



1. Granulomatosis linfomatoide cerebral, con clonalidad del receptor de células T. A propósito de un caso.

Dr. Raúl Rodríguez¹, Dra. Esther Nimchinsky², Dr. James K Liu³, Dra. Ada Baisre de León⁴

1. Residente de Patología, Rutgers-New Jersey Medical School, USA
2. Especialista de Neuroradiología, Rutgers-New Jersey Medical School, USA
3. Especialista de Neurocirugía, Rutgers-New Jersey Medical School, USA
4. Especialista de Neuropatología, Rutgers-New Jersey Medical School, USA

Correspondencia: Dra. Baisre, A. (baisread@njms.rutgers.edu)



Resumen

La granulomatosis linfomatoide (LG) es una rara enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B, extranodal, angiocéntrica y angiodestructiva, asociada al virus de Epstein-Barr, en pacientes inmunodeprimidos. Aquí estamos presentando el caso peculiar de una mujer de 67 años que padece de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica, siendo tratada con drogas inmunosupresoras, que se presentó a la sala de emergencias con convulsiones y se le encontraron varias lesiones de realce anular en la RMN del cerebro. El examen histopatológico de las lesiones reveló una granulomatosis linfomatoide de grado I. Análisis molecular de reordenamientos para los genes TCRg y IgH revelaron una expansión monoclonal en el gen TCRg y configuración germinal del gen IgH, lo cual es muy inusual. Estudios de tomografía axial computarizada mostraron múltiples nódulos pulmonares clásicos de la LG.

Palabras clave: *Granulomatosis linfomatoide cerebral, virus de Epstein Barr, Linfoma B asociado*

Abstract

Lymphomatoid granulomatosis (LG) is a rare, angioinvasive and angiodestructive, EBV-associated B cell lymphoproliferative disorder, which occurs in the setting of immunosuppression. We present the peculiar case of a 67-year-old lady, with systemic lupus erythematosus (SLE) and lupus nephritis, on immunosuppressant therapy, who developed a new onset of seizures and was found to have multiple ring enhancing lesions on brain MRI. A biopsy of one of the lesions revealed lymphomatoid granulomatosis, grade I. DNA analysis of the neoplasm, showed T-cell receptor gene rearrangement (TRG) and no evidence of B-cell rearrangement, which is an unusual finding. On further examination several lung nodules were identified on a CT scan of the chest, a characteristic of LG.

Key words: *Cerebral lymphomatoid granulomatosis, T cell clonality, Epstein Bar virus, Immunodeficiency associated B-cell lymphoma*



<https://doi.org/10.47579/AP.20.05.0030>

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 España (CC BY-NC-ND 3.0 ES) This Work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDeriv 3.0 Unported License



Introducción

La granulomatosis linfomatoide (LG) es una rara enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B, extranodal, angiocéntrica y angiodestructiva, asociada al virus de Epstein-Barr, en pacientes inmunodeprimidos. Los pulmones son el órgano que más frecuentemente se ve afectado, y nódulos pulmonares se aprecian en más del 90% de los pacientes. La piel, el hígado, el cerebro, y los riñones también se ven afectados, aunque con mucha menos frecuencia¹. Las lesiones están compuestas de un número variable de linfocitos B grandes, que expresan CD20, CD30 y el ARN del virus de Epstein-Barr (VEB), se puede detectar en estas células mediante la hibridación in situ (EBER). Dependiendo de la cantidad de dichas células, del número de figuras mitóticas y la presencia de necrosis, la OMS clasifica la LG en 3 grados. Otras células reactivas, como linfocitos T, células plasmáticas e histiocitos, también están presentes, de hecho, en casos de LG de bajo grado, son más cuantiosas que las células neoplásicas B grandes. En la más reciente edición de la clasificación de la OMS, la LG se clasifica en 3 grados dependiendo de la cantidad de células grandes que expresen el VEB por campo microscópico de 400x (grado 1 menos 5, grado 2 entre 5 y 50 y grado 3 más de 50) y de la presencia de necrosis.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 67 años con antecedentes clínicos de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica, siendo tratada con 400mg de Hydroxychloroquine (Plaquenil) diarios y 500 mg Micofenolato mofetil (CellCept) dos veces al día, quien acude a la sala de emergencias por dos episodios de crisis convulsivas. La paciente reporta que, además, se ha sentido con debilidad muscular en el último mes, y que presentó una convulsión anteriormente, pero no acudió a la sala de emergencias. El examen físico, revela debilidad muscular y cefalea. Una resonancia magnética nuclear (RMN) muestra edema vasogénico perilesional severo en la secuencia T2-FLAIR (Figura 1A) y varias lesiones intra-axiales de realce anular, son evidentes en los lóbulos temporal y frontal derecho y el mesencéfalo (Figuras 1B-C) con secuencias T1 con contraste.

