



CARTA AL EDITOR

Granulomatosis linfomatoide primaria del sistema nervioso central: un reto diagnóstico



Primary lymphomatoid granulomatosis of the central nervous system: A diagnostic challenge

Sr. Editor:

La granulomatosis linfomatoide es un proceso linfoproliferativo de linfocitos B asociado al virus de Epstein-Barr (VEB), rodeado por un infiltrado de linfocitos T reactivos, con un patrón angiocéntrico y angiodestructivo¹⁻³. Excepcionalmente, puede darse de forma aislada en el sistema nervioso central (SNC)³⁻⁵.

Presentamos el caso de una mujer de 56 años, que consultó por episodios repetidos de disartria transitoria. Como antecedentes destacaban hipertensión arterial, dislipidemia e insuficiencia renal crónica). Había sido receptora de trasplante renal, en tratamiento inmunosupresor desde 1981 y en la actualidad con prednisona (5 mg/24 h), tacrolimus (2 mg/24 h) y micofenolato-mofetilo (360 mg/12 h). La tomografía computarizada (TC) cerebral urgente objetivó una lesión hipodensa frontal izquierda. Durante el ingreso, presentó episodios de clonias periorales bilaterales y anartria, sugestivos de crisis epilépticas operculares, por lo que se inició levetiracetam (500 mg/12 h). Además, se constató un fracaso del injerto, por lo que se reinició la hemodiálisis. La resonancia magnética cerebral (fig. 1) demostró una lesión corticosubcortical frontal izquierda, edema vasogénico y captación anular de contraste: se planteó el diagnóstico diferencial entre proceso infeccioso o neoplásico. Se inició antibioticoterapia empírica y se suspendió el tratamiento inmunosupresor. La TC-body y la PET-TC-body fueron normales. Se realizó una punción lumbar con bioquímica normal, inmunofenotipo, citología y microbiología negativos, en la que se incluyó criptococo, *veneral disease research laboratory*, reacción en cadena de la polimerasa de toxoplasma, listeria, virus John Cunningham y cultivo de hongos y micobacterias. La paciente permaneció asintomática tras iniciar un antiepileptico. Tras 21 días de antibioticoterapia, se observó mejoría radiológica (fig. 1). Dos meses después, presentó un empeoramiento progresivo del habla, dificultad para nominar, parestia facial derecha y clonias faciobraquiales derechas, que precisaron levetiracetam (1.000 mg/12 h) y lacosamida (50 mg/12 h) para su control. La resonancia magnética (fig. 1) demostró aumento del tamaño lesional y del edema. La biopsia

cerebral (fig. 2) resultó diagnóstica de granulomatosis linfomatoide grado 3. Se repitieron TC-body y PET-TC-body para revalorar enfermedad a distancia, que resultaron normales. Tras valoración multidisciplinar, debido a la fragilidad de la paciente y a la insuficiencia renal crónica, se desestimaron radioterapia y quimioterapia (R-CHOP, rituximab). Se inició tratamiento compasivo con ibrutinib (inhibidor de la tirosinasa de Bruton) con 560 mg/día y buena tolerancia. Tras 8 meses de tratamiento, presentaba mejoría clínica parcial (persistían leve anomia y parestia facial) y radiológica significativa (fig. 1).

