



Artículo breve

Granulomatosis linfomatoide con presentación neurológica. A propósito de un caso y revisión de la literatura

Javier Gimeno*, Francesc Alameda, Mar García, Beatriz Bellosillo, Nuria Juanpere, Laura López, Raquel Murillo, Jessica Munné, Laura Comerma, Andreina Padrón, Ariadna Torné, Teresa Baró y Sergio Serrano

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2009

Aceptado el 28 de diciembre de 2009

On-line el 26 de febrero de 2010

Palabras clave:

Granulomatosis linfomatoide

Afectación cerebral

Linfoma angiocéntrico

RESUMEN

La granulomatosis linfomatoide es un tipo poco frecuente de linfoma de célula B grande de afectación extranodal con un crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo característico. En una cuarta parte de los casos se asocia a afectación cerebral, pudiendo dar lugar a una constelación de síntomas, si bien lo más frecuente es que se presente en forma de accidente cerebral vascular (AVC). Cuando la enfermedad se presenta únicamente con afectación cerebral y de forma catastrófica, llegar al diagnóstico de esta entidad resulta altamente complicado, siendo prácticamente imposible sin el estudio autopsico.

© 2009 SEAP y SEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lymphomatoid granulomatosis with a neurological presentation. Case report and a review of the literature

ABSTRACT

Lymphomatoid granulomatosis is a rare form of EBV related large B-cell lymphoma, with an angiocentric and angiodestructive growth pattern in extranodal sites. Brain involvement is relatively frequently found, but not as the initial and unique clinical manifestation. When it occurs, brain stroke is the most frequent clinical picture. Moreover, in that setting, patient can die without a definitive diagnosis, and autopsy is then required for a definitive diagnosis purpose.

© 2009 SEAP y SEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Lymphomatoid granulomatosis

Brain involvement

Angiocentric lymphoma

Introducción

La granulomatosis linfomatoide (GL) fue descrita inicialmente por Liebow et al en 1972¹. Pese a que inicialmente se consideró una enfermedad causada por una proliferación de células linfoides de estirpe T, hoy en día se considera un tipo poco frecuente de linfoma de célula B grande asociado a la infección del virus de Epstein Barr (VEB)², de afectación extranodal casi exclusiva y caracterizado por un patrón de crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo. Si bien virtualmente todos los órganos pueden estar afectados, el pulmón es el órgano diana de esta enfermedad. La sintomatología clínica depende en gran medida del órgano afecto. La presentación inicial afectando únicamente a sistema nervioso central, aunque infrecuente, se encuentra descrita en la literatura

médica y puede darse en forma de infartos, hemorragias y alteraciones neurológicas focales.

Describimos un caso de GL con presentación clínica atípica en forma de pancitopenia, fiebre y diarrea, y que finalmente ocasionó la muerte de la paciente por las complicaciones de un infarto cerebral antes de poder establecer un diagnóstico clínico definitivo, motivo por el cual se solicitó el estudio autopsico.

Descripción del caso

Curso clínico

Mujer de 61 años, sin antecedentes patológicos de interés, derivada de otro centro con pancitopenia, síndrome diarreico y fiebre de origen desconocido de 6 meses de evolución. A la exploración física destacaba la presencia de palidez cutáneo-mucosa así como de esplenomegalia palpable a la inspiración.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 96700@imas.imim.es (J. Gimeno).

Dentro de la batería de pruebas realizadas cabe destacar el hemograma, donde se constataron cifras de hemoglobina de 8,5 g/l, leucocitos totales de $2,07 \times 10^9/l$ y plaquetas de $42 \times 10^9/l$. Se detectó hipogammaglobulinemia leve y se realizaron pruebas serológicas frente a varios microorganismos bacterianos y virales, resultando todas ellas negativas. En el abordaje inicial para descartar un proceso hematológico se realizó una biopsia medular, en la que se descartó infiltración por un posible proceso linfoproliferativo y en la que únicamente se observó hiperplasia sin alteraciones de la maduración de las 3 diferentes series hematopoyéticas.

Ante la ausencia de resultados que pudieran orientar más el cuadro, la paciente fue trasladada al servicio de medicina interna. Fue cubierta con tuberculostáticos ya que uno de los diagnósticos barajados era el de una posible tuberculosis diseminada.

