Afección a diferentes grupos ganglionares	
Mediastinales	75%
Supraclaviculares	25%
Cervicales anteriores o posteriores	25%
Hilios pulmonares	25%
Abdominales	25%

Llama la atención esta última tabla, pues como se sabe la afección ganglionar en esta enfermedad se reporta cercana al 10%. Hígado y bazo no se vieron afectados en ninguno de los casos. Tampoco hubo infiltración a sistema nervioso central, riñones o piel.

Se encontró derrame pleural en dos pacientes, y neumotórax en otro pero relacionado a procedimiento diagnóstico.

Los marcadores de las células malignas se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de Inmunohistoquímica.					
Marcado	CD20	CD30	LMP1	CD3	EBER

<i>r</i>					
<i>Positivos</i>	100%	100%	100%	100%	50%

En todos los casos los linfocitos CD3+ se consideraron reactivos.

Una paciente presentó enfermedad grado I, mientras que las otras 3 pacientes tuvieron enfermedad grado III. Se pudo relacionar al virus de Epstein-Barr en todos los casos por los hallazgos microscópicos. No todos las pacientes contaban con serología para virus de Epstein-Barr. En dos pacientes se reporto daño alveolar difuso. En ninguno de los casos se encontró infiltración a médula ósea.

Los esquemas de quimioterapia que fueron utilizados en este grupo de enfermos se resumen así:

- *Caso 1*

Dexametsaona 40 mg y Vincristina 2 mg DU 1 ciclo

CHOP al 50% + Rituximab 1 ciclo, aplicado día +4

- *Caso 2*

Ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina 6 ciclos, en el transcurso de 4.5 meses

- *Caso 3*

CHOP 6 ciclos, en el trascurso de 4 meses

- *Caso 4*

CHOP al 50%sin vincristina 1 ciclo

CHOP al 50% sin vincristina + Rituximab 1 ciclo, aplicado día +17

Los tipos de respuesta a la quimioterapia fueron:

- *Caso 1*

No valorable: Falleció la paciente al día +3 del segundo ciclo, por complicaciones respiratorias de origen infeccioso.

- *Caso 2*

Respuesta parcial (60%): Hubo disminución en el tamaño de las lesiones, la paciente se ha mantenido en vigilancia por más de 1 año tras concluir la quimioterapia y no hay progresión de la enfermedad. Está pendiente realizar PET-CT.

- *Caso 3*

Respuesta completa: No hay datos de actividad tumoral en tomografías de tórax, además tiene PET-CT negativo realizado recientemente. La lesión más grande había sido reseçada, pero los demás nódulos disminuyeron de tamaño con el tratamiento.

- *Caso 4*

No valorable: La paciente falleció en el día +17 del segundo ciclo, en casa, y aparentemente por complicaciones respiratorias.

Las dos pacientes que permanecen vivas, han tenido la siguiente evolución:

- La paciente del caso 2 concluyó su quimioterapia sin complicaciones. Tiene ya 34 meses tras el inicio de los síntomas, y 10 meses tras haber terminado la quimioterapia. Tiene tuberculosis pulmonar activa, la cual está siendo tratada. Hay adenomegalias mediastinales en su último estudio de imagen, que parecen de origen inflamatorio.
- La paciente del caso 3 concluyó su quimioterapia sin complicaciones, tiene PET-CT que no demuestra actividad tumoral. Tres meses después de terminar la quimioterapia presentó cefalea intensa, pero no se observaron datos sugerentes de infiltración al parénquima o meninges por medio de TC contrastada.

Finalmente, como ha quedado estipulado antes, dos de las pacientes fallecieron:

- Una de ellas intubada en terapia intensiva, por complicaciones respiratorias de origen infeccioso, la paciente se encontraba con choque séptico.
- La otra paciente al parecer murió también por complicaciones respiratorias en su domicilio, sin recibir atención médica, tres días después de haber sido egresada. Había estado internada por varias semanas y sus condiciones al egreso no eran buenas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este grupo de pacientes se opone a lo reportado en las diferentes series por el hecho de conformarse sólo por personas del género femenino. El rango amplio de edad es acorde a lo reportado.

