

Granulomas pulmonares y en médula ósea: más allá de la tuberculosis. A propósito de un caso

CAMILA PEÑA¹, ANDRÉS SOTO², PABLO VILLEGAS³

Differential diagnosis of bone marrow and lung granulomas. Report of one case

The differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and lymphoma with pulmonary infiltration is very difficult, given their similar clinical characteristics. We report a 59 year old female with weight loss, fever, dyspnea and cough of several months of duration. She had a cavitated mass in lung imaging. A positive conventional PCR lead to the diagnosis of tuberculosis, but she had negative smears and cultures for Mycobacterium tuberculosis. The patient did not respond to treatment and her clinical condition worsened. A peripheral lymph node biopsy confirmed the presence of a diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma. Bone marrow pathology showed non caseating granulomas, again with negative microbiological tests for M. tuberculosis. Findings in the bone marrow were interpreted as a secondary sarcoid reaction to cancer and PCR results as a false positive. The lymphoma was treated, achieving complete remission. This case highlights the importance of the differential diagnosis between these two entities.

(Rev Med Chile 2017; 145: 657-661)

Key words: Diagnosis, Differential; Granuloma; Non-Hodgkin Lymphoma; Polymerase Chain Reaction; Tuberculosis, Pulmonary.

¹Sección Hematología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.
²Sección Infectología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.
³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

Recibido el 26 de abril de 2016, aceptado el 22 de marzo de 2017.

Correspondencia a:
Dra. Camila Peña O.
camipena@gmail.com

Tanto la tuberculosis pulmonar (TBCP) como el linfoma con infiltración pulmonar pueden presentarse con clínica de evolución crónica, incluyendo síntomas consuntivos como fiebre, baja de peso o diaforesis nocturna. También hallazgos al examen físico como adenopatías, y la presencia de lesiones tipo nódulos o masas, con o sin cavitaciones en las imágenes pulmonares. Incluso en la histología puede encontrarse granulomas en ganglios y en la médula ósea (MO) en ambas patologías. Esto hace que su diagnóstico diferencial sea, en algunas ocasiones, en extremo complejo.

Presentamos el caso de una paciente cuya presentación clínica, radiológica y de laboratorio hizo pensar inicialmente en una TBCP, pero en la que el estudio posterior confirmó un linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B (LNH DCGB).

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 59 años, hipertensa. Antecedente de TBCP en la adolescencia, tratada. Historia de 8 meses de fiebre hasta 39 °C y tos productiva. Fue manejado con distintos esquemas antimicrobianos, sin respuesta. Se hospitalizó inicialmente en otro centro, donde se realizó una tomografía computada (TC) de tórax que mostró opacidades masiformes en lóbulo inferior izquierdo y múltiples nódulos pulmonares bilaterales cavitadas (Figura 1). El examen para VIH fue negativo. Las baciloscopías (BK) y los cultivos de Koch de expectoración resultaron negativos. Se realizó un lavado bronquioalveolar (LBA) y biopsia, cuyo estudio histológico transbronquial reveló un proceso inflamatorio crónico granulomatoso, sin células

neoplásicas, con tinción de Ziehl-Nielsen negativa. Cultivo corriente aerobio, de hongos, BK y cultivo de Koch resultaron negativos. Se realizó además una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis*, con el kit comercial AMPLICOR® (Roche Diagnostics System, USA), cuyo resultado fue positivo, por lo que el cuadro fue interpretado como una probable recidiva de TBCP y se manejó con isoniazida, rifampicina y pirazinamida según norma ministerial vigente, siendo dada de alta. A pesar de esto, la paciente persistió con marcado compromiso del estado general, se mantuvo febril y con progresiva baja de peso de 20 kg en los siguientes 3 meses.

Dada esta mala evolución, la paciente fue hospitalizada en el Hospital del Salvador, para estudio. Se realizó nueva FBC con biopsia transbronquial, la cual mostró infiltración difusa de células grandes de aspecto linfocítico. Sin embargo, la inmunohistoquímica (IHQ) no logró confirmar un linfoma. El estudio microbiológico bacteriano, fúngico y micobacteriano fue nuevamente negativo. La paciente continuó febril y con progresión de las masas pulmonares evidenciado en una nueva TC de tórax. Se realizó una nueva biopsia, esta vez quirúrgica por videotoracoscopia. La muestra histológica y la IHQ mostraron un pulmón con infiltrado de tipo linfocítico reactivo. Evolucionó en 1 mes con aparición de adenopatías cervicales e inguinales de 2 cm, no adheridas a planos profundos, no fistulizadas ni dolorosas. Se efectuó biopsia de una adenopatía inguinal, que finalmente confirmó

un LNH DCGB anaplásico mediante IHQ (positivo para CD20, BCL-2, CD30). Se suspendió el tratamiento antituberculoso, ya estando en la segunda semana de la fase bisemanal.

