



# Granulomatosis linfomatoide: el ocaso de un concepto

V. Romagosa

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Prínceps d'Espanya. Hospitalet del Llobregat. Barcelona.

## Introducción

Los recientes avances en tecnología aplicada al estudio histológico han significado un vuelco sustancial sobre numerosos conceptos acerca de procesos linfoproliferativos que, durante años, han permanecido en una tierra de nadie bajo la perspectiva nosológica, con implicaciones pronósticas y terapéuticas a menudo confusas. La posibilidad de realizar estudios fenotípicos en material de archivo, utilizando tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, nos permite la realización de estudios retrospectivos en una serie de procesos cuya escasa incidencia clínica haría de cualquier ensayo prospectivo un análisis a excesivo largo plazo. Si a ello añadimos las nuevas técnicas con sondas de DNA y la tecnología PCR (*polymerase chain reaction*) que nos permite el estudio genotípico de material genético en proporciones ínfimas, nos hallamos en una situación óptima para reconsiderar entidades clínicas cuya delimitación había sido controvertida en estos últimos años.

En 1972, Liebow introdujo el concepto de granulomatosis linfomatoide como una entidad que compararía características con la granulomatosis de Wegener y con los linfomas<sup>1,2</sup>. De acuerdo con la descripción original, consistía en un proceso linfoproliferativo angiocéntrico que afectaba principalmente a los pulmones y que clínica y radiológicamente mostraba características superponibles a la granulomatosis de Wegener. A diferencia de ésta, era frecuente la afectación cutánea y del sistema nervioso central, hechos que acababan de dar a la entidad una fuerte personalidad clínico-patológica.

El proceso se englobaría dentro de la categoría de angeititis y granulomatosis, siendo uno de los cuatro tipos originalmente descritos por Liebow y posteriormente incrementados a cinco por Katzenstein<sup>3</sup>.

## Angeititis y granulomatosis pulmonar

Bajo este epígrafe se reunieron varios procesos que presentaban entre sí sustanciales diferencias clínicas, histológicas y patogénicas. Pero, ciertamente, este concepto ayudó mucho a entender una serie de enti-

dades que compartían un patrón morfológico caracterizado por infiltración celular de las paredes de los vasos (angeititis) y cambios necróticos y organizativos del parénquima pulmonar (granulomatosis). Ciertamente, ni los cambios vasculares eran necesariamente inflamatorios, ni la lesión parenquimatosa era decididamente granulomatosa, pero la asociación de imágenes morfológicas ayudaba al patólogo a establecer una línea diagnóstica en este sentido.

La tabla I resume las características morfológicas de los cinco tipos básicos de angeititis y granulomatosis. Tan sólo en la *granulomatosis broncocéntrica* el proceso se inicia en los bronquiolos y se extiende al parénquima circundante. En las otras cuatro lesiones consideradas como angiocéntricas, el proceso es una auténtica vasculitis en el caso de la *enfermedad de Wegener* y en la *angeititis y granulomatosis alérgica*, mientras que en la *granulomatosis necrotizante sarcoide* y en la *granulomatosis linfomatoide*, la permeación vascular parece ser la resultante de la extensión a los vasos de la patología parenquimatosa.

En 1977, Saldana et al establecieron un nuevo enfoque del concepto de angeititis y granulomatosis que significaba una tipificación más homogénea desde las perspectivas clinicopatológica y de respuesta a la terapéutica<sup>4</sup>. Sin embargo, era poco clarificador en cuanto a la etiología y a la patogenia de los distintos procesos. Los tres tipos propuestos por Saldana eran los siguientes:

*Tipo I. Angeititis y granulomatosis con depleción linfocitaria.* Correspondía a la enfermedad de Wegener y demostraba una respuesta uniformemente buena a la ciclofosfamida.

*Tipo II. Forma linfocitaria benigna.* Se caracterizaba por infiltrados densos de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos sin necrosis y escasa participación vascular. La respuesta al clorambucil era excelente.

*Tipo III. Forma linfoproliferativa maligna.* Correspondía a los casos de granulomatosis linfomatoide que se describían como aquellos con extensa necrosis, infiltrado linforreticular altamente atípico y angiointervención, siendo la afectación extrapulmonar, especialmente de piel y de SNC, muy frecuente. La respuesta a la quimioterapia era poco satisfactoria.