Sus manifestaciones clínicas se caracterizaban más por síntomas sistémicos que por alteraciones pulmonares, siendo la fiebre el principal de ellos, seguido por la pérdida de peso. De las manifestaciones respiratorias, la tos y disnea fueron las más prevalentes. Una paciente se manifestó por síncope, secundario a una tromboembolia pulmonar, algo que al parecer no ha sido notificado previamente. Tal cual se reporta por los autores, la exploración física fue poco concluyente y aportó muy poco para el diagnóstico.

En los hallazgos de laboratorio tampoco se puede identificar algo que sea significativo. Uno de los casos se manifestó con hipereosinofilia, algo relacionado habitualmente con neoplasias hematológicas, y que ya fue asociado previamente con este tipo de trastorno. Encontramos 1 caso en que la GL coexiste con tuberculosis pulmonar activa, algo que a nuestro entender no ha sido reportado previamente. De hecho, la paciente completó el tratamiento para el trastorno linfoproliferativo con una respuesta parcial, y se mantiene aún en tratamiento microbiológico.

El diagnóstico fue complicado en los 4 casos, siendo de poca utilidad la broncoscopia y los procedimientos de biopsia por punción. Los especímenes en donde se hizo el diagnóstico definitivo procedían de biopsias abiertas. A nivel microscópico se pudo documentar la infección por virus de Epstein-Barr en los 4 casos.

Solamente encontramos enfermedad pulmonar y en linfáticos regionales, en ningún caso se documentó afección cutánea, hepática, esplénica, renal, o infiltración al sistema nervioso central. Es algo distintivo también de este grupo de pacientes la afección tan común a ganglios linfáticos, algo que no es característico de esta neoplasia.

Los esquemas de quimioterapia utilizados fueron distintos en cada uno de los casos, algo quizá relacionado con que las condiciones clínicas en que cada paciente se encontraba al momento de recibir la quimioterapia eran muy diferentes. El caso en que se pudieron completar 6 ciclos de CHOP es el que mostró una respuesta completa, aunque no podemos hacer ninguna generalización. Otra paciente que completó 6 ciclos con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina no ha tenido progresión de la enfermedad en más de 1 año tras terminar la quimioterapia.

Desafortunadamente dos pacientes fallecieron, tal cual se reporta, por complicaciones respiratorias.

Podemos concluir que esta rara enfermedad es cada vez más conocida, y debe considerarse como un diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares únicos o múltiples en enfermos con inmunosupresión, que tengan o no síntomas respiratorios y/o sistémicos. Su diagnóstico habitualmente es complicado y no es raro que se requieran varias biopsias antes de que se pueda confirmar. El papel del virus de Epstein-Barr es fundamental, aunque sigue sin comprenderse totalmente como es que se desarrolla la enfermedad. El tratamiento óptimo está muy lejos de estar bien establecido, pero será difícil que se hagan estudios grandes en donde se pueda comparar a muchos pacientes, por la prevalencia tan baja de esta neoplasia. Por ello parece que la evidencia para recomendar un tratamiento que sea bien aceptado tardará en llegar, si es que lo hace. Se siguen publicando en todo el mundo reportes de casos, con algunos tratamientos experimentales, pero parece que la quimioterapia con varios agentes quedará por lo pronto como el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad avanzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Cadranel J, Wislez A, Antoine M. *Primary Pulmonary lymphoma*. European Respiratory Journal 2002, Vol 20, 750-762
- 2.- Brown J, Skarin A. *Clinical mimics of Lymphoma*. The Oncologist 2004, Vol 9, 406-416.
- 3.- Percik R, Serr J, Segal G, Stienlauf Sh, Trau H, Shalmon B, Shimoni A, Sidi Y. *Lymphomatoid Granulomatosis: A diagnostic challenge*. IMAJ 2005, Vol 7, 198-199.
- 4.- Jaffe ES, Wilson WH. *Lymphomatoid Granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications*. Cancer Surv 1997, Vol 30, 233-248.
- 5.- Seong Lee J, Tuder R, Lynch DA. *Lymphomatoid Granulomatosis: Radiologic features and pathologic correlations*. American Journal of Radiology 2000, Vol 175, 1335-1339.
- 6.- Rogers DG, Aliano VA. *Metastatic angioinvasive lymphoma (lymphomatoid granulomatosis) in a cat*. J Vet Diagn Invest 2009, Vol 21(3), 390-394.
- 7.- Park HM, Hwang DN, Kang BT, Jung DI, Song GS, Lee SJ, Yhee JY, Yu CH, Doster AR, Sur JH. *Pulmonary lymphomatoid granulomatosis in a dog: evidence of immunophenotypic diversity and relationship to human pulmonary lymphomatoid granulomatosis and pulmonary Hodgkin's disease*. Vet Pathol 2007, Vol 44 (6), 921-923.
- 8.- Vahid B, Salerno D, Marik PE. *Lymphomatoid granulomatosis: a rare cause of multiple pulmonary nodules*. Respiratory Care 2008, Vol 53 (9), 1227-1229.
- 9.- Collard H, King T. *Pulmonary lymphomatoid granulomatosis*. Up to Date 17.1, 2009.