La granulomatosis linfomatoide corresponde a una subclase de tumor de células B maduras⁶ muy infrecuente^{1,2,5,7}. Es más común en hombres entre los 40 y los 60 años^{1-5,7}. Habitualmente afecta a inmunodeprimidos^{1,2,7}, aunque también puede darse en inmunocompetentes^{2,4,5}. Es un proceso linfoproliferativo de linfocitos B atípicos que expresan proteínas del VEB^{1,2,7,8}, carcinógeno implicado en el desarrollo de diferentes neoplasias linfoproliferativas⁹. Aunque se desconoce la relación fisiopatológica exacta entre el VEB y la granulomatosis linfomatoide, se cree que la reactivación de la infección latente facilitada por la inmunodepresión estimula la expresión de oncogenes y, estos, la linfoproliferación^{1,4}. Los agregados linfocitarios se distribuyen rodeando un centro necrótico, debido a su comportamiento angiocéntrico y angiodestructivo^{1,7,8}. Según la extensión del área necrótica (ausente, parcheada, extensa) y el número de linfocitos B positivos para el VEB (<5, 5-20, >20/campo), la granulomatosis linfomatoide se clasifica en 3 grados^{1,3,7,8}. Los grados 1 y 2, considerados como linfoma indolente, pueden mejorar con corticoides². El grado 3 tiene mal pronóstico, es equivalente al linfoma B difuso de célula grande y precisa un tratamiento intensivo con quimioterapia ± radioterapia¹⁻³. El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón (90%)¹⁻³. La diseminación secundaria al SNC no es infrecuente (25-30%)^{1,3}, pero la afectación primaria y aislada del SNC es excepcional: apenas se han reportado 49 casos²⁻⁵. Las formas no pulmonares, por ser atípicas, suelen tener mayor demora diagnóstica, lo que puede tener consecuencias pronósticas, ya que las formas de bajo grado pueden evolucionar a formas agresivas^{1,10}. Por ello, los neurólogos debemos conocer esta entidad. En pacientes trasplantados, la granulomatosis linfomatoide debe diferenciarse del proceso linfoproliferativo postrasplante, proliferación de linfocitos B asociada también al VEB, pero que carece de infiltrado de linfocitos T reactivos y de necrosis^{2,4,8,11,12}. En pacientes inmunocompetentes, la granulomatosis linfomatoide (lesión de componente necrótico) puede confundirse con el glioblastoma multiforme. Las formas de presentación troncoencefálica pueden

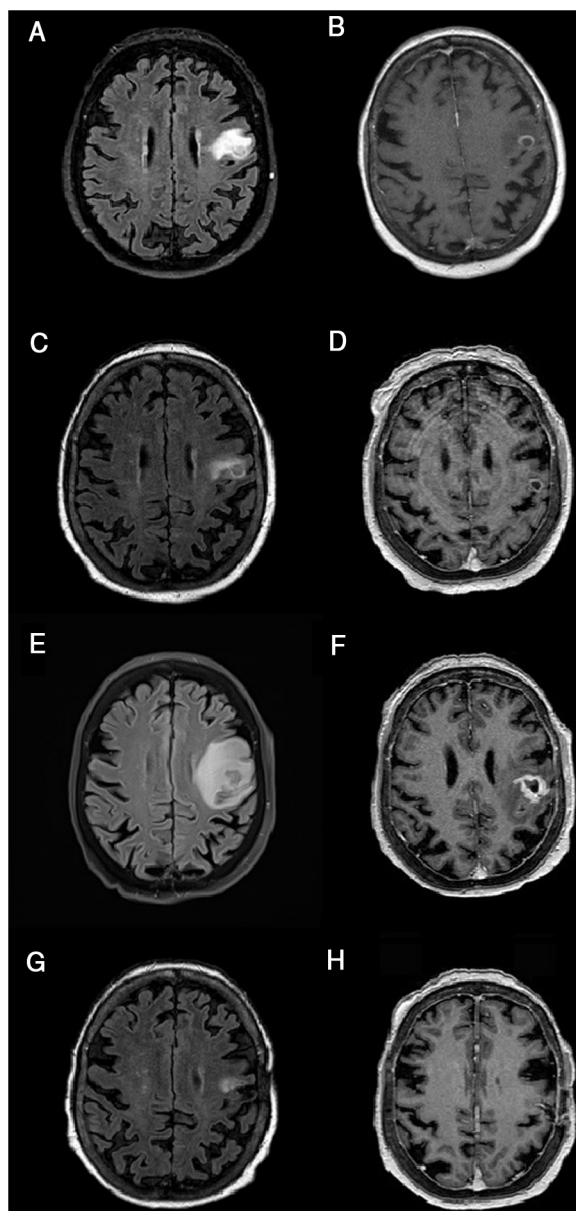


Figura 1 Resonancia magnética cerebral, evolución de la lesión.

