

Granulomatosis linfomatoide cerebral primaria en paciente VIH positivo. Caso clínico

KURT A. SCHALPER, JOSÉ R. VALBUENA

Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 15 de junio de 2010, aceptado el 2 de diciembre de 2010.

Correspondencia a:
Dr. José R. Valbuena
Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
E-mail: jvalbuen@med.puc.cl

Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis in a HIV-positive patient. Case report

We report a 34-years-old male, with a history of hepatitis B and human immunodeficiency virus (HIV) infection that was admitted to the hospital with malaise, weight loss, frontal behavior and chest pain. Imaging studies showed two frontal cortical/subcortical nodules. A stereotactic cerebral biopsy showed reactive gliosis and a prominent atypical angiocentric and angiodestructive lymphoid infiltrate containing large pleomorphic CD20 and EBV-positive cells consistent with Lymphomatoid granulomatosis. Other studies were negative. The patient was lost from follow up.

(*Rev Med Chile 2011; 139: 218-223*).

Key words: Hepatitis B; HIV; Lymphomatoid.

La granulomatosis linfomatoide (GL) corresponde una enfermedad linfoproliferativa angiocéntrica y angiodestructiva, extranodal, compuesta por linfocitos de estirpe B positivos para virus Epstein-Barr (VEB) entremezcladas con un infiltrado polimórfico compuesto por linfocitos T, células plasmáticas e histiocitos (OMS, 2008)¹. La GL es una condición infrecuente, de difícil diagnóstico y pronóstico generalmente adverso, que afecta con mayor frecuencia a individuos adultos de sexo masculino, con un mayor riesgo en inmunosuprimidos^{1,2}. En más de 90% de los casos se identifica compromiso pulmonar, pero puede haber además afectación de otros órganos como piel, riñón, hígado, sistema nervioso central y tracto gastrointestinal^{1,2}. El compromiso cerebral aislado por GL es extremadamente infrecuente y constituye un dilema diagnóstico que requiere elevado índice de sospecha clínica, estudio histopatológico y descarte de otras entidades clínico-patológicas²⁻⁴. Existen escasos reportes de GL cerebral primaria en la literatura y no existe en la actualidad claridad respecto a causa, fundamentos diagnósticos, alternativas terapéuticas ni pronóstico de la enfermedad^{2,3,11,13-21}. El objetivo

del presente artículo es comunicar un caso de GL cerebral aislada en un paciente VIH positivo y discutir las principales características clínico-patológicas de esta infrecuente entidad.

Caso clínico

Hombre de 34 años de edad con antecedentes de hepatitis B y VIH positivo que consultó por decaimiento, baja de peso, dolor torácico y conducta frontalizada. La punción lumbar resultó negativa para VDRL, toxoplasma y VEB (por técnica de PCR). Los estudios hematológicos mostraron una anemia leve con Hb de 10,3 g/dL (ref. 13,5-17,5 g/dL), Hto 30% (ref. 41-53%), leucopenia con 3.100 leucocitos/mm³ (ref. 4.500-11.000/mm³) y linfopenia con 800/mm³ (ref. 1.000-4.800/mm³). LDH y proteína C reactiva se encontraban dentro de límites normales (133 U/L [ref. 135-225 U/L] y 0,1 mg/dL [ref. 0-1 mg/dL], respectivamente). El paciente presentaba además severo estado de inmunosupresión con un recuento de linfocitos T CD4 de 6,9/mm³.

Los estudios de imágenes revelaron 2 nódulos

córtico-subcorticales en zonas frontal media y derecha de aspecto inflamatorio (Figura 1A-B). No había compromiso pulmonar ni de otros sitios anatómicos. Se realizó biopsia estereotáxica que mostró tejido cerebral con gliosis reactiva y extenso infiltrado celular mixto, predominantemente perivascular y zonas con angiotropismo y angiodestrucción (Figura 2A) compuestas por linfocitos pequeños inmunorreactivos para CD3 (linfocitos T) (Figura 2B). Además se identificaron

abundantes células linfoides atípicas medianas y grandes, de núcleos vesiculosos y pleomórficos inmunorreactivas para CD20 (linfocitos B). Los linfocitos mostraron reacción positiva para la secuencia pequeña de ARN asociado al VEB EBER-1 mediante hibridización *in situ* (Figura 2C y D). Estas células mostraron reacción negativa para CD30, CD68 y proteína S-100. No se identificaron microorganismos en la biopsia con tinciones de Gram, PAS, Ziehl-Neelsen y Warthin-Starry.

