

¹Residente medicina interna,
Universidad de Chile, Sede
Oriente, Hospital del Salvador.

²Residente hematología adultos,
Universidad de Chile, Sede
Oriente, Hospital del Salvador.

³Sección Reumatología, Hospital
del Salvador.

⁴Servicio Anatomía Patológica,
Instituto Nacional del Tórax.

⁵Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital del Salvador.

⁶Unidad de Hematología Clínica,
Sección Hematología, Hospital
del Salvador.

⁷Centro de Investigación
Clínico Avanzado (CICA)
Oriente, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.

Sin apoyo financiero.

Recibido el 29 de agosto de
2021, aceptado el 24 enero de
2024.

Correspondencia a:
Dra. Camila Peña O.
cpena@hsalvador.cl

Desorden linfoproliferativo polimórfico tipo granulomatosis linfomatoide en una paciente con inmunosupresión iatrogénica, una entidad poco frecuente

CRISTIÁN VARGAS¹, MARCELO ABARCA²,
EDUARDO ROJAS¹, VERÓNICA WOLFF³, CRISTINA FERNÁNDEZ⁴,
MARÍA TERESA RIVERA⁵, CÉFORA SUÁREZ⁵,
PABLO VILLEGAS⁵, MACARENA ROA⁶, CAMILA PEÑA^{6,7}

Polymorphic lymphoproliferative disorder, lymphomatoid granulomatosis-type, in a patient with iatrogenic immunosuppression, an unusual entity

Patients with immunodeficiency, whether congenital or acquired, have a significantly higher incidence of malignancies, especially mature lymphoid neoplasms and lymphoproliferative disorders. We present the case of a 50-year-old patient with a history of dermatomyositis and antisynthetase syndrome on immunosuppressive therapy, who consulted due to increased volume of the lacrimal gland in the upper left eyelid, associated with weight loss and night sweats. He was admitted for an elective biopsy. The day after the postoperative period, she evolved with an acute abdomen. Computed axial tomography revealed multiple hypodense lesions in the liver, spleen, kidneys, and adrenal glands associated with a perforated tumor in the transverse colon and free fluid in the peritoneal cavity. In this scenario, an infectious, neoplastic, or rheumatological etiology was considered a differential diagnosis, especially in the context of our patient. Finally, the biopsies evidenced extensive necrosis with angiocentric and angiodestructive lymphoid infiltration associated with positive EBV. After extensively reviewing the symptoms, histology, and new classifications of mature B-lymphoid neoplasms, the diagnosis of polymorphic B-lymphoproliferative disorder, lymphomatoid granulomatosis-type was made, an uncommon entity rarely associated with iatrogenic immunosuppression.

(Rev Med Chile 2023; 151: 1532-1537)

Keywords: EBV; Epstein-Barr Virus Infections; Lymphoma; Lymphomatoid Granulomatosis.

RESUMEN

Los pacientes con inmunodeficiencia, ya sea congénita o adquirida, tienen significativamente una mayor incidencia de neoplasias, especialmente de neoplasias linfoides maduras y desórdenes linfoproliferativos. Se presenta el caso de una paciente de 50 años, con antecedentes de dermatomiositis y síndrome anti-sintetasa en terapia inmunosupresora, quien consultó por aumento de volumen

de glándula lagrimal en párpado superior izquierdo, asociado a baja de peso y sudoración nocturna. Ingresó para biopsia electiva. Al día siguiente del postoperatorio, evolucionó con abdomen agudo. En la tomografía axial computada se objetivaron múltiples lesiones hipodensas en hígado, bazo, riñones y glándulas suprarrenales, asociado a tumor perforado en colon transverso y líquido libre en cavidad peritoneal. Se planteó en este escenario como diagnóstico diferencial una etiología infecciosa, neoplásica o reumatológica, especialmente en el contexto de nuestra paciente. Finalmente, tanto en la biopsia de glándula lagrimal como en la de colon se evidenció extensa necrosis con infiltración linfoide angiocéntrica y angiodestructiva, asociada a VEB positivo por EBER. Luego de revisar extensamente la clínica, la histología y las nuevas clasificaciones de neoplasias linfoides B maduras, se realizó el diagnóstico de desorden linfoproliferativo B polimórfico, tipo granulomatosis linfomatoide, una infrecuente entidad raramente asociada a inmunosupresión iatrogénica.