A los 5 días de su ingreso la paciente presentó un accidente vascular cerebral (AVC) cápsulo-ganglionar izquierdo ocasionando hemiplejía derecha y desviación de la comisura bucal que se visualizaba en la tomografía computarizada (TC) cerebral como una zona hipodensa (fig. 1). Dada la plaquetopenia que presentaba la paciente no se consideró tributaria de tratamiento anticoagulante. A los 4 días la clínica neurológica empeoró por lo que se realizó una nueva TC cerebral de control evidenciando una hemorragia en el seno del infarto. En los días posteriores la paciente sufrió una nueva hemorragia intracraneal, siendo éxitus. A la paciente se le realizaron varias radiografías de tórax durante su ingreso sin evidenciar lesiones pulmonares.

Estudio autopsico

La autopsia evidenció patología en el sistema nervioso central (SNC) y en los pulmones. En el SNC se observó una hemorragia parenquimatosa cerebral localizada en núcleos de la base izquierdos con extensión al ventrículo lateral izquierdo y al espacio subaracnoideo (fig. 2), así como signos de compresión de

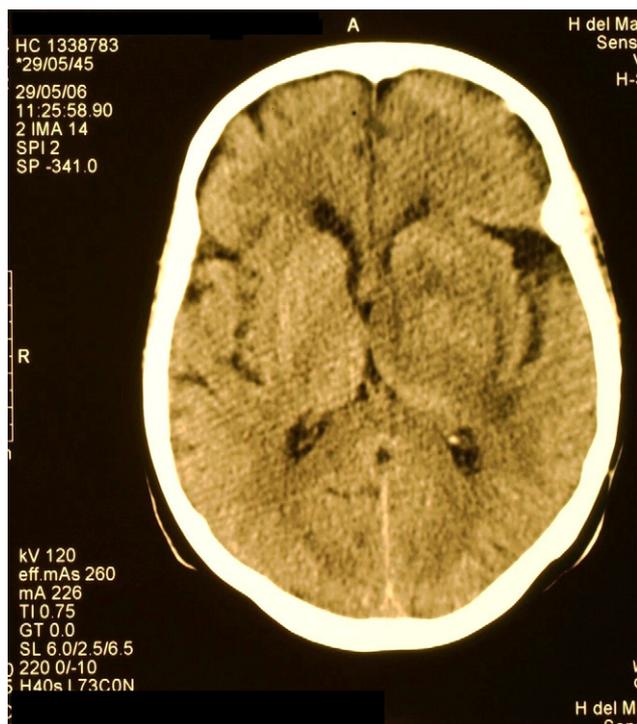


Figura 1. TC cerebral mostrando una lesión hipodensa compatible con AVC isquémico.

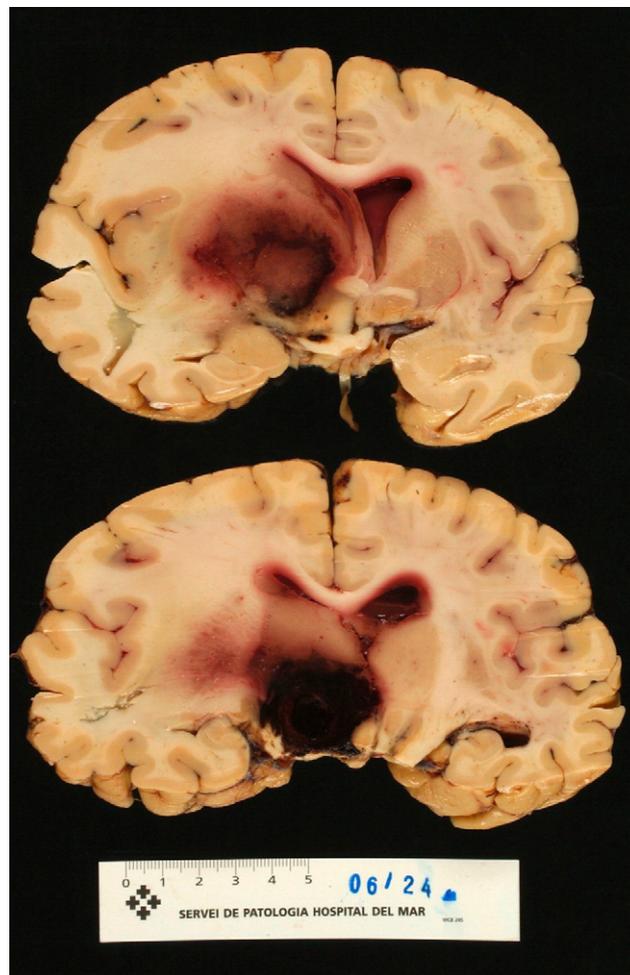


Figura 2. Imagen macroscópica de la lesión cerebral utilizando cortes seriados coronales.