- 10.- Cohen Y, Amir G, Schibi G, Amariglio N, Polliack A. *Rapidly progressive diffuse large B-cell lymphoma with inicial clinical presentation mimicking seronegative Wegener's granulomatosis*. European Journal of Haematology 2004, Vol 73, 134-138.
- 11.- Shalck E, Krogel C, Scheinpflug K, Mohren M. *Lymphomatoid Granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Successful treatment with the Anti-CD20 Antibody Mabthera*. Onkologie 2009, Vol 32, 440-441.
- 12.- Beste L, Ansari-Lari A, Borowitz M, Flynn J. *Lymphadenopathy, Cough and Fever in a 51-Year-Old Woman With Systemic Lupus Erythematosus: Case Report of Lymphomatoid Granulomatosis*. Arthritis & Rheumatism 2005, Vol 53 (4), 621-624.
- 13.- Braham E, Ayadi-Kaddour A, Smati B, Ben Mrad S, Besbes M, El Mezni F. *Lymphomatoid Granulomatosis mimicking intesticial lung disease*. Respirology 2008, Vol 13 (7), 1085-1087.
- 14.- Kameda H, Okuyama A, Tamaru J, Itoyama S, Iizuka A, Takeuchi T. *Lymphomatoid Granulomatosis and diffuse alveolar damage in a patient with rheumatoid arthritis*. Clinical Rheumatology 2007, Vol 26, 1585-1589.
- 15.- Katherine Martin L, Porcu P, Baiocchi RA, Erter JW, Chaudhury AR. *Primary Central Nervous System Lymphomatoid Granulomatosis in a patient receiving azathioprine therapy*. Clin Adv Hematol Oncol 2009, Vol 7 (1), 65-68.
- 16.- Canovas D, Viñas J, Martínez JM, Viguera M, Estela J, Ribera G. *Granulomatosis linfomatoide con afección exclusivamente neurológica*. Neurología 2009, Vol 24 (2), 140-141.
- 17.- Ishiura H, Morikawa M, Hamada M, Watanabe T, Kako S, y cols. *Lymphomatoid Granulomatosis involving central nervous system successfully treated with rituximan alone*. Arch Neurol 2008, Vol 65 (5), 662-665.
- 18.- Kendi A, McKinney A, Kieffer S. *A pediatric case of low-grade lymphomatoid granulomatosis presenting with a cerebellar mass*. American Journal of Neuroradiology 2007, Vol 28, 1803-1805.

