

PACIENTE CON POLIMIOSITIS SERONEGATIVA, ASOCIADO A LINFOMA TIPO B PULMONAR: GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE PULMONAR GRADO 3, A PROPÓSITO DE UN CASO

PATIENT WITH SERONEGATIVE POLYMYOSITIS, ASSOCIATED WITH PULMONARY TYPE B LYMPHOMA: PULMONARY LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS GRADE 3, A CASE REPORT

Dra. Oreskovic Vanesa

RESUMEN

Presentamos un caso clínico de una patología hematológica infrecuente, la Granulomatosis linfomatoide pulmonar grado 3. Se trata de un proceso linfoproliferativo angiocéntrico y angio destructivo que afecta principalmente regiones extranodales (1). Dado que la presentación clínica no es específica, el diagnóstico depende de la histopatología pulmonar que muestra la tríada clásica: infiltrados linfoides polimórficos, infiltración transmural de arterias y venas por células linfoides y áreas focales de necrosis; y la demostración de células B positivas al virus de Epstein-Barr (VEB) mediante hibridación in situ (1-2).

En nuestro paciente se presentó con sintomatología muscular, con un diagnóstico de probable polimiositis por cumplir cuatro criterios diagnósticos, interpretándose como un síndrome paraneoplásico asociado a la misma.

Palabras clave: polimiositis, granulomatosis, anticuerpos, linfoma, polimiositis, autoinmune, paraneoplásico

SUMMARY

We present a clinical case of a rare hematological pathology, grade 3 pulmonary lymphomatoid granulomatosis. This is an angiocentric and angiodestructive lymphoproliferative process that mainly affects extranodal regions. Since the clinical presentation is not specific, the diagnosis depends on the pulmonary histopathology that shows the classic triad: polymorphic lymphoid infiltrates, transmural infiltration of arteries and veins by lymphoid cells and focal areas of necrosis; and the demonstration of Epstein-Barr virus (EBV)-positive B cells by in situ hybridization.

Our patient presented with muscular symptoms, with a diagnosis of probable polymyositis because he met four diagnostic criteria, which was interpreted as a paraneoplastic syndrome associated with it.

Keywords: polymyositis, granulomatosis, antibodies, lymphoma, polymyositis, autoimmune, paraneoplastic

Médica especialista en Clínica Médica y Medicina Interna

Sanatorio Anchorena Itoiz, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Servicio de Clínica Médica.

e-mail: vanesa.oreskovic88@gmail.com

Fecha de recepción: 5 de agosto de 2024
Fecha de aceptación: 22 de agosto de 2024

INTRODUCCIÓN:

La granulomatosis linfomatoide pulmonar es un trastorno linfoproliferativo poco frecuente, que se caracteriza por múltiples lesiones nodulares pulmonares con invasión linfocítica de las paredes vasculares en la biopsia. Generalmente se presenta entre los 30 y 50 años, observándose predominantemente en hombres, con una proporción estimada de al menos 2:1.

El pulmón es el órgano más comúnmente afectado (>90 por ciento). La afectación del bazo y los ganglios linfáticos es rara (1-2).

Debe sospecharse en pacientes que presentan tos, disnea, síntomas constitucionales y opacidades pulmonares nodulares en las imágenes de tórax o, en raras ocasiones, opacidades pulmonares asintomáticas (2).

Al realizarse pruebas de laboratorio el hemograma es generalmente normal con leucocitosis o leucopenia leve ocasional. Generalmente, se encuentran evidencias serológicas de una infección previa por el virus de Epstein-Barr (2).

La tomografía computarizada (TC) de tórax suele mostrar nódulos pulmonares bilaterales bien y mal definidos que se encuentran predominantemente en las zonas inferiores del pulmón y pueden aumentar o disminuir con el tiempo.

El examen histopatológico del tejido afectado es necesario para realizar un diagnóstico.

Histológicamente, consiste en un linfoma B difuso de células grandes asociado al VEB, con una predilección por los vasos sanguíneos (angiocentricidad). En la nueva clasificación de linfomas de la OMS de 2016 se incluye dentro de la categoría de “linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) asociado al VEB (Virus Epstein Barr) tipo NOS” (sin otras especificaciones) (3-4).

En los casos de alto grado se considera este proceso como un linfoma de alto grado, agresivo, por tanto, estos pacientes requieren tratamiento intensivo e inmediato con regímenes de inmunoterapia con rituximab. La supervivencia media en los casos más agresivos es de aproximadamente 18 meses (4-5).

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 50 años de edad, sin antecedentes patológicos.

Consulta en reiteradas oportunidades los dos meses previos a la internación al servicio de guardia por cuadro de polimialgias, de predominio en miembros inferiores, que luego avanzan a un cuadro de mialgias generalizadas.