*Arch Bronconeumol* 1993; 29:37-41



TABLE I  
Histología de angeítis y granulomatosis pulmonar\*

	Topografía	Linfocitos atípicos	Eosinófilos	Histiocitos	Granuloma
Wegener	Angiocéntrico	No	+	Sí	+
Angeítis y granulomatosis angiocéntrica	Angiocéntrico	No	+++	Sí	+
Granulomatosis necrotizante sarcoídea	Angiocéntrico	No	-	+ -	+++
Bronquiolitis granulomatosa	Broncocéntrico	No	+++	Sí	+
Granulomatosis linfomatoíde	Angiocéntrico	Sí	+	+ -	+

\*Modificada de Katzenstein.

Desde entonces, la relación entre granulomatosis linfomatoíde y linfoma primero, y entre otros procesos linfoproliferativos pulmonares (incluyendo el tipo II de Saldana) y linfoma después, ha sido motivo de considerable debate en la literatura<sup>5-13</sup>. De hecho, ya Liebow en su trabajo original<sup>1</sup> abría el interrogante sobre la posibilidad de que lo que describía como granulomatosis linfomatoíde, fuera, en realidad, un linfoma.

Aparte de la evidencia autóptica de progresión maligna de muchos de los casos de granulomatosis linfomatoíde, la profundización en el estudio de los linfomas extranodales nos ha llevado al convencimiento de que esta entidad es, en realidad, una forma de linfoma extranodal. Dos conceptos de reciente adquisición apoyan, especialmente, esta idea: la peculiar naturaleza de los *linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)* y la angiocentricidad de ciertos casos de *linfoma T periférico (linfoma T angiocéntrico)*.

**Linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas**

El concepto de linfoma MALT (*mucosal associated lymphoid tissue*) fue diseñado por Isaacson en 1983<sup>14</sup> para describir una serie de procesos linfoproliferativos en el estómago caracterizados por una infiltración de linfocitos B morfológicamente similares al centrocito (*centrocito-like -CCL-* o célula centrocitoíde) dotados de marcado epiteliotropismo. Esta propiedad

sería la responsable de la lesión fundamental de los linfomas MALT, el *complejo linfoepitelial* (fig. 1), caracterizado por un cambio oxifílico del epitelio glandular que mostraría permeación marcada por linfocitos B neoplásicos. El carácter tumoral de los mismos se demuestra por la restricción de una de las cadenas ligeras, kappa o lambda, en la superficie de la membrana celular, lo que prueba la naturaleza monoclonal de la proliferación. Además, las células CCL expresan CD-21, CD-22, CD-35 y SIgM, siendo negativas a CD-5, CD-23 y SIgD<sup>15</sup>.

La infiltración linfocitaria neoplásica en los linfomas MALT se acompaña, al inicio, de una marcada hiperplasia de fólculos linfoides y de una prominente proliferación de células plasmáticas y de histiocitos reactivos (fig. 2). La infiltración plasmocelular pronto se torna monoclonal, con restricción de la misma cadena ligera en su citoplasma que la que poseen en superficie las células CCL proliferantes (fig. 3). Es este patrón histológico polimorfo el que había llevado a considerar como pseudolinfomas a gran parte de estos procesos.

Una característica única del sistema MALT es el fenómeno llamado de *homing*: las células tumorales pueden recircular pero regresan siempre a su lugar de origen –el tejido linfoide asociado a mucosas– sea en el lugar de la misma neoplasia o sea en un lugar alejado del tumor original pero poseedor de características fenotípicas similares<sup>15</sup>. Es por ello que la afectación ganglionar en los casos de linfoma MALT es