- 19.- Takiyama A, Nishihara H, Tateishi U, Kimura T, Lei Q, Marukawa K, Itoh T, Hashino Sm Nagashima K, Tanaka S. *Central Nervous System lymphomatoid granulomatosis with lymph node and bone marrow involvements*. *Neuropathology* 2008, Vol 28 (6), 640-644.
- 20.- Okuda T, Akai F, Kataoka K, Taneda M. *A case of lymphomatoid granulomatosis followed for 14 months on the basis of clinical and histological findings*. *Brain Tumor Pathol* 2008, Vol 25 (1), 33-38.
- 21.- Culhaci N, Levi E, Sen S, Kacar F, Meteoglu I. *Pulmonary lymphomatoid granulomatosis evolving to large cell lymphoma in the skin*. *Pathology Oncology Research* 2002, Vol 8 (4), 280-282.
- 22.- Araki F, Mimura T, Fukoada S, Tsuji H, Izutsu K, Yanamoto H, Takazawa Y, Kojima T. *Primary Orbital lymphomatoid granulomatosis*. *British Journal of Ophthalmology* 2009, Vol 93 (4), 554-556.
- 23.- Melegh Z, Sutak J, Whiteway A, Rooney N, Pawade J. *Lymphomatoid granulomatosis of the uterine cervix*. *Pathol Res Pract* 2009, Vol 205 (5), 371-374.
- 24.- Pereira A, Oliveira T, Nomelini R, Saldanha J, Calil M, Murta E. *Lymphomatoid granulomatosis of the vulva: case report with immunohistochemical analysis*. *J Obstet Gynaecol* 2009, Vol 29 (3), 255-256.
- 25.- Arai H, Oshiro H, Yanamaka S, Yukawa N, Nobuyuki W, Rino Y, Watanuki Y, Yanamaka S, Inayama Y, Lee J, Nakayama H, Masuda M. *Grade I Lymphomatoid Granulomatosis with increased uptake of (¹⁸F) fluorodeoxyglucose in Positron Emission Tomography: A case report*. *J Clin Exp Hematopathol* 2009; Vol 49 (1), 39-44.
- 26.- Benamore R, Weisbrod G, Hwang D, Pierre A, Maimon N. *Case Report: Reversed Halo sign in lymphomatoid granulomatosis*. *British Journal of Radiology* 2007; Vol 80, 162-166.
- 27.- Resk S, Weiss L. *Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders*. *Human Pathology* 2007; Vol 38, 1293-1304.

- 28.- Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, Aoki S, Minami M, Uozaki H, Fukayama M, Ohtomo K. *Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: A Pictorial Review*. Jpn J Radiol 2009, Vol 27 (1), 4-19.
- 29.- Heslop H. *Biology and treatment of Epstein-Barr Virus-Associated Non-Hodgkin Lymphomas*. Hematology 2005, 260-266.
- 30.- Jorkan K, Grothey A, Grothe W, Kegel T, Wolf H-H, Schmoll H-J. *Successful treatment of mediastinal lymphomatoid granulomatosis with rituximab monotherapy*. European Journal of Haematology 2005, Vol 74, 263-266.
- 31.- Oosting-Lenstra S, Van Marwijk M. *Failure of CHOP with rituximab for lymphomatoid granulomatosis*. The Netherlands Journal of Medicine 2007, Vol 65 (11), 442-447.
- 32.- Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, Jaffe E, Oiler S, Stein H, Thiele J, Vardiman J. *WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. IARC, 4a ed, 247-249.
- 33.- Lucantoni C, De Bonis P, Doglietto F, Esposito G, Larocca L, Mangiola A, Papacci F, Pompucci A. *Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis: report of four cases and literature review*. J Neuroncol 2009.
- 34.- Katherine-Martin L, Porcu P, Baiocchi R, Erter J, Chaudhury A. *Primary central nervous system lymphomatoid granulomatosis in a patient receiving azathioprine therapy*. Clinical Advances in Haematology and Oncology 2009 (7), 68-70.
- 35.- Gitelson E, Al-Saleem T, Smith M. *Lymphomatoid Granulomatosis: Challenges in Diagnosis and Treatment*. Clinical Advances in Haematology and Oncology 2009 (7), 65-67.
- 36.-Berg S, Downs L, Torigian D, Chong E, Tsai D, Wasik M, Schuster S. *Successful treatment of relapsed lymphomatoid granulomatosis with bexarotene*. Cancer Biol Ther 2008, Vol 7 (10), 1544-1546.

37.- Katzenstein A-L, Carrington C, Liebow A. *Lymphomatoid Granulomatosis: A Clinicopathologic study of 152 cases*. Cancer 1979, 43: 360-373.