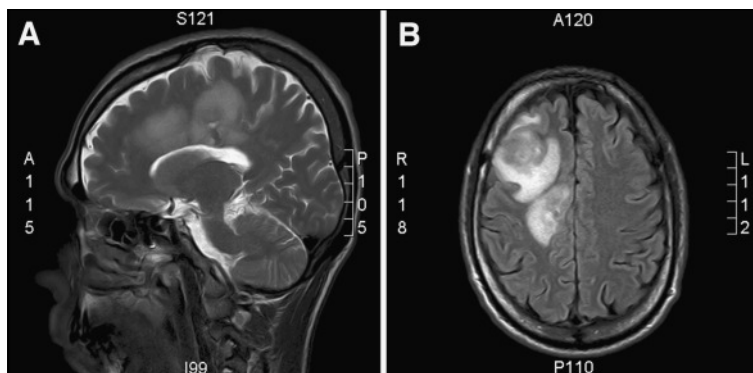


Figura 1. Resonancia nuclear magnética de cerebro. **(A)** Se reconocen 2 nódulos intraaxiales córtico-subcorticales frontal medio y derecho con compromiso parcial de aspecto lateral del cuerpo caloso. **(B)** Las lesiones presentan marcado edema perilesional y reforzamiento anular con el medio de contraste.

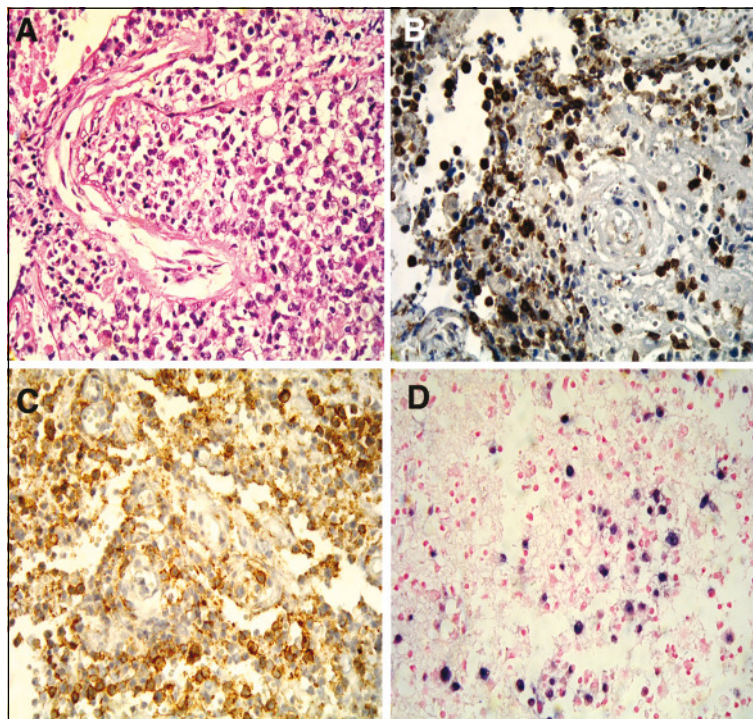


Figura 2. Hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos de biopsia estereotáxica. **(A)** Tejido cerebral con gliosis y extenso infiltrado celular difuso, mixto, angiotrópico y angiodestructivo, compuesto predominantemente por linfocitos pequeños, células plasmáticas maduras e histiocitos. Se identifican además, células atípicas grandes, de núcleos vesiculosos, cromatina abierta y escaso citoplasma basófilo. No se reconocen microorganismos, células gigantes, leucocitoclasia ni necrosis fibrinoide de la pared vascular. **(B)** Se reconocen abundantes linfocitos T pequeños inmunorreactivos para CD3 (color marrón, diaminobenzidina), algunos de disposición perivascular. **(C)** Abundantes células atípicas medianas y grandes inmunorreactivas para CD20 (color marrón, diaminobenzidina) con patrón de membrana plasmática. **(D)** Hibridización *in situ* con cromógeno (CISH). Se reconocen abundantes células medianas y grandes, atípicas con positividad nuclear para EBER-1 (color púrpura, digoxigenina).

La citometría de flujo del tejido cerebral reveló presencia de células atípicas medianas de estirpe B con restricción de cadena ligera Kappa, sugerentes de un síndrome linfoproliferativo. El mielograma y la biopsia de médula ósea resultaron negativos. En conjunto, los hallazgos fueron compatibles con GL cerebral grado 3 (linfoma B difuso de células grandes).