Palabras clave: EBV; Infecciones por Virus de Epstein-Barr; Linfoma; Granulomatosis linfomatoide.

Es sabido que los pacientes con inmunodeficiencia, ya sea congénita o adquirida, tienen significativamente una mayor incidencia de neoplasias, especialmente de neoplasias linfoides maduras y desórdenes linfoproliferativos. Estas entidades tienen características clínicas que difieren de los linfomas de novo, como la mayor frecuencia de compromiso extranodal y su asociación al virus Epstein-Barr (VEB)^{1,2}. Su incidencia exacta se desconoce, y su diagnóstico es muchas veces difícil.

Recientemente tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS)³ como el Comité asesor del Consenso de clasificación Internacional (ICC, del inglés International Consensus Classification)⁴ publicaron nuevas clasificaciones de las neoplasias linfoides maduras, en un intento de actualizar y afinar los diagnósticos de estas distintas patologías.

Se presenta el caso de una paciente femenina con antecedente de enfermedad reumatológica en tratamiento inmunosupresor, cuyo diagnóstico final fue de un desorden linfoproliferativo B polimórfico, tipo granulomatosis linfomatoide (DLP B polimórfico, tipo GL) con presentación agresiva.

Caso Clínico

Paciente femenina de 50 años con antecedentes de dermatomiositis y síndrome antisintetasa asociada a enfermedad pulmonar difusa (EPD) secundaria, en tratamiento con micofenolato y

corticoides. Evolucionó con baja de peso de 18 Kg, sudoración nocturna y aumento de volumen del párpado superior izquierdo progresivo (Figura 1). Se realizó TAC de órbita que mostró aumento de volumen de glándula lagrimal.

Ingresó a nuestro centro de forma electiva para biopsia, con diagnóstico presuntivo de linfoma MALT de glándula lagrimal. Veinticuatro horas después del procedimiento presentó clínica de abdomen agudo. Al TAC se observó múltiples lesiones nodulares en hígado, bazo, suprarrenales y subcutáneas, además de engrosamiento de las paredes colónicas (Figura 1). Se realizó laparotomía exploradora de urgencia, donde se evidenció peritonitis de 4 cuadrantes, además de tumor de colon transverso perforado y 3 implantes en epiplón. Se realizó hemicolectomía e ileostomía terminal y se envió la pieza quirúrgica a anatomía patológica.

Se descartaron otras etiologías infecciosas o reumatológicas que explicaran el cuadro en el contexto de inmunosupresión. Además, se realizó mielograma, en el que se obtuvo muestra para mielocultivo y PCR universal de bacterias y hongos, que resultaron negativos. El inmunofenotipo de la muestra de médula ósea mostró 9% de linfocitos policlonales. Se realizó TAC de cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis para ampliar el estudio de los nódulos encontrados en la cirugía, que no mostró nuevas lesiones a las ya descritas. El diagnóstico presuntivo fue neoplasia primaria desconocida.