A-B) Resonancia magnética cerebral al ingreso. C-D) Tras 21 días de tratamiento. E-F) Tras 2 meses. G-H) Tras 3 meses desde el inicio de tratamiento. Secuencias FLAIR (A, C, E, G) y T1 tras gadolinio (B, D, F, H). Cortes axiales. Las imágenes muestran la evolución de la lesión corticosubcortical localizada en el giro precentral/opérculo frontal izquierdo, redondeada, bien definida, iso- e hiperintensa en secuencias FLAIR (A, C, E, G) e hipointensa en T1 (B, D, F, H), rodeada de edema vasogénico y captación anular de contraste (B, D, F, H). El tamaño de la lesión en el momento del ingreso era de 15×12 mm (anteroposterior \times lateromedial) (A). Tras una discreta reducción inicial del tamaño lesional a $12 \times 7,5$ mm y una mejoría significativa del edema perilesional (C), habiendo persistido sin apenas variación la captación de contraste en anillo (D), se objetiva un marcado crecimiento de la lesión nodular hasta 16×16 mm y un aumento importante del edema vasogénico (E) respecto al estudio previo (D). La lesión evolucionó también en morfología (más abigarrada y heterogénea) (D) y con una captación de contraste más extensa e irregular (F). Tras 3 meses desde el inicio del tratamiento con ibrutinib, se objetivó una mejoría significativa, con reducción de la lesión y mejoría del edema (G), así como una disminución de la captación de contraste, apenas perceptible (H). Se observaron cambios poscraneotomía (biopsia) (G, H).

ser indistinguibles del CLIPPERS¹³. Estas similitudes entre la granulomatosis linfomatoide y otras enfermedades aumentan aún más el reto diagnóstico. En nuestro caso, la insuficiencia renal crónica y la limitación de la barrera hematoencefálica para la difusión farmacológica constitu-

yeron, además, un reto terapéutico. Ibrutinib, actualmente en investigación en ensayos clínicos como tratamiento del linfoma primario del SNC¹⁴, fue iniciado como tratamiento compasivo por su amplia difusión al SNC y escasa eliminación renal¹⁵. Este es el primer caso de granulomatosis linfoma-

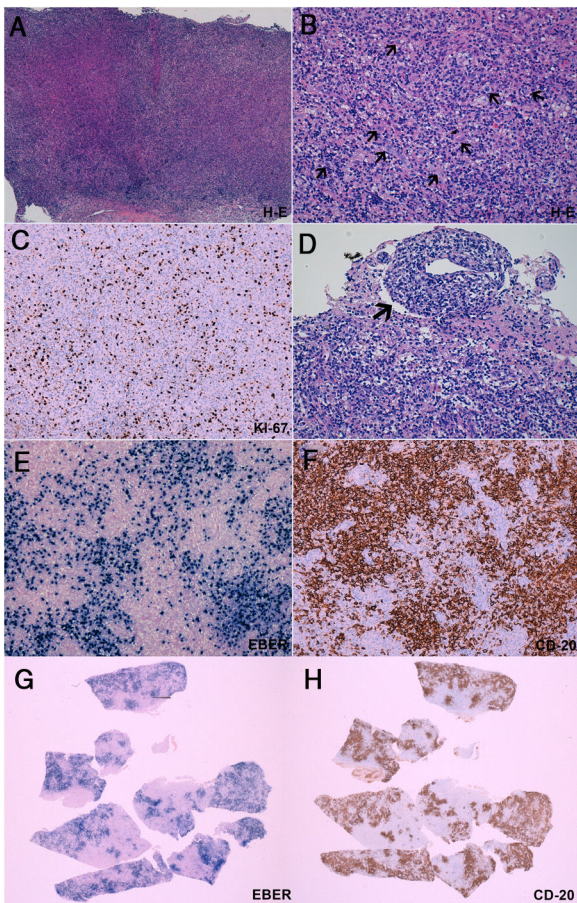


Figura 2 Biopsia cerebral

A-B) La tinción con hematoxilina-eosina demuestra un intenso infiltrado inflamatorio polimorfo de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Entremezcladas con el infiltrado inflamatorio, se identifican células grandes y atípicas (B, flechas), algunas de ellas en íntima relación a vasos sanguíneos (B, cabeza de flecha). C) El índice proliferativo es superior al 40%, determinado por el marcador inmunohistoquímico Ki67. Estas células tienden a formar agregados de >50 células (B) y tienen un carácter angiocéntrico y angiodestructivo (D). Mediante técnicas de inmunohistoquímica (E, F, G, H) se observa que dichas células atípicas expresan los marcadores CD20 (presente en linfocitos B) y EBER (micro-ARN de Epstein-Barr, indicador de infección por el virus de Epstein-Barr). Mediante una comparación de cortes histológicos a bajo aumento, se observa la práctica superposición de las células con expresión de EBER y CD20 (G, H). En conjunto, estos datos son diagnósticos de un proceso linfoproliferativo B asociado al virus de Epstein-Barr, compatible con granulomatosis linfomatoide grado 3.

toide primaria del SNC tratado con ibrutinib, el cual podría ser una alternativa terapéutica en caso de contraindicación para R-CHOP en futuros pacientes.