El caso comunicado en el presente artículo fue confirmado como síndrome de inmunodeficiencia por virus VIH etapa C3 y se inició terapia antirretroviral. El paciente solicitó posteriormente su traslado a otro centro para continuar manejo.

Discusión

La GL sistémica corresponde a una enfermedad de pronóstico ominoso con una mortalidad que va de 60 a 90%⁴. El compromiso cerebral por GL ocurre hasta en 30% de los casos y es considerado un signo de mal pronóstico⁴. La afectación primaria del tejido cerebral por GL es una situación extremadamente infrecuente, que afecta principalmente individuos de sexo masculino (relación hombres/mujeres 4:1) con o sin inmunosupresión (Tabla 1).

Un estudio reciente basado en el reporte de 4 casos y una revisión sistemática de la literatura concluyó que la GL cerebral aislada en sujetos inmunocompetentes, con células linfoides atípicas de inmunofenotipo B serían mayormente negativas para VEB y tendría mejor pronóstico que la forma sistémica con compromiso cerebral secundario².

El caso presentado en este artículo coincide con otros reportes de GL cerebral primaria en pacientes VIH positivo con inmunosupresión en que, al igual que en los cuadros de GL sistémica, se caracterizan histológicamente por infiltrados celulares angiotrópicos y angiodestructivos mixtos con células patológicas altamente pleomórficas de inmunofenotipo B y positivas para VEB^{6,7,23,24} (Tabla 1). Excepcionalmente, GL puede presentarse como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica asociado a terapia antirretroviral altamente activa (HAART)²⁴.

Desde el punto de vista histológico, la GL se gradúa en una escala de 1 a 3 considerando la cantidad de células B atípicas, el grado de pleomorfismo celular y la cantidad relativa de necrosis^{1,5}.

El grado histológico se relaciona estrechamente con el pronóstico de la enfermedad²³. La lesión grado 3 se considera un linfoma B difuso de células grandes y se caracteriza por la presencia de más de 20 células B atípicas por campo de aumento mayor positivas para VEB y con necrosis que generalmente es extensa^{2,5}.

Las características clínicas de los sujetos afectados por GL cerebral son variables y dependen en gran medida de la localización y comportamiento biológico de la enfermedad. En el presente reporte el paciente se presentó con sintomatología predominantemente respiratoria, que en el contexto de su estado inmunológico y los estudios de imágenes, orientó el estudio inicial hacia posibles causas infecciosas. A pesar de ello, no se encontró *Trypanosoma cruzi* o *Toxoplasma gondii* en serología ni *Pneumocystis jiroveci* en expectoración. Los estudios histoquímicos orientados a la búsqueda de microorganismos en la biopsia fueron también negativos.

Si bien los hallazgos imagenológicos en pacientes con GL cerebral son inespecíficos, se reconocen con mayor frecuencia lesiones sólidas parenquimatosas únicas o múltiples, nodulares o difusas, con marcado edema perilesional y refuerzo periférico con inyección de medio de contraste (más frecuente de tipo anular) que simulan procesos infecciosos (toxoplasmosis, aspergilosis) o tumores sólidos (gliomas, metástasis)^{2,3,5-7,12,17-22,24}. Las características imagenológicas encontradas en nuestro caso son consistentes con los reportes de la literatura (Figura 1).

Entre las alternativas terapéuticas utilizadas en pacientes con GL cerebral se incluyen conducta expectante, cirugía y terapia esteroideal con o sin radioterapia en lesiones de bajo grado y radioterapia exclusiva o quimioterapia (e.g. ciclofosfamida o CHOP) en lesiones de mayor grado histológico². La baja incidencia de GL cerebral aislada y la gran variabilidad de los casos reportados constituye una gran limitante para proponer criterios diagnósticos claros y modalidades terapéuticas bien definidas. Al igual que en otras localizaciones, la utilización de anticuerpos monoclonales quiméricos anti CD20 (rituximab)⁸ o trasplante de médula ósea⁹ podrían constituir alternativas terapéuticas futuras, particularmente en lesiones de alto grado.