A su ingreso al servicio de clínica médica el paciente se presenta con facies descompuesta, álgido. Movilidad limitada por dolor y disminución de la fuerza de miembros inferiores a predominio proximal, reflejos musculares positivos, disminuidos. Sin signos de foco neurológico agudo.

A nivel cardiovascular presentaba taquicardia sinusal en el ECG de ingreso, que se alternaba en el examen físico con episodios de bradicardia sinusal y sudoración.

Regular mecánica ventilatoria por taquipnea. Se observaba al examen físico caída de la saturación medida por saturometría periférica durante el descanso nocturno, alcanzando valores de hasta 85%.

En el laboratorio de ingreso presentaba anemia leve normocítica-normocrómica, linfopenia. CPK elevada, aldolasa elevada, HIV negativo. Perfil tiroideo normal.

Se interpreta el cuadro como polimialgia en estudio.

Se realiza RMN de músculos (muslos bilaterales y cintura pelviana) que informa: *Se observa reemplazo graso de las fibras musculares de ambos muslos, como también la musculatura pelviana, siendo más evidente del obturador y glúteos; dichas circunstancias se asocian a edema en miofibrillas de la porción muscular evidente, con mayor expresión sobre gracilis y vastos externos en forma bilateral y simétrica.*

Sospechando un cuadro de origen autoinmune se solicitan los siguientes anticuerpos: FAN, Anti Ro SSA, Anti La SSB, Anti Jo1, Anti RNP, Anti Scl-70, Anti Sm, Anti histonas. Todos resultan negativos.

Se solicita también panel de anticuerpos para esclerodermia/miositis (Ac. anti jo-1, anti pl-7, Ac. anti pl-12, Ac. anti SRP, Ac. anti Mi-2, Ac. anti Ku, Ac. PM-Scl100, Ac. PM Scl-75, Ac. EJ, Ac OJ, Ac. RO-52, resultando los mismos negativos.

Se realiza biopsia muscular por servicio de cirugía general y se envía para estudio.

Se realiza pulso de corticoides con metilprednisolona 1 g/día por 3 días, presentando el paciente respuesta parcial a los mismos.

Se realizan espirometrías sentado y en decúbito dorsal, las cuales muestran caída tanto del VEF1 como de la CVF con el decúbito dorsal. Se realiza poligrafía respiratoria la cual resulta patológica. Se indica uso de CPAP nocturno, con franca mejoría sintomatológica.

Por persistencia de síntomas vagales en el paciente, bradicardia alternada con taquicardia sinusal, episodios de sudoración, se realiza medición de Cromogranina A, con resultado de valores elevados: 716.35 ng/ml (VN hasta 100 ng/ml).

Ante sospecha de patología neoplásica se realizan estudios endoscópicos (endoscopia digestiva alta VEDA y endoscopia digestiva baja VCC) los cuales no presentan alteraciones.

Se realiza tomografía computada de tórax: múltiples nodulillos dispersos en ambos campos pulmonares, observándose nódulo dominante basal izquierdo de 18mm de diámetro máximo, de aspecto secundario. Figura 1.

Figura 1. TC de tórax



Marcadores tumorales: CA19-9, CEA, Alfafetoproteína y CYFRA 21 negativos.

Aldolasa neuronal específica resultado elevado: 29.3 UI/L (VN hasta 7.6 UI/L).

Resultado de biopsia muscular: lipomatosis interfascicular focal con extenso infiltrado de mononucleares relativamente localizado. Severo compromiso perimisial con afectación endomisial en menor grado, muy localizado. Necrosis de fibras dentro del infiltrado y en la periferia, afectando el fascículo vecino. No se identifica tejido conectivo tipo fascia para identificar compromiso de la misma: miopatía inflamatoria.

Se realiza electromiograma (EMG) el cual presenta signos denervatorios y cambios miopáticos neurogénicos crónicos.

Se decide realizar tratamiento con inmunoglobulina, dosis total de 200 g (40 g/día por 5 días) y luego continuar con azatioprina vía oral y descenso gradual de glucocorticoides.

Se realizan mediciones seriadas de CPK hasta evidenciar normalización del valor de la misma.

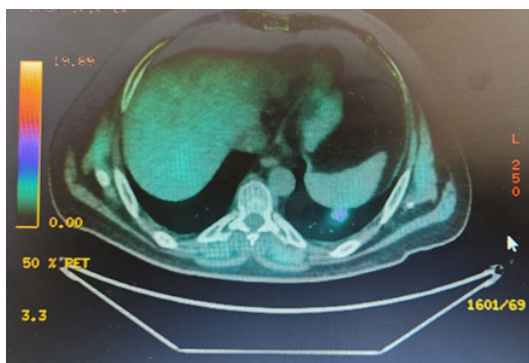
Por sospecha de síndrome paraneoplásico como principal etiología causante del cuadro clínico se solicita PET TC corporal total (Figura 2), el cual informa: en el examen se observa nódulo sólido hipercaptante en la base del lóbulo inferior del pulmón izquierdo, con SUV (Standard Uptake Value) máximo 4.1, mide 17.3 mm que muestra bordes ligeramente irregulares. Por sus características puede corresponder a un proceso neoproliferativo primitivo.