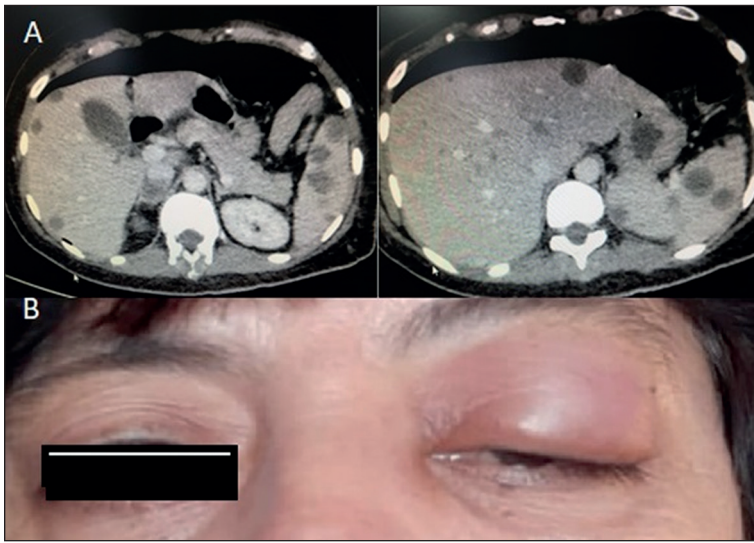


Figura 1. A. TC de Tórax, Abdomen y Pelvis con contraste, en donde se observa múltiples nódulos hipodensos en hígado, bazo, suprarrenales, renales. Además, engrosamiento parietal del colon transverso de 1.4 cm x 2.3 cm, con 3 nódulos peritoneales adyacentes y múltiples linfonodos mesentéricos. **B.** Se observa aumento de volumen en párpado izquierdo al diagnóstico de la paciente (Imagen autorizada por paciente).

Tabla 1. Características clínicas de casos con compromiso de glándula lagrimal reportados (incluido el presente caso)

Autor	Año	Sexo	Edad	Compromiso pulmonar	Compromiso colónico	Manejo	Evolución
Pradeep ¹⁰	2010	fem	75	Si	No	Prednisona, ciclofosfamida	Fallece al mes
Sordillo ⁴	1982	masc	62	Si	No	Quimioterapia, radioterapia	Vivo a los 32 meses
Vargas	2021	fem	50	No	Si	Inmunoquimioterapia	Viva a los 18 meses

Finalmente, el resultado de la biopsia del tumor de glándula lagrimal demostró extensa necrosis e infiltración linfoide, mezclada con células de hábito histiocitoide CD68 positivo y algunas células plasmáticas. Se reconoció una que otra célula multinucleada. Los linfocitos fueron de predominio pequeño, aunque más grandes alrededor de los vasos. Los linfocitos medianos a grandes se presentaron con angiocentrismo, y causaban infiltración y necrosis de vasos sanguíneos. Estas células fueron CD20 positivo y EBER positivo, siendo la mayoría de los linfocitos pequeños de estirpe T (Figura 2). La biopsia del tumor de colon mostró la misma histología.

Dado cuadro clínico y resultados descritos

en las biopsias, se concluyó en primera instancia el diagnóstico de granulomatosis linfomatoide (GL) de presentación atípica. Se presentó el caso en comité hemato-oncológico, y dado estado nutricional y funcional de paciente, y alto riesgo de perforación intestinal con quimioterapia, se decidió inicio protocolo R-COP como prefase para poder progresar a esquema R-CHOEP posterior a su estabilización. La paciente terminó 6 ciclos de R-CHOEP, sin complicaciones, y se encuentra en remisión completa hace ya 1 año.

En 2022 a la luz de las nuevas clasificaciones y definiciones de neoplasias linfoides, se concluyó que tanto por la clínica e histología, el caso se trata más bien de un DLP B polimórfico, tipo GL.