En conclusión, la GL cerebral aislada es un síndrome linfoproliferativo muy infrecuente, de difícil diagnóstico y pronóstico incierto, que debe

Tabla 1. Casos de GL cerebral aislada reportados en la literatura; características demográficas, presencia de infección por virus VIH, VEB e inmunofenotipo

Referencia	Sexo	Edad	VIH (+)	VEB (+)	Inmunofenotipo
Dumont et al, 1983 ¹⁰	F	42	No	ND	No
Schmidt et al, 1984 ¹¹	M	51	No	ND	No
Anders et al, 1986 ¹²	ND	ND	Sí	ND	ND
Kerr et al, 1987 ¹³	F	36	No	ND	~10% células (+) para IgM, IgG y cadenas livianas kappa sin expresión lambda.
Smith et al, 1990 ¹⁴	M	38	No	ND	No
Bae et al, 1991 ¹⁵	M	57	No	ND	Abundantes células CD43 (+), algunas CD20 (+), otras CD68 (+).
Kleinschmidt-	F	22	No	ND	Células (+) para CD2, CD 3, CD4 y CD8 ; y (-) para CD5, CD7, CD19 y
DeMasters et al, 1992 ¹⁶					CD20, IgG, IgM, IgD, cadenas kappa, lambda y TdT.
George et al, 1993 ¹⁷	M	45	Sí	ND	Mayoría de linfocitos atípicos (+) para marcadores pan T.
Hamilton et al, 1994 ¹⁸	M	60	No	Sí	Linfocitos B, escasos linfocitos T y células plasmáticas(+) para cadenas kappa,
Sekhon et al, 1995 ¹⁹	M	65	No	ND	Inmunorreactividad intensa para CD45RO y CD3
Kermode et al, 1996 ²⁰	M	56	No	ND	Mayoría células CD3, CD43 y CD45RO (+). Poblacion CD20 (+) y (-) marcadores T.
	M	39	No	ND	Mayoría CD3, CD43 y CD45RO (+). Poblacion menor CD20 (+) y (-) marcadores T.
	M	51	No	ND	Células CD3, CD43 y CD45RO (+) en la mayoría del infiltrado.
	M	20	No	ND	Sin material suficiente para estudio inmunohistoquímico
Paspala et al, 1999 ²¹	M	12	No	ND	No
Kawai et al, 2006 ⁵	M	44	No	No	Células CD3 (+) predominantes con algunas CD20 (+) aisladas
Wyen et al, 2006 ⁶	M	37	Sí	Sí	Abundantes CD3 (+) normotípicas con algunas CD20 (+) atípicas
Kiryu et al, 2006 ⁷	M	56	Sí	Sí	Células T predominantes con algunas B atípicas
Okuda et al, 2008 ³	M	55	No	No*	Infiltrado con células T normotípicas predominantes y abundantes células B
Lucantoni et al, 2009 ²	F	38	No	No	Agregados prominentes de células atípicas CD20, PAX-5 y BCL-6 (+)
	M	38	No	No	Algunas células grandes transformadas a CD20, PAX-5 y BCL-6 (+)
	F	52	No	No	Abundantes células grandes atípicas CD20, PAX-5 y BCL-6 (+)
	M	49	No	No	Algunas células grandes transformadas CD20, PAX-5 y BCL-6 (+)
Nishihara et al, 2009 ²²	M	65	No	No	Abundantes células CD3 (+) sin atipia, algunas CD20(+), abundantes CD68 (+)
González-Valcarcel et al, 2010 ²⁴	F	44	Sí	Sí	Infiltrado células CD3 (+) y CD20 (+), con algunas células atípicas CD20 (+)

ND= No determinado; (+)=Positivas; (-)= Negativas. *= evaluado por IHQ, no se hizo hibridización.

ser considerado incluso en ausencia de compromiso pulmonar demostrable. La baja frecuencia relativa de GL cerebral así como la heterogeneidad de los casos reportados en la literatura y diversidad de criterios diagnósticos y tratamientos empleados hacen difícil una caracterización clínico-patológica clara de dicha enfermedad. En sujetos con inmunodeficiencia adquirida, la GL cerebral se asocia frecuentemente a infección por VEB. Se requiere estudio histológico e inmunohistoquímico para establecer el diagnóstico definitivo y el grado histológico de la lesión, el que se encuentra estrechamente relacionado con el pronóstico y conducta terapéutica.

Agradecimientos: A los Drs. Mauricio Chandra y Mauricio Ocqueteau del Departamento de Hemato-Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile por aportar datos biográficos y clínicos del paciente.