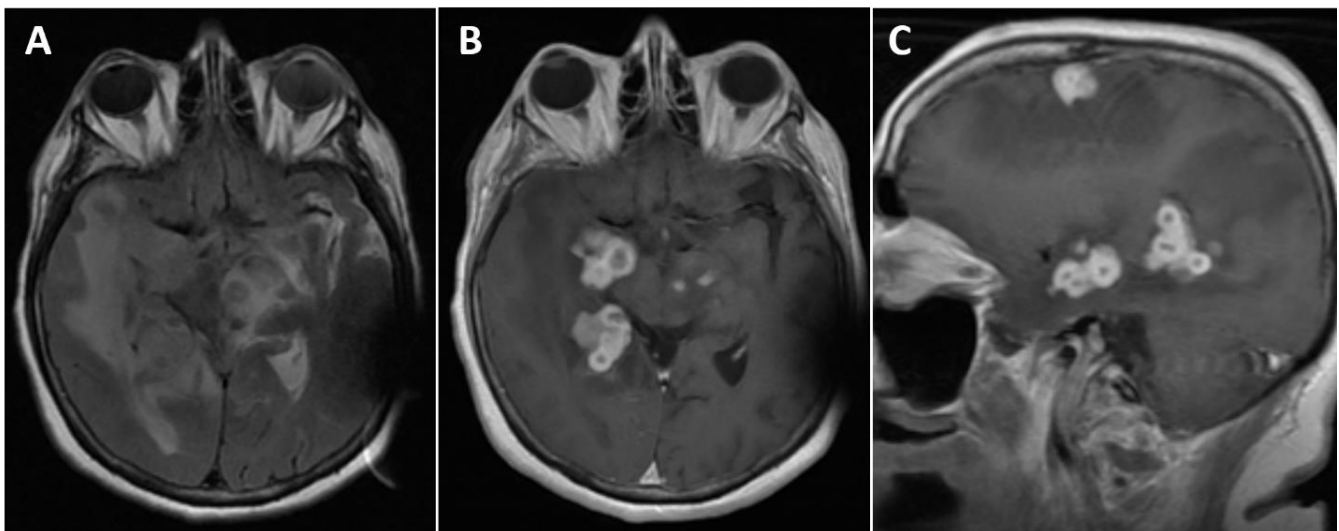


Figura 1. RMN cerebral: Secuencia T2-FLAIR (A) muestra un edema vasogénico severo, asociado con las lesiones. Las imágenes T1 con contraste en el plano axial (B) y sagital (C) demuestran lesiones de realce anular en el lóbulo temporal derecho medial, así como en la parte izquierda del mesencéfalo y el lóbulo frontal derecho.



La paciente es ingresada y se le practica la resección quirúrgica de la lesión del lóbulo frontal derecho. Hallazgos histopatológicos revelan una infiltración copiosa de linfocitos pequeños (Figura 2A). Varios vasos sanguíneos están implicados en un proceso de vasculitis linfocítica (Figura 2B) y en algunos vasos, además, se nota necrosis fibrinoide de sus paredes (Figura 2C). Unas escasas células grandes son evidentes focalmente (Figuras 2D & 2E) al igual que zonas raras de necrosis de coagulación (Figura 2F). La mayoría del infiltrado inflamatorio está compuesto por linfocitos pequeños T, que expresan CD3 (Figura 2G) y CD4 (Figura 2H), mientras que solo una minoría de estos linfocitos expresan CD8 (Figura 2I). Células plasmáticas e histiocitos que expresan CD138 y CD68, respectivamente, también son parte del infiltrado inflamatorio. Las células grandes y atípicas son inmunorreactivas para CD20 (Figura 2J) y CD30 (Figura 2K) y negativas para CD15. El ARN del virus de Epstein-Barr (EBER) se detectó mediante la hibridación in situ (Figura 2L) en dichas células. Análisis molecular de reordenamientos para los genes TCRg y IgH revelaron una expansión monoclonal en el gen TCRg y configuración germinal del gen IgH, lo cual es muy inusual. Posteriormente, se realizaron estudios de tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis y se identificaron múltiples nódulos pulmonares clásicos de la LG. No se encontraron lesiones en la piel ni en ningún otro órgano.