Nuestro caso tiene como particularidades la afectación aislada y primaria del SNC y la terapia con ibrutinib. Para facilitar el diagnóstico de la granulomatosis linfomatoide, es importante dar a conocer esta entidad entre los neurólogos.

Declaraciones

Todos los autores han contribuido intelectualmente en la realización del trabajo y han aprobado la versión final.

El trabajo respeta la confidencialidad y el anonimato de la paciente.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Quisiéramos mostrar nuestro sincero agradecimiento a la Dra. Zaldumbide Dueñas (Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cruces) por su colaboración incesante con el Servicio de Neurología, particularmente en este caso por sus explicaciones referentes a la anatomía patológica y la facilitación de las imágenes, y por estar siempre abierta a la colaboración entre nuestros servicios.

Bibliografía

- Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer J*. 2012;18:469–74, <http://dx.doi.org/10.1097/PPO.0b013e31826c5e19>.
- He C, Wang Y, Zhang L, Lu C, Ge W, Zhang Q, et al. Isolated lymphomatoid granulomatosis of the central nervous system: A case report and literature review. *Neuropathology*. 2019;6:479–88, <https://doi.org/10.1111/neup.12605>.
- Cetin B, Benekli M, Akyurek N, Senturk S, Koklu H, Karakus E, et al. Isolated primary lymphomatoid granulomatosis of central nervous system. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013;29:39–42, <https://doi.org/10.1007/s12288-011-0123-x>.
- Kim JY, Jung KC, Park SH, Choe JY, Kim JE. Primary lymphomatoid granulomatosis in the central nervous system: A report of three cases. *Neuropathology*. 2018;38:331–6, <http://dx.doi.org/10.1111/neup.12467>.
- Liu H, Cheng J, Yu D, Hu J. Lymphomatoid granulomatosis involving the central nervous system: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2014;7:1843–6, <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2002>.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375–90, <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
- Katzenstein AL, Doxtader E, Narendra S. Lymphomatoid granulomatosis: Insights gained over 4 decades. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:e35–48, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181fd8781>.
- Colby TV. Current histological diagnosis of lymphomatoid granulomatosis. *Mod Pathol*. 2012;25:539–42, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2011.149>.
- Ayee R, Ofori ME, Wright E, Quayle O. Epstein Barr virus associated lymphomas and epithelia cancers in humans. *J Cancer*. 2020;11:1737–50, <https://doi.org/10.7150/jca.37282>.
- Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer*. 1979;43:360–73, [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197901\)43:1<360::aid-cnrc2820430151>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197901)43:1<360::aid-cnrc2820430151>3.0.co;2-8).

11. Douds JJ, Johnson JE, Abel Ty W, Greer JP, Thompson MA, Kovach AE. Post-transplant lymphoproliferative disorder manifesting as lymphomatoid granulomatosis: Report of two cases and review of the literature highlighting current challenges in pathologic classification. *J Hematop.* 2019;12:149–56, <https://doi.org/10.1007/s12308-019-00364-w>.
12. Saxena A, Dyker KM, Angel S, Moshynska O, Dharampaul S, Cockroft DW. Posttransplant diffuse large B-cell lymphoma of «lymphomatoid granulomatosis» type. *Virchows Arch.* 2002;441:622–8, <https://doi.org/10.1007/s00428-002-0694-x>.
13. De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller-Kwakkel AJ, Petzold A, Killestein J. Fatal B-cell lymphoma following chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *JAMA Neurol.* 2013;70:915–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2016>.
14. Low JT, Peters KB. Ibrutinib in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *CNS Oncol.* 2020;9:CNS51, <https://doi.org/10.2217/cns-2019-0022>.
15. Ficha técnica de ibrutinib https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114945001/FT_114945001.html.