Captación del trazador difusa en múltiples grupos musculares, bilaterales, más marcada en ambos psoas (SUV máximo 9.6), pueden tener origen inflamatorio.

Se decide la resección quirúrgica del nódulo pulmonar para estudio histopatológico.

Se recibe biopsia pulmonar: Parénquima pulmonar con dos lesiones constituidas por infiltrado linfóide que borra la arquitectura, presentan necrosis extensa y compromiso de vasos de mediano calibre.

Figura 2. PET TC



El infiltrado incluye linfocitos, centroblastos, algunos inmunoblastos y células linfoides atípicas con cromatina vesiculosa (algunas con nucléolos prominentes) con disposición predominantemente perivascular y transmural.

Estas células atípicas expresan en forma variable CD20, CD79a, PAX5, MUM1, BCL-2, CD30 y LMP1, y fueron negativas para BCL-6 y CD10. CD3 se expresó en linfocitos acompañantes. La expresión de Ki67 fue mayor al 50% (85%).

Se detectaron por técnica de CISH (hibridación in-situ cromogénica) más de 400 células EBER positivas/mm² (ARN pequeños codificados por el virus de Epstein-Barr).

Hallazgos histológicos e inmunofenotipo correspondientes a Granulomatosis linfomatoide pulmonar grado 3.

Paciente dado de alta del servicio luego de su recuperación. Continúa seguimiento con Servicio de Hematología.

DISCUSIÓN

La granulomatosis linfomatoide es un tipo poco frecuente de linfoma de células B grandes con afectación extranodal casi exclusiva. El grado 3 de dicha enfermedad se caracteriza por contener un gran número de células linfoides atípicas transformadas por el VEB.

Esta entidad debe distinguirse de otras enfermedades pulmonares que se presentan con opacidades nodulares e infiltración linfocítica tales como (2-3-4):

- Sarcoidosis: se distingue por la presencia de granulomas bien formados en la biopsia.
- Infección por hongos: como la coccidioi-domicosis y la histoplasmosis pueden presentarse con lesiones nodulares en los pulmones y compromiso del sistema nervioso central. Los antecedentes de viajes son útiles para identificar a los pacientes con riesgo de infecciones por coccidioides e histoplasmosis, siendo los estudios micológicos necesarios para el diagnóstico.
- Neumonía intersticial linfoide: la neumonía intersticial linfoide (NIL) es una proliferación policlonal benigna, generalmente de linfocitos B o T maduros, que puede afectar el pulmón de forma difusa o ser un proceso focal, a menudo asociado con una enfermedad reumática. Dado que la NIL es un trastorno benigno, el infiltrado linfocítico, generalmente células B, debe ser policlonal.
- Enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4-RD): la IgG4-RD puede afectar a múltiples órganos, incluido el pulmón. Las características histopatológicas de la IgG4-RD incluyen un infiltrado linfoplasmocítico denso enriquecido con células plasmáticas positivas para IgG4.
- Granulomatosis con poliangeítis (GPA): no se observan células gigantes multinucleadas en la granulomatosis linfomatoide. Una prueba positiva de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos respalda aún más el diagnóstico de GPA.
- Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM): la ECM es un trastorno linfoproliferativo que se presenta típicamente con linfadenopatía en múltiples regiones de ganglios linfáticos. Puede estar presente un espectro de hallazgos parenquimatosos pulmonares, incluidos nódulos subpleurales,

engrosamiento del tabique interlobulillar, engrosamiento peribroncovascular, opacidades en vidrio esmerilado y áreas de consolidación irregulares y redondeadas. En aproximadamente la mitad de los pacientes, la ECM está asociada con la infección por el virus del herpes humano-8 (HHV-8).

- Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) positivo al virus de Epstein Barr (VEB): es un trastorno linfoproliferativo de células B clonales que se observa en pacientes sin inmunodeficiencia conocida y que generalmente se presenta con enfermedad extranodal. El diagnóstico de DLBCL positivo al VEB se realiza cuando se observa una población uniforme de células B grandes y atípicas positivas al VEB sin la población de fondo polimorfa de células que caracteriza a la granulomatosis linfomatoidea pulmonar.
- Linfoma extranodal de células T/NK: el linfoma de células T/NK de tipo nasal también se asocia con la infección por VEB. Sin embargo, las células tumorales positivas para VEB en el linfoma de células T/NK son células T.