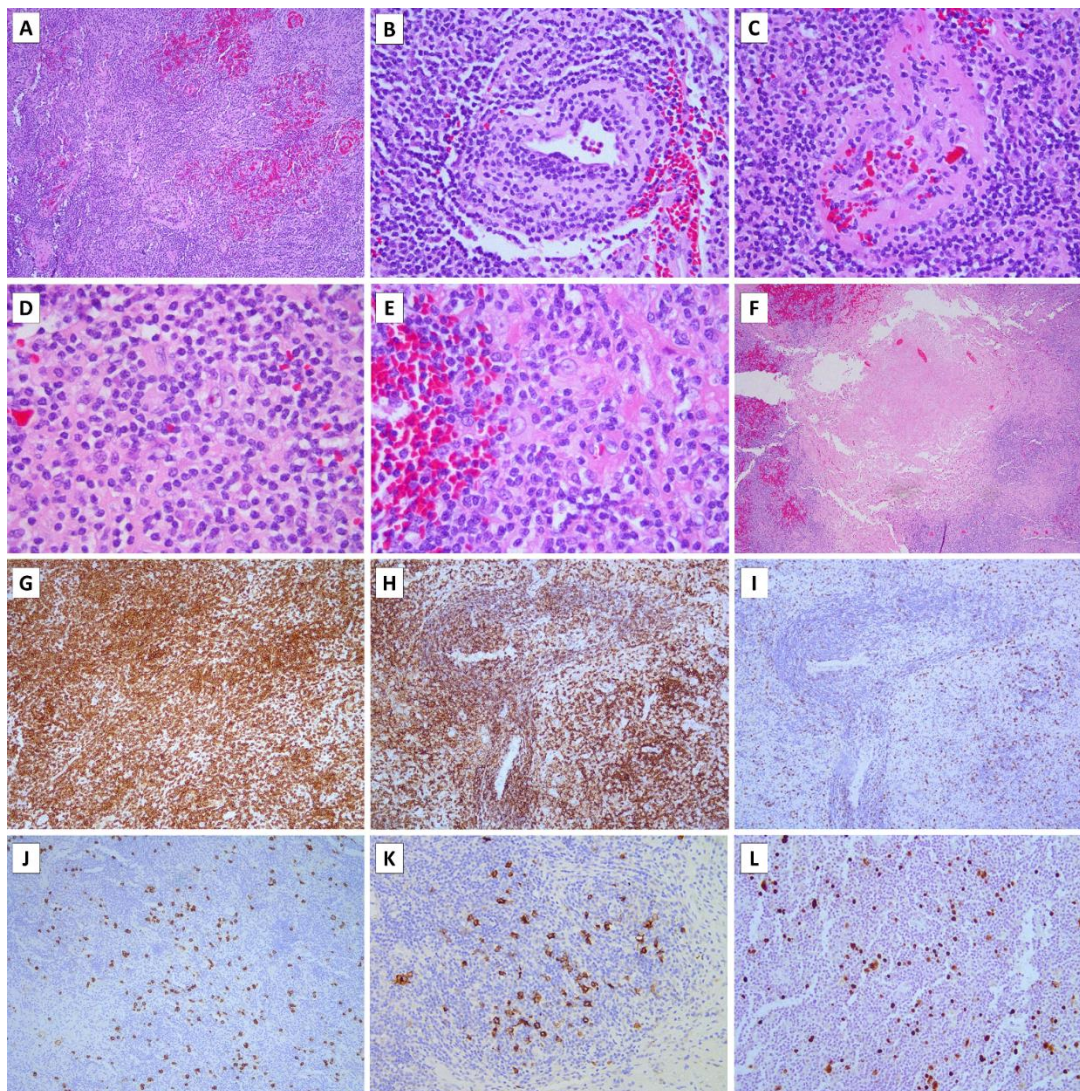




Figura 2. Microfotografías de los hallazgos histopatológicos, de inmunohistoquímica e hibridación in situ. Fig-A: HE muestra un infiltrado copioso predominantemente de linfocitos pequeños. Fig-B-C: Se identifican vasos sanguíneos que muestran el carácter angioinvasivo y angiodestructivo de esta lesión. Fig-D-E: Una minoría de células neoplásicas grandes y atípicas, se observan rodeadas de abundantes linfocitos pequeños. Fig-F: Muestra zonas raras de necrosis de coagulación. Fig-G, H & I: La mayoría de los linfocitos pequeños son de estirpe T y son inmunorreactivos para CD3 (Fig-G) y CD4 (Fig-H), mientras que la mayoría no expresan CD8 (Fig-I). Fig-J, K & L: Las células neoplásicas grandes y atípicas son inmunorreactivas para CD20 (Fig-J), CD30 (Fig-K). (Fig-L) El ARN del virus de Epstein-Barr es detectado con hibridación in situ en estas células neoplásicas grandes.

Discusión

En 1972, Liebow et al, definieron la granulomatosis linfomatoide (LG) como una enfermedad granulomatosa y proliferativa linforeticular, angioinvasiva y angiodestructiva, predominantemente pulmonar, con una descripción detallada de 40 pacientes². Los autores observaron la presencia de un infiltrado celular polimorfo y que notablemente no involucraba los ganglios linfáticos, la medula ósea o el bazo, y que los hombres eran predominantemente afectados en una proporción de 2:1. Posteriormente, con el advenimiento de técnicas de inmunohistoquímica se confirmó la presencia de células B grandes como las células neoplásicas y de innumerables linfocitos T reactivos,³ así como la presencia de genoma del virus de Epstein-Barr⁴. En una revisión extensiva del tema, que incluyó las grandes series publicadas, se reportó que la piel y el sistema nervioso central eran los sitios extrapulmonares más frecuentemente afectados por la LG, en más de un tercio de los pacientes⁵. Los mismos autores reportaban que la presencia de reordenamiento para el gen IgH variaba de un 25 a un 100% entre los diferentes estudios. Reordenamientos del gen TCRg, como el de nuestro caso, es un fenómeno peculiar que solo ha sido reportado en casos aislados⁶⁻⁹, a pesar de que las células neoplásicas, son obviamente linfocitos grandes de estirpe B. Algunos estudios sugieren que las células T pudieran desarrollar expansiones restringidas o clonales de TCR, como resultado de su reacción a los epítomos virales del VEB¹⁰.