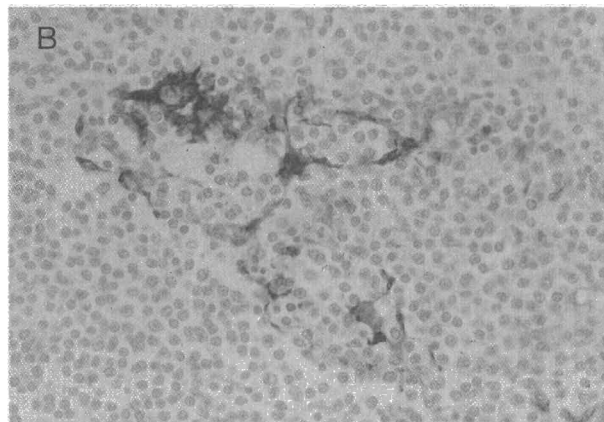
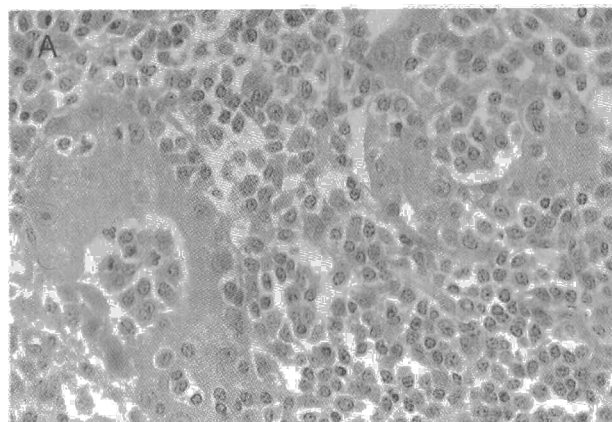


Fig. 1. Complejo linfoepitelial. a) Lesión característica en un linfoma MALT gástrico con metaplasia oxifílica del epitelio y permeación del

mismo por células CCL. b) Restos de epitelio bronquial en un linfoma MALT pulmonar evidentes con tinción de citoqueratina (CAM 5,2).

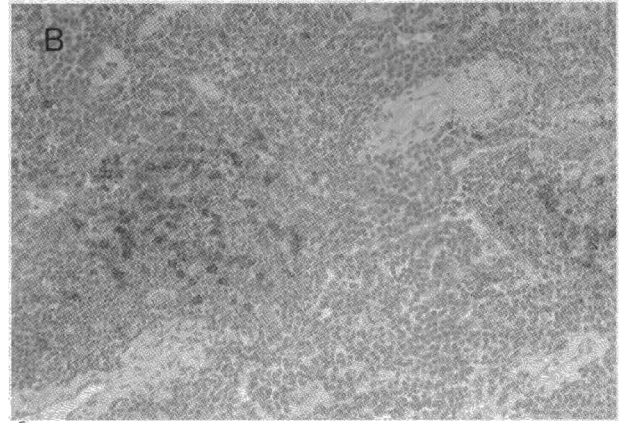
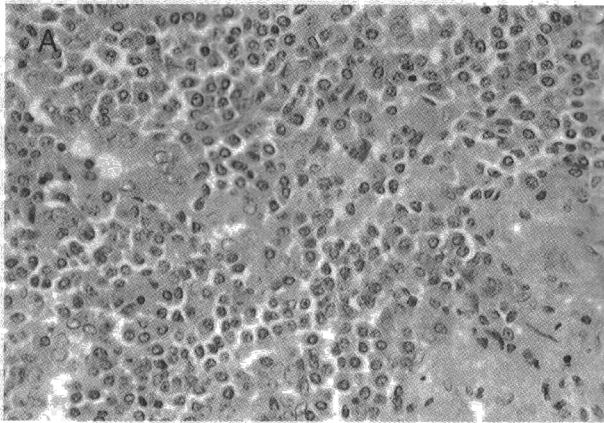
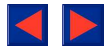


Fig. 2. Linfoma MALT pulmonar. a) Aspecto polimorfo del infiltrado con abundantes células plasmáticas. Epitelio bronquial arriba a la izquierda. b) Centros germinales teñidos con el anticuerpo monoclonal L-26.