Por otro lado, las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunitarias adquiridas del músculo esquelético, en el que se incluyen la polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión. Cursan de forma aislada o asociadas a otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas o secundarias a neoplasias (5).

La presentación más común de los pacientes con miopatía inflamatoria idiopática (MII) es la aparición gradual de debilidad muscular proximal simétrica asociada con elevaciones enzimáticas indicativas de lesión muscular debido a la inflamación (5).

En 2017, la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) desarrollaron

y validaron criterios de clasificación revisados para las MII en adultos y jóvenes y sus principales subgrupos. Los criterios EULAR/ACR clasifican a los pacientes como portadores de una enfermedad “definitiva”, “probable” y “posible” en función de una puntuación y la probabilidad correspondiente de enfermedad (6-7).

En el caso clínico que hemos presentado, podemos realizar un diagnóstico de probable polimiositis por cumplir cuatro criterios diagnósticos:

1. Debilidad simétrica de los músculos de las cinturas escapular y pelviana, flexores del cuello, progresiva en semanas o meses, con o sin disfagia y afección respiratoria.
2. Biopsia muscular característica de miopatía inflamatoria.
3. Elevación enzimática muscular (creatinquinasa, aldolasa, transaminasas).
4. Hallazgos electrofisiológicos musculares característicos.

En cuanto a su presentación como síndrome paraneoplásico en general, el cáncer asociado a dermatomiositis-polimiositis tiene un comportamiento paraneoplásico y suele aparecer 2 a 3 años antes o después del diagnóstico de miopatía inflamatoria (8-9).

La asociación entre miopatías inflamatorias y tumores se describió por primera vez en 1916 en una paciente que presentó dermatomiositis y cáncer gástrico. Los tumores que más frecuentemente se han asociado con miopatías son los de ovario, pulmón, estómago, colorrectal, páncreas y linfoma no Hodgkin (10).

El enfoque terapéutico de los Síndromes paraneoplásicos se orienta hacia la inmunomodulación con corticosteroides y azatioprina, y el estudio de la malignidad para el inicio del tratamiento oncológico de forma oportuna (10).

CONCLUSIÓN

La granulomatosis linfomatoide es un tipo poco frecuente de linfoma de células B grandes con afectación extranodal casi exclusiva. El grado 3 se caracteriza por contener un gran número de células linfoides atípicas transforma-

das por el VEB. En el caso clínico presentado se realiza diagnóstico de probable miositis por criterios diagnósticos, que se interpreta como síndrome paraneoplásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cumplido Burón JD, Blancas López-Barajas I, García García JA, Cárdenas Quesada N, Iglesias Rozas P, Sánchez García MJ, Delgado Ureña T, Ríos Pozo B, García-Puche JL. Granulomatosis linfomatoide: una entidad poco conocida. Unidad Clínica de Oncología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada (España). Oncología (Barc.) vol.30 no.1 ene. 2007
2. Sordillo PP, Epreman B, Koziner B, Lacher M, Lieberman P. Granulomatosis linfomatoide: un análisis de las características clínicas e inmunológicas. Cáncer. 1982;49(10):2070
3. Pittaluga S, Wilson WH, Jaffe ES. Granulomatosis linfomatoide. En: Clasificación de la OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides. Cuarta edición revisada, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds), IARC, Lyon 2017
4. Myers JL, Kurtin PJ, Katzenstein AL, Tazelaar HD, Colby TV, Strickler JG, Lloyd RV, Isaacson PG. Granulomatosis linfomatoide. Evidencia de diversidad inmunofenotípica y relación con la infección por el virus de Epstein-Barr. Surg Pathol. 1995;19(11):1300
5. Mastaglia F, Philips B. Idiopathic inflammatory myopathies: Epidemiology, classification and diagnostic criteria. Rheum Dis Clin North Am, 28 (2002), pp. 723-741
6. Miller FW. Classification and prognosis of inflammatory muscle disease. Rheum Dis Clin North Am, 20 (1994), pp. 811-826
7. Mammen AL. Dermatomiositis y polimiositis: presentación clínica, autoanticuerpos y patogenia. Pub-Med NY Acad Ciencias. 2010; 1184:134.
8. Domínguez ML, Rayo JI, Serrano J, Sánchez R, Infante JR, García L y Durán C. Paraneoplastic polymyositis associated with primary lung cancer: diagnosis with PET-CT. 2011 May-Jun;30(3):187-90. doi: 10.1016/j.remtn.2010.11.002. Epub 2011 Feb 20.
9. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Møller M, Jørgensen L, Airio A et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001; 357: 96-100
10. Amoura Z, Duhaut P, Huong du LT, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Francès N et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1279-1282