las amígdalas cerebelosas por enclavamiento. El estudio de las secciones histológicas de las áreas que rodeaban la zona hemorrágica puso de manifiesto la presencia de un infiltrado linfóide de crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo en vasos cerebrales de pequeño y mediano calibre constituido por células linfoides de tamaño grande y de hábito inmunoblástico (núcleo hiperromático con nucleolo prominente y citoplasma relativamente abundante y eosinófilo), ocasionales células linfoides de morfología «sternbergóide» (células binucleadas dotadas de nucleolo eosinófilo de tipo inclusión) y células linfoides de tamaño pequeño y de carácter reactivo (fig. 3). Los vasos que centraban este infiltrado presentaban necrosis fibrinoide con presencia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (fig. 4). Se realizó un estudio inmunohistoquímico en el que demostramos que las células linfoides de tamaño grande expresaban marcadores de línea B (CD79a y CD20). En estas células no se demostró expresión de marcadores de línea T (CD43, CD7, CD5, CD3), de CD23 ni de CD56. En las células de hábito «sternbergóide» además se observó expresión de CD30 pero no de CD15. La hibridación «in situ» puso de manifiesto la presencia de RNA del VEB en ambas poblaciones (fig. 5). Por otro lado, realizamos un estudio de clonalidad mediante PCR siguiendo el protocolo BIOMED-2, en el que se demostró la presencia de un reordenamiento clonal en las regiones FR2 y FR3 de los genes que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.

Los pulmones se encontraban ligeramente aumentados de peso y presentaban aspecto congestivo, evidenciándose al corte,

pequeñas lesiones focales induradas de aspecto consolidado en la periferia de ambos pulmones (fig. 6). El estudio histológico de las lesiones demostró la presencia del mismo tipo de infiltrados linfoides que habíamos observado en el tejido cerebral, afectando a vasos de pequeño calibre (figs. 7 y 8). El bazo se encontraba moderadamente aumentado de tamaño y peso y presentó consistencia firme al corte. El estudio histológico del tejido esplénico demostró la presencia de hematopoyesis extramedular y de congestión vascular sin identificarse las lesiones anteriormente descritas en SNC y en pulmones (fig. 9). El estudio del tracto gastrointestinal no resultó valorable puesto que la mucosa de estómago, de intestino delgado y de colon se encontraba en avanzado proceso autolítico, dificultando su interpretación microscópica. El estudio del hígado puso de evidencia la presencia de congestión vascular junto a signos de

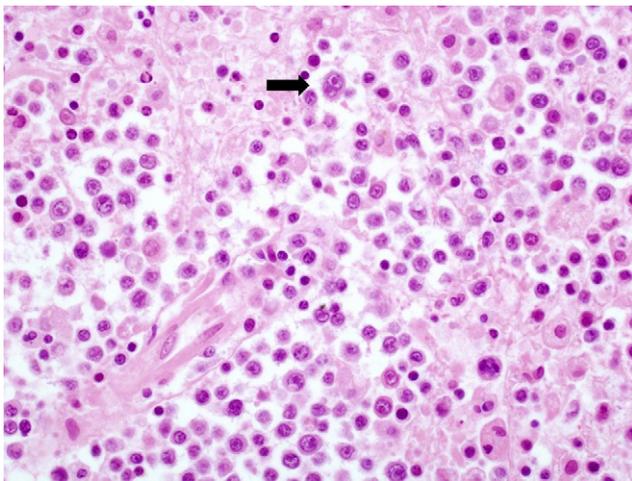


Figura 3. Granulomatosis linfomatoide. Detalle del infiltrado linfóide perivascular a expensas principalmente de células de tamaño grande. Algunas de ellas (flecha) con morfología «sternbergóide». HE 40 × en los cortes del encéfalo.

colestasis leve sin identificarse obstrucción de la vía biliar. No se observaron otras alteraciones significativas en el resto de órganos.