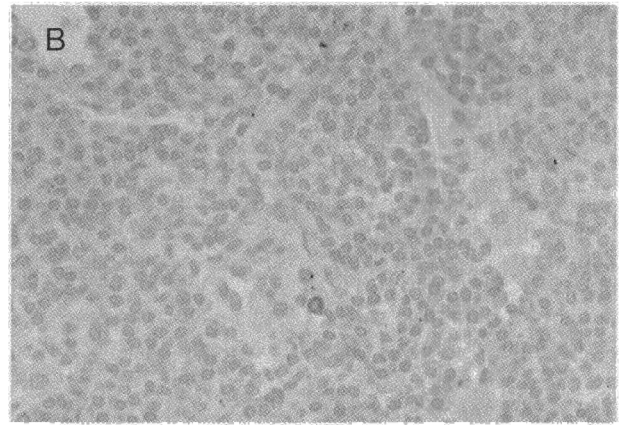
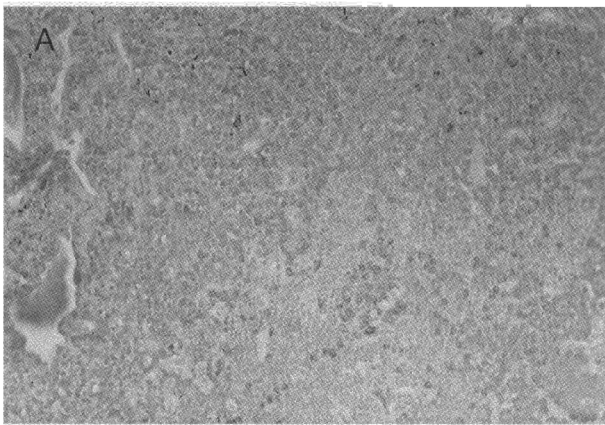


Fig. 3. Carácter monoclonal del infiltrado plasmocelular. a) Tinción con un anticuerpo contra cadena ligera lambda. b) Tinción con cadena kappa. Se observan algunas células plasmáticas reactivas que toman la tinción.

tardía, cuando ocurre, de donde resulta el comportamiento poco agresivo de estos linfomas. También de este peculiar comportamiento de estas células centrocitoides es consecuencia el hecho, relativamente frecuente, de la aparición de una segunda neoplasia en otro territorio MALT.

Hemos dicho al principio que los linfomas MALT fueron inicialmente descritos en el estómago<sup>14,16</sup>. Pronto se hizo evidente que el territorio MALT por excelencia era el tubo digestivo, siendo las placas de Peyer el modelo fisiológico de este tejido linfoide<sup>15</sup>. Si bien la mayoría de linfomas MALT son de origen B, es en el intestino donde tienen lugar casos de origen T: estas neoplasias fueron interpretadas en un principio como histiocitosis maligna<sup>17</sup> por la presencia de una prominente proliferación de histiocitos reactivos. Se trata de neoplasias invariablemente asociadas a historia de malabsorción de carácter indistinguible de la enfermedad celíaca. A menudo se utiliza el término GALT (G por gut) para referirse a los linfomas de esta localización.

Las glándulas salivales<sup>18</sup> y el tiroides<sup>19</sup> pronto pasaron a engrosar las filas de los posibles asientos de linfoma MALT. Ciertamente son órganos en los que fisiológicamente no existe tejido linfoide, pero que se

adquiere en distintas circunstancias patológicas. Es por ello que el síndrome de Sjögren y la tiroiditis linfocitaria crónica, especialmente la tiroiditis de Hashimoto, son antecedentes imprescindibles para el desarrollo de un linfoma MALT en estas localizaciones. Más recientemente, también el timo ha sido incluido en el listado de linfomas MALT<sup>20</sup>.

Algo parecido ocurre con el pulmón, órgano en el que fisiológicamente no existe tejido linfoide y cuya aparición se correlaciona con una serie de procesos patológicos, muchos de ellos inespecíficos o relacionados con patología bronquial común (bronquitis crónica, bronquiectasias, etc.)<sup>21</sup>. Es a partir de este tejido linfoide, fenotípicamente relacionado con linfocitos B parafoliculares e idéntico al resto de tejido linfoide MALT, de donde se originarían buena parte de linfomas pulmonares cuyas características histológicas son superponibles a los originados en tubo digestivo: se trata de proliferaciones de células centrocitoides (CCL) que expresan restricción de una cadena ligera, de patrón infiltrativo variable, con evidente migración transepitelial bronquiolar, con formación de los característicos *complejos linfoepiteliales*. La presencia frecuente de folículos linfoides reactivos acompañando a la neoplasia, así como la baja incidencia de