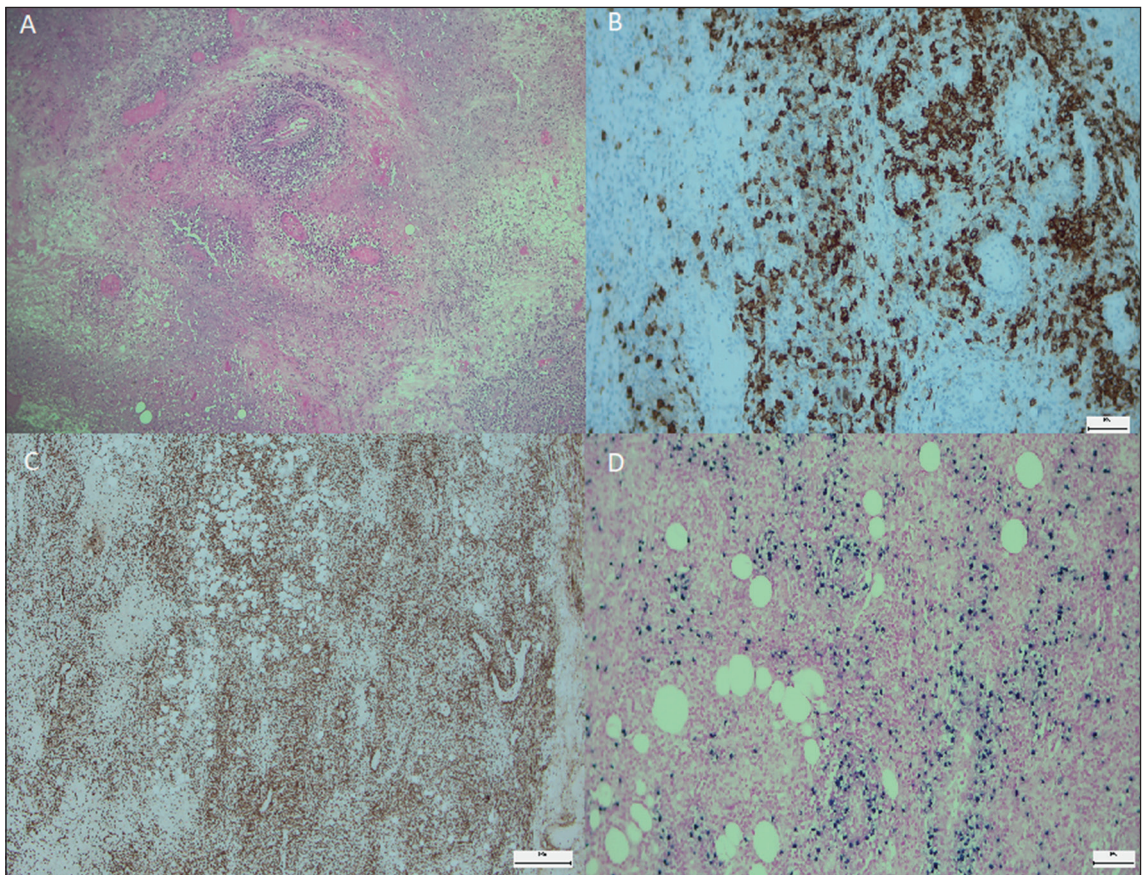


Figura 2. Se observa las muestras histológicas del tumor de párpado izquierdo. **A.** Tinción Hematoxilina Eosina, 4X. Se observa necrosis e infiltración linfoide mezclada con células de hábito histiocitoide y algunas células plasmáticas. Se reconoce una que otra célula multinucleada. Linfocitos de predominio pequeño, aunque más grandes alrededor de los vasos. Los linfocitos medianos a grandes se presentan con angiocentrismo, y causan infiltración y necrosis de vasos sanguíneos. **B.** Inmunohistoquímica CD20, 10X. Se observa angiocentrismo y angiodestrucción. **C.** Inmunohistoquímica CD3, 2X. Se observa gran infiltración difusa de linfocitos T pequeños. **D.** CISH EBER, 10X. Se observa EBER positivo en células medianas a grandes.

Discusión

Como se explicó anteriormente, en un principio se diagnosticó a las lesiones de la paciente como una GL. Esta es una condición infrecuente, de difícil diagnóstico y pronóstico generalmente adverso. Fue descrita por primera vez en 1972⁵, y afecta con mayor frecuencia a individuos adultos jóvenes de sexo masculino (2:1). Su mediana de presentación es en la 5ta década de vida, y hasta hace poco se describía que se presentaba en pacientes con un defecto subyacente en la inmunidad celular, tanto congénito como adquirido, tales como síndrome de Sjögren, hepatitis viral

crónica, artritis reumatoide, trasplante renal, VIH, etc⁶⁻¹¹.