Así pues, los cambios observados en el SNC y en ambos pulmones permitieron realizar el diagnóstico de GL (grado 3), siendo la causa final de muerte el enclavamiento del tronco encefálico secundario a hipertensión intracraneal tanto por la hemorragia secundaria al AVC como por el edema cerebral asociado.

Discusión

La GL o enfermedad de Liebow es considerada actualmente como un proceso linfoproliferativo poco frecuente en el que la célula tumoral es un linfocito B infectado y transformado por el VEB. Estas células tumorales se acompañan de un número variable de células plasmáticas, de células linfoides de morfología inmunoblástica, de linfocitos T de pequeño tamaño y de carácter reactivo que acostumbran a ser CD4+ y de histiocitos. Muy ocasionalmente se pueden encontrar neutrófilos y eosinófilos. En función de la cantidad relativa de células tumorales y de células reactivas se asigna un grado a la enfermedad, entre 1 y 3. Así pues, el grado 1 se caracteriza por un predominio neto de linfocitos de pequeño tamaño sin atipia citológica, muy ocasionales células linfoides transformadas por el VEB (< 5 células infectadas por este virus en un campo de gran aumento) y la ausencia de necrosis; el grado 2 se caracteriza por un número variable de células linfoides transformadas por el VEB (entre 5–20 células infectadas por el virus en un campo de gran aumento) sobre un fondo de células linfoides de pequeño tamaño, y necrosis frecuente; por último, el grado 3 se caracteriza por contener un gran número de células linfoides transformadas por el VEB (> 50 células infectadas por este virus en un campo de gran aumento) acompañadas de escasos linfocitos de pequeño tamaño y áreas extensas de necrosis. Característicamente la afectación es extranodal y presenta un crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo,

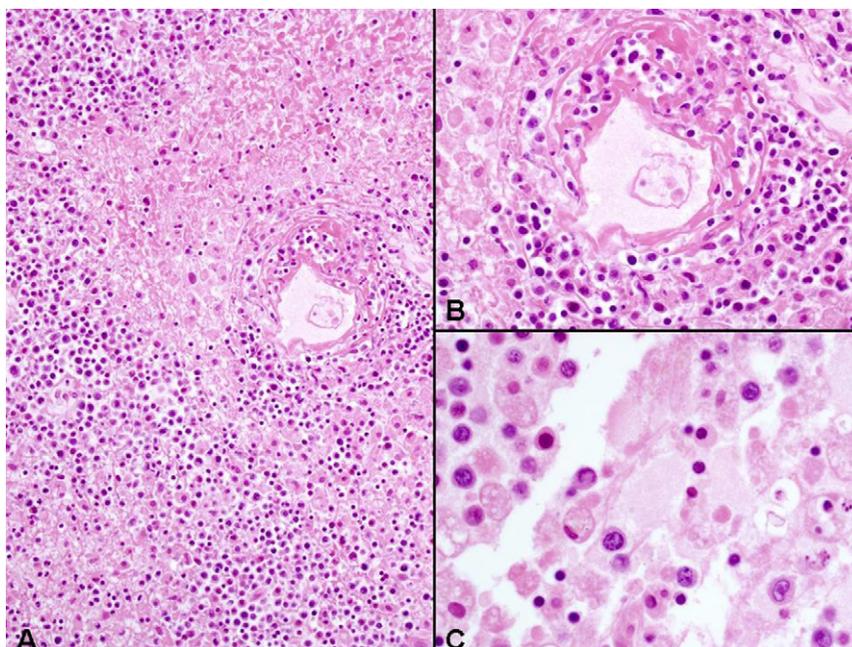


Figura 4. Granulomatosis linfomatoide. A) Lesión cerebral de carácter angiocéntrico rodeada de necrosis del parénquima cerebral. HE 20 ×. B) Detalle microscópico de la pared del vaso arterial mostrando necrosis fibrinoide. HE 40 ×. C) Detalle microscópico del tejido necrótico cerebral alrededor de los vasos afectados con presencia de células tumorales. HE 40 ×.