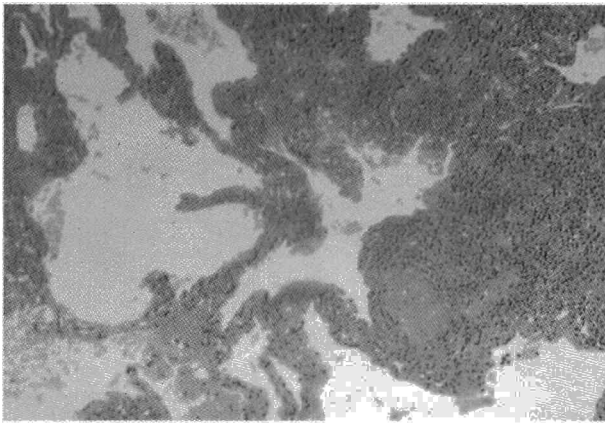
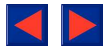


Fig. 4. Límite de crecimiento de un linfoma MALT pulmonar. El patrón es indistinguible de una neumonía intersticial linfocitaria.

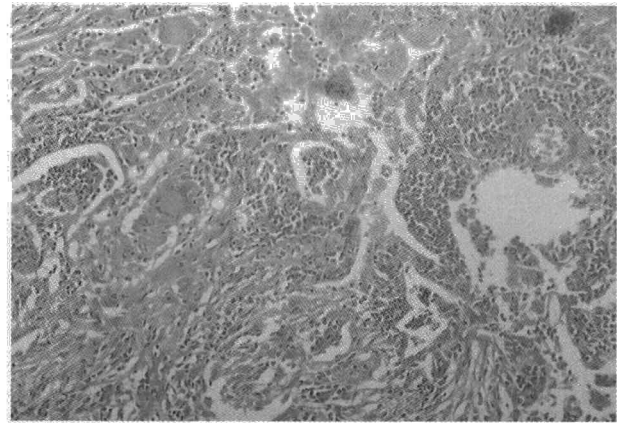


Fig. 5. Linfoma MALT pulmonar. Marcado patrón granulomatoso con presencia de células gigantes tipo Langhans.

afectación ganglionar y la prolongada evolución clínica de estos casos, hizo que durante largo tiempo fueran considerados como *pseudolinfomas*. También se ha demostrado que casos considerados como *neumonía intersticial linfocitaria (LIP)* poseían expresión monoclonal de la población linfoide, hecho que los ubicaba en la categoría de linfoma pulmonar<sup>5</sup> (fig. 4).

Ello no implica que las entidades pseudolinfoma pulmonar y neumonía intersticial linfocitaria deban ser abandonadas, considerando que la totalidad de tales casos corresponden a linfomas. En el caso de la LIP es necesario un estudio prospectivo más extenso para determinar tal aserto. En cuanto al pseudolinfoma creemos recomendable reemplazar el término por diagnósticos con personalidad clinicopatológica mejor definida, como son granuloma de células plasmáticas o neumonía obstructiva endógena, etc.

### Linfoma T angiocéntrico

Tal como hemos observado, los linfomas originados en el sistema MALT se caracterizan por su acusado epiteliotropismo, lo que en el pulmón implica un marcado *patrón broncocéntrico* de las lesiones, reflejado por los frecuentes complejos linfoepiteliales. Cuando la lesión es extensa, puede ocurrir también angiocentricidad e incluso granulomas con células gigantes (fig. 5). Algunos de los casos diagnosticados en el pasado como granulomatosis linfomatoide correspondían por tanto, probablemente, a linfomas MALT.

Pero son los linfomas de linfocito T-periférico (post-tímico) los que, naturalmente, poseen mayor angiocentricidad. Tal carácter es tan manifiesto en algunas circunstancias, que se ha acuñado el concepto de *linfoma T angiocéntrico* para describir aquellos casos en que la infiltración neoplásica de las paredes vasculares es un cambio morfológico primordial. En estos casos, la lesión vascular es causa de isquemia en los territorios dependientes, con la consiguiente necrosis. El ejemplo más característico de este proceso, por ser el primero en que se determinó su naturaleza linfoproliferativa maligna, es el durante mucho tiempo conocido como *granuloma letal de la línea media o reticulo-*