La TC de tórax, abdomen y pelvis de etapificación evidenció múltiples adenopatías mediastínicas, axilares, retroperitoneales, infracavo-aórticas y en cadenas ilíacas, la mayor de 3 cm, además de múltiples nódulos pulmonares (4 cm) y hepatoesplenomegalia moderada. La biopsia de MO mostró alta celularidad, con granulomas de células gigantes multinucleadas no necrosadas (Figura 2). No se encontró proceso neoplásico linfocítico ni a la microscopía ni con inmunohistoquímica y la tinción de Ziehl-Nielsen resultó negativa. Nuevamente se planteó dudas sobre el rol de una infección tuberculosa diseminada como diagnóstico concomitante. Se realizó BK, cultivo de Koch y PCRAMPLICOR® *M. tuberculosis* en MO, que resultaron negativos. El caso fue evaluado por un equipo multidisciplinario, y se plantea en conjunto el diagnóstico definitivo de linfoma, con compromiso pulmonar y reacción sarcoide en MO. Se planteó que la PCR positiva para *M. tuberculosis* de LBA corresponde a cepa no viable, en contexto de infección antigua. Se inició quimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (R-CHOP) con muy buena respuesta. Se administraron 6 ciclos, logrando remisión completa (RC) de la enfermedad. Actualmente, la paciente se encuentra en control, manteniéndose en RC desde hace 5 años.

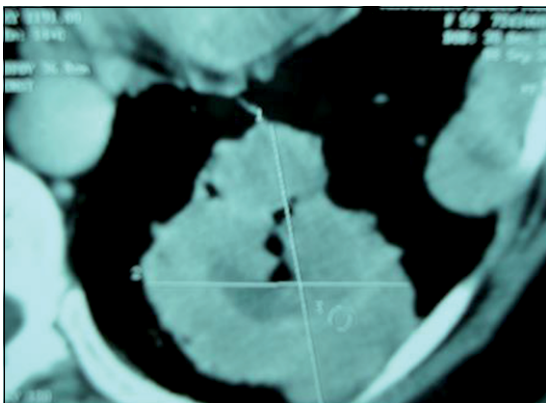


Figura 1. TC de tórax que muestra la lesión pulmonar cavitada inicial.

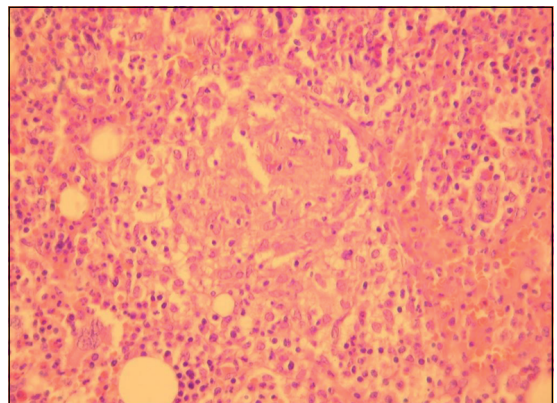


Figura 2. Granuloma en corte de biopsia de médula ósea de la paciente (Tinción Hematoxilina-eosina).

Discusión

La TBC y el linfoma tienen varias características clínicas en común, como baja de peso, fiebre, diaforesis nocturna y poliadenopatías¹.

Dentro de las lesiones pulmonares cavitadas, las etiologías más frecuentes son abscesos piógenos, tumores cavitados y las infecciones por micobacterias y hongos². La TBCP es uno de los primeros diagnósticos a considerar, pero es importante tener en cuenta que un tumor sólido o un linfoma agresivo de rápido crecimiento puede cavitarse, necrosándose su centro por falta de vascularización.