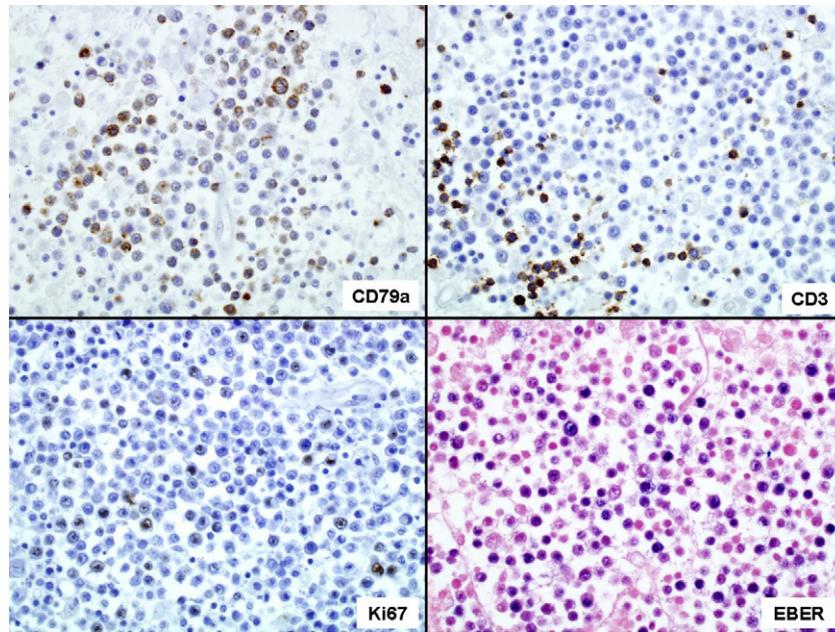


Figura 5. Granulomatosis linfomatoide. Caracterización inmunohistoquímica del infiltrado y demostración de la presencia de RNA del VEB por hibridación «in-situ». CD79a, CD3, Ki-67 y EBER, 40 ×.

ocasionando daño vascular por diferentes mecanismos. Así pues, los síntomas de la enfermedad son los derivados de la lesión vascular en los diferentes órganos.

El principal órgano afectado es el pulmón. Posteriormente, la enfermedad puede afectar a otros órganos, siendo la afectación cerebral relativamente común y en forma de manifestaciones muy variadas como alteraciones visuales, auditivas, cambios de personalidad, alteraciones hormonales tales como diabetes insípida³ o incluso parkinsonismo⁴. No obstante, es infrecuente que la enfermedad debute con clínica neurológica de entrada⁵ o en forma de síntomas sistémicos como fiebre o con manifestaciones hematológicas, como en el caso que presentamos. Hasta el momento actual existen pocos casos publicados de GL mostrando como única clínica afectación del SNC. Realizamos una búsqueda en la literatura médica a través de PubMed utilizando como criterio de búsqueda las palabras «lymphomatoid granulomatosis», «brain» y «CNS», eligiendo únicamente aquellos casos con afectación exclusiva del SNC. De ellos, seleccionamos aquellos en los que se hacía mención de la histología de la lesión, ya sea por que realizaban una gradación de la enfermedad y/o por que se había realizado detección del VEB mediante hibridación «in situ» (EBER). En estos casos observamos, como peculiaridad, que la enfermedad muestra un predominio del grado 1 (70% de los casos) y que la mayor parte de los casos no parecen estar asociados a la infección por el VEB (83% de los casos), como se muestra en la tabla 1. De hecho, varios autores recogen que estos pacientes presentan mejor pronóstico que los asociados a multiorgánica⁶. A diferencia de estos casos, la lesión de la paciente que presentamos mostró positividad para el VEB y se encontraba en un grado avanzado (grado 3), pero debemos considerar que pese a no presentar manifestaciones respiratorias, la autopsia documentó la presencia de afectación pulmonar.

La GL suele presentarse en un contexto de inmunosupresión. Se han documentado casos asociados a trasplantes de órganos sólidos, al síndrome de Wiskott-Aldrich, a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y al síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X⁷. En pacientes sin una causa documentada de inmunosupresión, mediante técnicas de laboratorio más sensibles se suele demostrar con frecuencia alguna

disfunción del sistema inmune. En nuestro caso, la única causa de inmunosupresión documentada de la paciente, aparte de la edad, era una hipogammaglobulinemia leve.