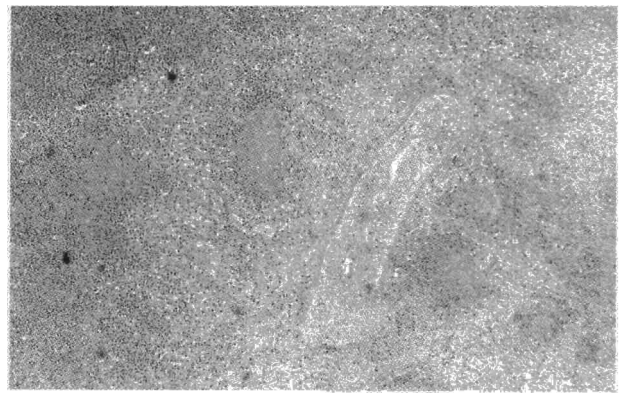


Fig. 6. Linfoma T angiocéntrico. En el centro se observa un vaso cortado longitudinalmente con extensa infiltración tumoral de la pared. Numerosos focos de necrosis alrededor.

*sis maligna mediofacial*<sup>22</sup>. La mayor parte de los casos hasta ahora considerados como granulomatosis linfomatoide corresponden a dicho tipo de linfoma<sup>23</sup>.

Se trata de una proliferación monoclonal, como puede demostrarse con técnicas de reordenamiento genético, de linfocitos T post-tímicos que más frecuentemente exhiben un fenotipo T-helper (CD-4), lo que explica la frecuente mezcla celular con linfocitos B y plasmáticas policlonales acompañantes. La población linfocitaria neoplásica puede presentar una considerable variabilidad morfológica que oscila entre linfocitos escasamente activados hasta inmunoblastos. El predominio de uno u otro componente, así como el índice proliferativo que puede medirse con anticuerpos como el Ki-67, se correlacionan, en gran parte, con el grado de agresividad de cada caso. Como hemos señalado, la proliferación neoplásica tiene un alto grado de angiocentricidad con infiltración y destrucción de las paredes vasculares y eventual oclusión de las luces, causa de necrosis isquémica del parénquima circundante (fig. 6). Es este fenómeno inflamatorio el responsable del patrón de granulomatosis que acompaña a esta lesión.

Aparte del pulmón, esta forma angiocéntrica de linfoma T periférico, es frecuente en piel y sistema nervioso central, lo que cierra el circuito de similitu-



des con lo que clásicamente conocíamos como granulomatosis linfomatoide.

Una variante peculiar de esta neoplasia es el *linfoma angiotrópico* o, mejor, *linfoma intravascular*. Se trata de un linfoma de crecimiento puramente intravascular, sin afectación de la pared, de fenotipo indistinto, pero más frecuentemente B, que, curiosamente, causa escasos o nulos cambios isquémicos en el parénquima circundante. Se trata de un proceso extraordinariamente infrecuente, hasta hace poco conocido con el nombre de *angioendoteliomatosis maligna* que afecta más a menudo piel y SNC. Su peculiar morfología hace poco probable que algún caso con afectación pulmonar haya podido ser considerado en el pasado como granulomatosis linfomatoide.

### Conclusiones

La introducción del concepto de angeitis y granulomatosis y, dentro del mismo, el de granulomatosis linfomatoide, representó una extraordinaria aportación al análisis de una serie de procesos que compartían rasgos clínicos, radiológicos y morfológicos comunes, implicando asimismo una racionalización en el tratamiento de tales procesos.

Pero los recientes avances en el estudio de los procesos linfoproliferativos nos están encaminando a considerar que muchos de los supuestos pseudolinfomas son, en realidad, linfomas cuya peculiar biología les confiere un escaso grado de agresividad. Es cierto que se siguen reportando en la literatura casos que se etiquetan como angeitis y granulomatosis benigna<sup>24, 25</sup>. Pero en su mayoría, la benignidad del proceso se basa en implicaciones acerca del curso no agresivo del caso y no en estudios inmunofenotípicos que, insistimos, son los que nos desvelan la verdadera naturaleza neoplásica de los mismos.