Un hecho clave, fue el haber diagnosticado la TBCP sólo a través de la PCRAMPLICOR® *M. tuberculosis*, sin tomar en cuenta que las múltiples BK y cultivos de Koch (expectoración y LBA) fueron negativas, resultados inhabituales en pacientes con cavitaciones pulmonares por TBCP, por lo general bacilíferos. La sola positividad de una PCR no es suficiente para el diagnóstico de TBC³, más aun considerando el antecedente obtenido retrospectivamente de una TBCP en la infancia. Existen varios estudios que demuestran que este kit comercial tiene una sensibilidad sobre el 80% y especificidad que superan el 90-95% en muestras respiratorias^{4,5}, pero como cualquier método de biología molecular no diferencia agentes vivos de aquellos muertos no viables. Por otro lado, hay algunos reportes que han mencionado que algunos kit comerciales actualmente menos usados, como éste, no eran capaces de diferenciar *M. tuberculosis* de otras micobacterias pertenecientes al complejo *M. tuberculosis*, como *M. bovis*⁶. Cabe destacar que el gold standard para el diagnóstico de la TBC sigue siendo el cultivo de Koch, por su alta sensibilidad^{4,6}. Todos los cultivos realizados en la paciente resultaron negativos. Al momento de la presentación del caso, no había disponibilidad en nuestro medio de PCR MTB/RIF para *M. tuberculosis* (GeneXpert®), técnica que ha logrado mejorar la sensibilidad y la especificidad diagnóstica de esta micobacteria, tanto en muestras respiratorias como extrapulmonares, destacando además su rapidez y la capacidad de detectar el gen *rpoB*, que codifica la resistencia a rifampicina^{7,8}. Por estas ventajas comparativas, este es el examen recomendado en la actualidad por la OMS para el diagnóstico de la TBC.

Por otro lado, una vez se creyó certificado el

diagnóstico de LNH, la biopsia de MO informó granulomas, por lo que nuevamente se planteó una TBC. La identificación de granulomas epitelioides no caseificantes semejantes a los de la sarcoidosis, es conocida como reacción sarcoide (RS). Se desconoce su causa. Se ha postulado como mecanismo patogénico la presencia de antígenos derivados de un tumor necrosado que pudieran causar reacciones de hipersensibilidad mediada por células T helper, es decir, probablemente se deben a factores antigénicos de las células tumorales que generan una respuesta inmune de hipersensibilidad de tipo IV. Otra teoría es que factores quimiotácticos derivados de un tumor estimulan la migración de monocitos y los activan para formar histiocitos epitelioides o células gigantes⁸. Por lo tanto, se cree que esta reacción es una manifestación defensiva del organismo para prevenir la diseminación del tumor. Esto podría ser un marcador de respuesta antitumoral mediada inmunológicamente y la demostración de una mejor evolución y pronóstico⁹⁻¹¹.

Las localizaciones más frecuentes de la RS, además de ganglios linfáticos, incluyen piel, huesos, hígado, bazo y pulmón. Esto podría explicar que la primera muestra histológica tomada del LBA mostró lesiones granulomatosas y no linfoma. Varios tipos de tumores pueden inducir este patrón morfológico. Brincker la describió en 4,4% de pacientes con carcinoma, 13,8% en linfoma de Hodgkin (LH), y entre 3,6% y 7,3% en LNH¹².

Los granulomas (o RS) en MO son infrecuentes. Un estudio reciente revisó 5.217 biopsias de MO desde el 2001 al 2007, y se encontró sólo 20 con granulomas (0,38%). Trece (65%) fueron diagnosticados como TBC. Cuatro tuvieron como diagnóstico tumores hematológicos y 2 hepatitis viral¹³. Esta baja incidencia se confirma en otros estudios, que muestran granulomas en MO en 0,3 a 2,2%¹³⁻¹⁹. Se ha implicado varias enfermedades asociadas, y las neoplasias dan cuenta de aproximadamente el 20-25% de los casos. El más común es el LH seguido de algunos carcinomas. Los LNH (como nuestro caso) son menos frecuentes, con el 2,7% de los casos¹⁸. Los tipos de LNH más comúnmente asociados a granulomas de MO son linfoma folicular, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfomas de células grandes B y algunos de células T¹⁹.

Las infecciones son otra causa importante. La TBC cuando es diseminada, puede manifestarse

con granulomas en MO entre 6-48% de los casos, aún más en pacientes inmunocomprometidos²⁰⁻²¹. Al contrario de lo esperable en estos casos, se observan granulomas caseificantes en sólo 29% de los casos²¹. Otras causas descritas son la brucelosis, fiebre tifoidea, leishmaniasis, infección por citomegalovirus, virus Epstein Barr, e infecciones fúngicas diseminadas²².

Finalmente, se debe considerar que siempre existirá la posibilidad de presentar las dos enfermedades concomitantemente²³, más aún en pacientes inmunocomprometidos como trasplantados o pacientes con VIH, lo que hace más complejo su diagnóstico.