Si bien puede ser asintomática, la gran mayoría presentan síntomas constitucionales u otros, dependiendo de los órganos que se encuentren afectados⁷⁻⁹. La enfermedad es principalmente extranodal, afectando predominantemente al pulmón (90%), lo que genera clínica de tos, disnea y producción de esputo o hemoptisis. Los hallazgos imagenológicos muestran anomalías pleuropulmonares, en su mayoría bilaterales, con nódulos pulmonares de distribución peribroncovascular y principalmente en las bases, pudiendo además mostrar cavitaciones centrales. El compromiso

hiliar o mediastinal con adenopatías es muy raro¹⁰. Otros sitios extranodales frecuentes son: cutáneo (20-50%), renal, (15-32%), SNC (20-38%) y hepático (12-19%). Menos comunes son el compromiso ocular, paladar duro, gastrointestinal o genitourinario, todos con una frecuencia menor al 10%^{11,12}.

Su característica a la histología es ser EBER positivo, en un infiltrado polimórfico, angiocéntrico y angiodestructivo, que lleva a grados variables de necrosis, lo que calzaba perfectamente con nuestro caso¹³.

Sin embargo, al revisar las nuevas clasificaciones, vimos que en relación a la GL se había refinado algunas definiciones. Además, se añadió nuevas entidades, como la introducción de la subclasificación “Proliferaciones linfoides y linfomas asociados a deficiencia y desregulación inmune”. Esto nos llevó a replantear el diagnóstico.

Primero, según la ICC⁴ la afectación pulmonar es obligatoria para el diagnóstico de GL. Esto no era criterio absoluto antes de esta clasificación. Nuestra paciente no tenía compromiso de pulmón.

Por otro lado, la OMS³ también modificó sus criterios. De acuerdo a la clasificación actual, el diagnóstico de GL no debe hacerse en el contexto de una inmunodeficiencia/inmunodesregulación conocida, con la excepción de inmunosenescencia. La historia de dermatomiositis y síndrome antisintetasa de nuestra paciente, y el hecho que recibió terapia inmunosupresora, descartarían la GL.

Es así que para llegar a un diagnóstico preciso, finalmente nos centramos en las nuevas clasificaciones de los DLP de linfocitos B, asociados a VEB e inmunosupresión.

La OMS³, dentro de su nueva subcategoría llamada “Proliferaciones linfoides y linfomas asociados a deficiencia y desregulación inmune”, incluye: hiperplasias que derivan de deficiencia/disregulación inmune, la úlcera mucocutánea VEB positiva, los linfomas que derivan de deficiencia/disregulación inmune, linfomas y proliferaciones linfoides asociadas a errores de la inmunidad innata, y los desórdenes linfoproliferativos que derivan de deficiencia/disregulación inmune. Nuestro caso se trata de una proliferación heterogénea de varios tipos celulares, por lo que se definió clasificarla como desorden linfoproliferativo polimórfico B, asociado a VEB, en una paciente con inmunosupresión iatrogénica (tratamiento).

El DLP B polimórfico es una entidad inusual, que se presenta mayormente en pacientes post trasplante (llamada comúnmente en estos casos como enfermedad linfoproliferativa post trasplante-PTLD)¹⁴, pero también se ha observado en pacientes con inmunosupresores (mayormente asociado a metotrexato [15-30%])^{15,16} y en pacientes con VIH (< 5%)¹⁷. Generalmente afecta ganglios, pero puede presentarse como enfermedad extranodal. Su etiología se asocia a la infección por VEB, y la negatividad de este hace poco probable su diagnóstico¹⁸. En la histología, como su nombre lo indica, se caracteriza por tener un amplio rango de células B, incluidas células plasmáticas, además de linfocitos T e histiocitos¹⁹. Como es de esperar, la LG es uno de los diagnósticos diferenciales importantes. Como ya se explicó, la inmunodeficiencia excluye GL, pero existe un subgrupo específico para los casos en que exista angiotropismo y angiodestrucción. En estos casos, la entidad debe clasificarse como DLP B polimórfico, tipo GL³, lo que calza perfectamente con nuestro caso.

En cuanto al tratamiento no existe un estándar de terapia efectiva. Las series descritas y disponibles exponen un rango de aproximaciones terapéuticas desde la observación, disminución de inmunosupresión, hasta la radioterapia y el tratamiento con diversos esquemas citotóxicos, pero ninguno de ellos ha mostrado evidente superioridad sobre otros²⁰.