Como hemos comentado, la mayor parte de los casos de granulomatosis linfomatoide corresponde a ejemplos de linfoma T periférico o, utilizando el término acuñado por Jaffe, de *lesión inmunoproliferativa angiocéntrica*<sup>26</sup>, para resaltar la naturaleza polimorfa de las lesiones, así como su tropismo vascular. Otros casos de GL se emplazarían en la categoría de linfoma BALT, aunque la mayoría de éstos habrían sido diagnosticados en el pasado como linfomas convencionales, como pseudolinfomas sin más especificación o como neumonía intersticial linfoide (LIP).

Todo ello no quiere decir que no existan linfomas pulmonares de tipo convencional. Sabemos que el linfoma centrocítico-centroblástico puede asentar en pulmón y que algunos de los procesos linfoproliferativos de bajo grado, tipo leucemia linfática crónica, también pueden hacerlo. Pero otros procesos linfoproliferativos, incluyendo linfomas que citológicamente son de alto grado, quizás representen formas evolucionadas de linfoma MALT<sup>11</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; 3:457-558.

2. Liebow AA. The J. Burns Amberson lecture - Pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1-18.

3. Katzenstein ALA. The histologic spectrum and differential diagnosis of necrotizing granulomatous inflammation in the lung. En: Fenoglio C, Wolff M eds. *Progress in surgical pathology*. Vol II. New York: Masson Publishing USA Inc, 1980.

4. Saldana MJ, Patchefsky AS, Israel HI, Atkinson GW. Pulmonary angitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement and response to treatment. *Hum Pathol* 1977; 8:391-409.

5. Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; 13:1-17.

6. Banerjee D, Ahmad D. Malignant lymphoma complicating lymphocytic interstitial pneumonia: A monoclonal B-cell neoplasm arising in a polyclonal lymphoproliferative disorder. *Hum Pathol* 1982; 13:780-786.

7. Bleiweiss IJ, Strauchen JA. Lymphomatoid granulomatosis of the lung: report of a case and gene rearrangement studies. *Hum Pathol* 1988; 19:1.109-1.112.

8. Colby TV, Carrington CB. Pulmonary lymphomas simulating lymphomatoid granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:19-32.

9. Katzenstein ALA, Askin FB. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Second edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990.

10. Kennedy J, Nathwani B, Burke J et al. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. *Cancer* 1985; 56:539-551.

11. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphoma of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990; 16:519-531.

12. Myers JL. Lymphomatoid granulomatosis: past, present, future? *Mayo Clin Proc* 1990; 65:274-278.

13. Nichols P, Koss M, Levine A et al. Lymphomatoid granulomatosis: a T-cell disorder? *Am J Med* 1982; 72:467-472.

14. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52:1.410-1.416.

15. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11:445-462.

16. Moore I, Wright DH. Primary gastric lymphoma - a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue. A histological and immunohistochemical study of 36 cases. *Histopathology* 1984; 8:1.025-1.039.

17. Isaacson P, Wright DH. Malignant histiocytosis of the intestine. Its relationship to malabsorption and ulcerative jejunitis. *Hum Pathol* 1978; 9:661-677.

18. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53:2.515-2.524.

19. Anscombe AM, Wright DH. Primary malignant lymphoma of the thyroid - a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy six cases. *Histopathology* 1985; 9:81-87.

20. Isaacson PG, Chan JKC, Tang C, Addis BJ. Low grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus. A thymic lymphoma mimicking myoepithelial sialadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:342-351.

21. Herbert A, Wright DH, Isaacson PG, Smith JL. Primary malignant lymphoma of the lung: histopathology and immunologic evaluation of nine cases. *Hum Pathol* 1984; 15:415-422.

22. Gaulard P, Henni T, Marolleau JP et al. Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a monoclonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Cancer* 1988; 62:705-710.

23. Lipford EH, Margolick JB, Longo DL, Fauci AS, Jaffe ES. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988; 72:1.674-1.681.

24. Gracey DR, DeRemee RA, Colby TV et al. Benign lymphocytic angitis and granulomatosis: experience with three cases. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:323-331.

25. Israel HL, Patchefsky AS, Saldana MJ. Wegener's granulomatosis, lymphomatoid granulomatosis and benign lymphocytic angitis and granulomatosis of lung: recognition and treatment. *Ann Intern Med* 1977; 87:691-699.

26. Jaffe ES. Pathologic and clinical spectrum of post-thymic T-cell malignancies. *Cancer Invest* 1984; 2:413-425.