Referencias

1. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO *Clasificación of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4ta edición. Lyon, Francia Editorial IARC 2008; p. 247-9.
2. Lucantoni C, De Bonis P, Doglietto F, Esposito G, Larocca LM, Mangiola A, et al. Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis: report of four cases and literature review. *J Neurooncol* 2009; 94: 235-42.
3. 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; 25: 33-8.
4. Katzenstein AA, Carnington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinical pathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979 43; 360-73.
5. Kawai N, Miyake K, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Sasaki Y, Haba R, et al. FDG-PET findings of the brain in lymphomatoid granulomatosis. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 683-7.
6. Wyen C, Stenzel W, Hoffmann C, Lehmann C, Deckert M, Fätkenheuer G. Fatal cerebral lymphomatoid granulomatosis in an HIV-1-infected patient. *J Infect* 2007; 54: 175-8.
7. Kiryu S, Okubo T, Takeuchi K, Inoue Y, Endo T, Odawara T, et al. Magnetic resonance imaging and diffusion tensor analysis of lymphomatoid granulomatosis of the brain. *Acta Radiol* 2006; 47: 509-13.
8. Zaidi A, Kampalath B, Peltier WL, Vesole DH. Successful treatment of systemic and central nervous system lymphomatoid granulomatosis with rituximab. *Leuk Lymphoma* 2004 45: 777-80.
9. Bernstein ML, Reece ER, de Chadarevian JP, Koch PA. Bone marrow transplantation in lymphomatoid granulomatosis. Report of a case. *Cancer* 1986 58:969-972.
10. Dumont M, Lamoureux J, Lamoureux F, Danais S, Soucy JP, Dionne D. CNS involvement in lymphomatoid granulomatosis. *Clin Nucl Med* 1983; 8: 322.
11. Schmidt BJ, Meagher-Villemure K, Del Carpio J. Lymphomatoid granulomatosis with isolated involvement of the brain. *Ann Neurol*. 1984 15:478-81.
12. Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, Verity MA, Vinters HV. The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. *Am J Pathol* 1986; 124: 537-58.
13. Kerr RS, Hughes JT, Blamires T, Teddy PJ. Lymphomatoid granulomatosis apparently confined to one temporal lobe. Case report. *J Neurosurg* 1987 67: 612-5.
14. Smith AS, Huang TE, Weinstein MA. Periventricular involvement in CNS lymphomatoid granulomatosis: MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 291-3.
15. Bae WK, Lee KS, Kim PN, Kim IY, Lee BH, Lee KS, et al. Lymphomatoid granulomatosis with isolated involvement of the brain-case report. *J Korean Med Sci* 1991; 6: 255-9.
16. Kleinschmidt-DeMasters BK, Filley CM, Bitter MA. Central nervous system angiocentric, angiodestructive T-cell lymphoma (lymphomatoid granulomatosis). *Surg Neurol* 1992; 37: 130-7.
17. George JC, Caldemeyer KS, Smith RR, Czaja JT. CNS lymphomatoid granulomatosis in AIDS: CT and MR appearances. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 381-3.
18. Hamilton MG, Demetrick DJ, Tranmer BI, Curry B. Isolated cerebellar lymphomatoid granulomatosis progressing to malignant lymphoma. Case report. *J Neurosurg* 1994; 80: 314-20.
19. Sekhon LH, Morgan MK, Salisbury EL, Grace J, Lamont PJ. Recurrent lymphomatoid granulomatosis and isolated CNS involvement. *J Clin Neurosci* 1995; 2: 163-6.
20. Kermode AG, Robbins PD, Carroll WM. Cerebral lymphomatoid granulomatosis. *J Clin Neurosci* 1996; 3: 346-53.
21. Paspala AB, Sundaram C, Purohit AK, Immaneni D. Exclusive CNS involvement by lymphomatoid granulomatosis in a 12-year-old boy: a case report. *Surg Neurol* 1999; 51: 258-60.
22. Nishihara H, Nakasato M, Sawa H, Murakami H, Yamamoto D, Moriyama K, et al. A case of central nervous

- system lymphomatoid granulomatosis; characteristics of PET imaging and pathological findings. *J Neurooncol* 2009; 93: 275-8.
23. Salinas J, Leiva I, González S. Proliferaciones linforreticulares del pulmón. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22: 108-16.
24. González-Valcarcel J, Corral I, Quereda C, Alonso-Canovas A, Hernandez MA, de Felipe Mimblera A, García Villanueva M. Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS. *J Neurol* 2010; 257: 2106-8. Epub 2010 Jul 27.