Sin embargo, nuestra paciente se presentó con una enfermedad agresiva, por lo que nos pareció que la quimioinmunoterapia era el tratamiento más adecuado. Al revisarse el tratamiento de la GL (la entidad que fue diagnosticada en un comienzo), encontramos revisiones que plantean que con DA-EPOCH-R se logran respuestas globales de 77% y una supervivencia global de 66% a 5 años²¹. Esto nos llevó a elegir R-CHOEP, que la paciente toleró muy bien, y con el cual llegó a remisión completa hasta el momento de esta publicación.

Conclusión

El DLP B polimórfico, tipo GL es una condición asociada a VEB muy poco frecuente, especialmente rara asociada a inmunosupresión iatrogénica que no sea metotrexato. La presentación clínica de la paciente además fue muy agresiva, lo

que es infrecuente. El trabajo multidisciplinario de clínicos, hematólogos y patólogos de experiencia son clave en el diagnóstico adecuado.

Referencias

- Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* 2008;22(5):261-81.
- Oertel SH, Riess H. Immunosurveillance, immunodeficiency and lymphoproliferations. *Recent Results Cancer Res.* 2002;159:1-8.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140(11):1229-53.
- Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol.* 1972;3(4):457-558.
- Sordillo PP, Epremian B, Koziner B, Lacher M, Lieberman P. Lymphomatoid granulomatosis: an analysis of clinical and immunologic characteristics. *Cancer.* 1982;49(10):2070-6.
- Chavez JC, Sandoval-Sus J, Horna P, Dalia S, Bello C, Chevernick P, et al. Lymphomatoid Granulomatosis: A Single Institution Experience and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016 Aug;16 Suppl:S170-4.
- Fauci AS, Haynes BF, Costa J, Katz P, Wolff SM. Lymphomatoid Granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Engl J Med.* 1982;306(2):68-74.
- Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer J.* 2012;18(5):469-74.
- Lundell RB, Weenig RH, Gibson LE. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer Treat Res.* 2008;142:265-72.
- Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, Grant N, White T, Jiang L, et al. Lymphomatoid granulomatosis-a single institute experience: Pathologic findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(2):141-56.
- Pradeep TG, Cannon P, Dodd T, Selva D. Lacrimal Gland Involvement in Lymphomatoid Granulomatosis and Review of the Literature. *J Ophthalmol.* 2010;2010:1-6.
- Melani C, Jaffe ES, Wilson WH. Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder. *Blood.* 2020;135(16):1344-52.
- Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Toussey N, Barrionuevo C, Nakamura S, Jaffe ES. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch.* 2022.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1433-9.
- Kurita D, Miyoshi H, Ichikawa A, Kato K, Imaizumi Y, Seki R, et al. Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinicopathologic Features and Prognostic Factors. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(7):869-884.
- Nador RG, Chadburn A, Gundappa G, Cesarman E, Said JW, Knowles DM. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated polymorphic lymphoproliferative disorders. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(3):293-302.
- Vergote VKJ, Deroose CM, Fieuws S, Laleman W, Sprangers B, Uytendaele A, et al. Characteristics and Outcome of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders After Solid Organ Transplantation: A Single Center Experience of 196 Patients Over 30 Years. *Transpl Int.* 2022;35:10707.
- de Jong D, Roemer MG, Chan JK, Goodlad J, Gratzinger D, Chadburn A, et al. B-Cell and Classical Hodgkin Lymphomas Associated With Immunodeficiency: 2015 SH/EAHP Workshop Report-Part 2. *Am J Clin Pathol.* 2017;147(2):153-70.
- Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13652.
- Melani C, Roschewski M, Pittaluga S, Cohen J, Lucas A, Steinberg S, et al. Phase II Study of Interferon-Alpha and DA-EPOCH1/2R in Lymphomatoid Granulomatosis. *Blood.* 2018;132(suppl 1). Abstract 785.