A. Moreno-Estébanez^{a,*}, T. González-Pinto^a, G. Agirre-Beitia^a y L.M. González^b

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamorenoest@hotmail.com (A. Moreno-Estébanez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.09.001>
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Romboencefalosinapsis en el adulto: una presentación inusual de una entidad poco frecuente



Adult rhombencephalosynapsis: An unusual presentation of an infrequent entity

Sr. Editor:

La romboencefalosinapsis (RES) es una malformación poco frecuente de la fosa posterior, descrita por primera vez en 1914 por Obersteiner como hallazgo en un estudio *post mortem* practicado a un varón de 28 años de edad¹. El término RES fue introducido por primera vez en 1959 por Gross y Hoff². Esta entidad, se caracteriza por la aplasia o hipoplasia del vermis cerebeloso asociada a la fusión de los hemisferios cerebelosos en la línea media^{3,4}. La RES puede asociar otras malformaciones tanto a nivel del sistema nervioso central, como fuera de él^{3,5}. Además de ser una entidad poco frecuente, su diagnóstico en la edad adulta resulta excepcional, siendo pocos los casos descritos hasta la fecha en la literatura⁶⁻⁹.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con RES paucisintomática de diagnóstico tardío.

Varón de 43 años, exfumador y con antecedentes de síncope de repetición, sin cardiopatía estructural conocida. Acude a Urgencias por presentar parestesias en la región facial y crural izquierda asociada a cefalea en el contexto de una crisis hipertensiva. La exploración neurológica puso de manifiesto una hipoestesia tactoalgésica en dicha localización, sin objetivarse alteraciones en la fuerza, comprensión/emisión del lenguaje, pares craneales ni dismetrías apendiculares. Tras la mejora de las cifras de presión arterial, el paciente quedó asintomático. Los estudios realizados de tomografía computarizada, análisis de sangre y orina, y electrocardiograma fueron normales, no evidenciándose tampoco estenosis hemodinámicamente significativas en el dúplex de troncos supraaórticos.

El estudio de neuroimagen por resonancia magnética (RM) objetivó, por un lado, la agenesia parcial del vermis cerebeloso con fusión parcial posterior de los hemisferios cerebelosos en relación con RES (fig. 1A y B) y, por otro lado, la ausencia de las cisuras primaria y prepiramidal del cerebelo (fig. 1C), así como la aproximación a la línea media de los núcleos dentados (fig. 1D); finalmente, también se observaron la no rotación del hipocampo izquierdo asociada a colpocefalia (fig. 1E) y la presencia de una telangiectasia capilar en el pedúnculo cerebeloso medio derecho (fig. 1F).

En la reevaluación posterior del paciente en la consulta, solo se objetivó en la exploración una dificultad para la realización de la marcha en tándem, siendo esta casi imposible. En la anamnesis dirigida, el paciente admitió que presentaba inestabilidad para la marcha de muy larga evolución manifestada exclusivamente al realizar determinadas actividades físicas.

Para el diagnóstico de RES se requiere de neuroimagen mediante RM cerebral, con una adecuada lectura semiológica, especialmente para poder detectar los casos más sutiles con RES parcial. El principal hallazgo radiológico para el diagnóstico es la identificación de aplasia o hipoplasia del vermis cerebeloso asociada a la fusión de los hemisferios cerebelosos en la línea media^{3,4}. Junto a ellos, destacan la hidrocefalia o ventriculomegalia (que podrían estar asociados a estenosis acueductal⁹), las anomalías en el cuerpo calloso (adelgazado) y la ausencia del *septum pellucidum*⁴. Otras anomalías adicionales descritas en la literatura en asociación con RES son: fusión de tálamo, tectum y fornices; falta de desarrollo de lóbulos temporales, rotación incompleta de hipocampos¹⁰ e hipoplasia de quiasma óptico, núcleos olivares y comisura anterior¹¹⁻¹³. De especial interés resulta también la visualización de otros hallazgos neurorradiológicos en determinadas proyecciones, como son: a) en cortes sagitales: la ausencia de cisura primaria (fig. 1C), la morfología anormal (redondeada) del cuarto ventrículo y la indentación deficiente del mismo por el nódulo; b) en cortes axiales y coronales: la continuidad de las folias y surcos interfoliares a través de la línea media (fig. 1A y B), así como la fusión/el apostamiento de los pedúnculos cere-