Bibliografía

1. Edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. The International Agency for Research on Cancer. Revised 4th Edition, Volume 2. (2016)
2. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol.* 1972 Dec;3(4):457-558. doi: 10.1016/s0046-8177(72)80005-4.
3. Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, et al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis *Am J Surg Pathol.* 1994;18:753-764
4. Katzenstein A-LA, Peiper SC. Detection of Epstein-Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique *Mod Pathol.* 1990;3:435-441
5. Katzenstein, A. A., Doxtader, E., Narendra, S. Lymphomatoid Granulomatosis, Insights Gained Over 4 Decades. *The American Journal of Surgical Pathology: December 2010 - Volume 34 - Issue 12 - p e35-e48* doi: 10.1097/PAS.0b013e3181fd8781
6. Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, et al. Lymphomatoid granulomatosis--a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(2):141-156. doi:10.1097/PAS.0000000000000328



7. Gaulard P, Henni T, Marolleau JP, et al. Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a monoclonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Cancer*. 1988 Aug;62(4):705-710. DOI: 10.1002/1097-0142(19880815)
8. Jaffe, E. S., Lipford, E. H., Margolick, J. B., Longo, D. L., & Fauci, A. S. (1989). Lymphomatoid granulomatosis and angiocentric lymphoma: A spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Seminars in Respiratory Medicine*, 10(2), 167-172. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1006166>
9. Nishihara, H., Tateishi, U., Itoh, T., Nagashima, K. and Tanaka, S. (2007), Immunohistochemical and gene rearrangement studies of central nervous system lymphomatoid granulomatosis. *Neuropathology*, 27: 413-418. doi:10.1111/j.1440-1789.2007.00804.x
10. Callan MF, Steven N, Krausa P, et al. Large clonal expansions of CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *Nat Med*. 1996; 2:906–911. [PubMed: 8705861]