Conclusión

Este caso refleja lo difícil que es a veces diferenciar entidades que parecerían de fácil diagnóstico, como es la TBCP y el linfoma. Es importante tener presente la similitud de ambas presentaciones clínicas y, por lo tanto, que se debe hacer un estudio acabado para llegar al diagnóstico.

Referencias

- Petousi N, Mathew J, Thomas EC. A patient presenting with generalized lymphadenopathy-sarcoidosis, lymphoma or tuberculosis? *BMJ Case Rep* 2012; 2012.
- Abi Khalil S, Gourdiér AL, Aoun N, Nedelcu C, El Rai S, Moubarak E, et al. Cystic and cavitory lesions of the lung: imaging characteristics and differential diagnosis. *J Radiol* 2010; 91 (4): 465-73.
- Restrepo B. Nuevas herramientas para la detección de la tuberculosis latente. *Biomédica* 2004; 24 (Supl.): 202-11.
- Bloemberg GV, Voit A, Ritter C, Deggim V, Böttger EC. Evaluation of Cobas TaqMan MTB for direct detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in comparison with Cobas Amplicor MTB. *J Clin Microbiol* 2013; 51 (7): 2112-7.
- Selman C, Poggi H, Román JC, García P, Lagos M. Análisis retrospectivo del rendimiento de Amplicor-PCR® para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias y no respiratorias con baciloscopia negativa. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26 (6): 495-8.
- Noordhoek GT, Kolk AH, Bjune G, Catty D, Dale JW, Fine PE, et al. Sensitivity and Specificity of PCR for Detection of *Mycobacterium tuberculosis*: a Blind Comparison Study Among Seven Laboratories. *J Clin Microbiol* 1994; 32 (2): 277-84.
- Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 44 (2): 435-46.
- Boehme CG, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005-15.
- Kurata A, Terado Y, Schulz A, Fujioka Y, Franke FE. Inflammatory cells in the formation of tumor-related sarcoid reactions. *Human Pathol* 2005; 36: 546-54.
- Braylan RC, Long JC, Jaffe ES, Greco FA, Orr SL, Berard CW. Malignant lymphoma obscured by concomitant extensive epithelioid granulomas. *Cancer* 1997; 39: 1146-55.
- Hollingsworth HC, Longo DL, Jaffe ES. Small non-cleaved cell lymphoma associated with florid epithelioid granulomatous response. A clinicopathologic study of seven patients. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 51-9.
- Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147-56.
- Feng J, Zhang H, Zhong DR. A clinical analysis of 20 cases with bone marrow granulomas, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009; 48 (6): 485-7.
- Eid A, Carion W, Nystrom JS. Differential Diagnoses of Bone Marrow Granuloma. *West J Med* 1996; 164: 510-5.
- Bhargava V, Farhi DC. Bone marrow granulomas: Clinicopathologic findings in 72 cases and review of the literature. *Hematol Pathol* 1988; 2: 43-50.
- Pease G. Granulomatous lesion in the bone marrow. *Blood* 1956; 11: 720-34.
- Brackers de Hugo L, French M, Broussolle C, Sève P. Granulomatous lesions in bone marrow: clinicopathologic findings and significance in a study of 48 cases. *Eur J Intern Med* 2013; 24 (5): 468-73.
- Choe JK, Hyun BH, Salazar GH, Ashton JK, Sung CY. Epithelioid granulomas of the bone marrow in non-Hodgkin's lymphoproliferative malignancies. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 19-24.
- Dunphy CH, Panella MJ, Grosso LE. Low-Grade B-Cell Lymphoma and Concomitant Extensive Sarcoidlike Granulomas a Case Report and Review of the Literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (1): 152-6.
- Roelandt PR, Dendooven M, De Groef K, Van Couter A. Hidden tuberculosis revealed by bone marrow biopsy as cause of fever of unknown origin. *Acta Clin Belg* 2006; 61 (6): 363-6.
- Escobedo-Jaimes L, Cicero-Sabido R, Criales-Cortez JL,

- Ramírez E, Romero M, Rivero V, et al. Evaluation of the polymerase chain reaction in the diagnosis of miliary tuberculosis in bone marrow smear. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 580-6.
22. García P, Yrivarren JI, Argumans C, Crosby E, Carrillo C, Gotuzzo E. Evaluation of the bone marrow in patients with brucellosis-Clinicopathological Correlation, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 19-24.
23. Fanourgiakis P, Mylona E, Androulakis II, Eftychiou C, Vryonis E, Georgala A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and tuberculosis coexistence in the same organs: a report of two cases. *Postgrad Med J* 2008; 84 (991): 276-7.