Pese a que la GL es un proceso linfoproliferativo, llama la atención que suele mostrar respeto por los órganos linfoides secundarios como bazo y ganglios linfáticos. De forma muy infrecuente, la enfermedad puede afectar la médula ósea causando citopenias hematológicas como se recoge en la literatura médica⁸. Pese a que la paciente que presentamos mostró una anemización progresiva y signos indirectos de ocupación medular (hematopoyesis extramedular en hígado) las secciones estudiadas de médula ósea no mostraron indicios de afectación por la enfermedad. Como una posible justificación, existen casos descritos de hematopoyesis extramedular asociados a GL sin detectarse evidencia de afectación medular⁹.

Los estudios de clonalidad en la GL suelen mostrar un reordenamiento clonal de los genes que codifican para las cadenas pesadas de inmunoglobulinas. La clonalidad es fácil de encontrar cuando la proporción de células tumorales es alta, como sucede en los grados 2 y 3 de la enfermedad. En los grados 1 este reordenamiento es más difícil de obtener debido a la escasa proporción de células tumorales y a la presencia de abundantes células linfoides acompañantes de carácter reactivo. No obstante, se han descrito casos policlonales de la enfermedad¹⁰.

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad debe establecerse principalmente con el linfoma de Hodgkin variante clásica, con el linfoma T/NK extranodal de tipo nasal, con linfomas T periféricos y con procesos vasculíticos.

En el linfoma de Hodgkin la afectación es predominantemente nodal, observándose afectación orgánica en fases avanzadas de la enfermedad y afectación pulmonar por extensión mediastínica. En la GL pueden observarse un número variable de linfocitos de estirpe B de morfología «sternbergoides» e infectados por el VEB simulando células de Sternberg-Reed. Por otro lado, en algunos subtipos de enfermedad de Hodgkin (celularidad mixta) también es frecuente encontrar RNA del VEB en las células tumorales. Para diferenciar ambas entidades, resulta útil detectar el componente angiocéntrico y angiodestructivo de la granulomatosis linfomatoide, así como la ausencia virtual de un número significativo de eosinófilos y de

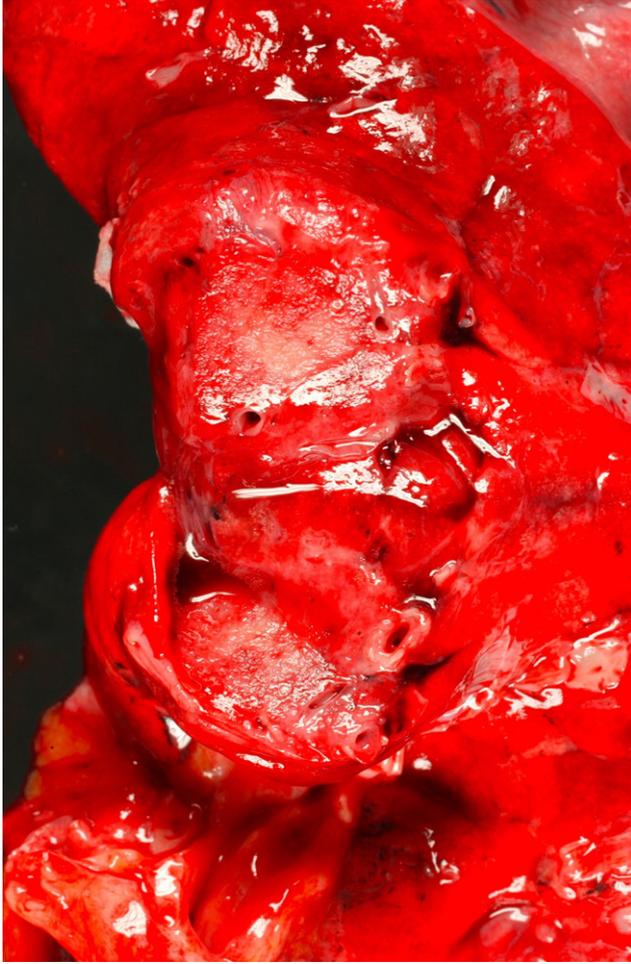


Figura 6. Imagen macroscópica de las lesiones en la periferia de los pulmones.

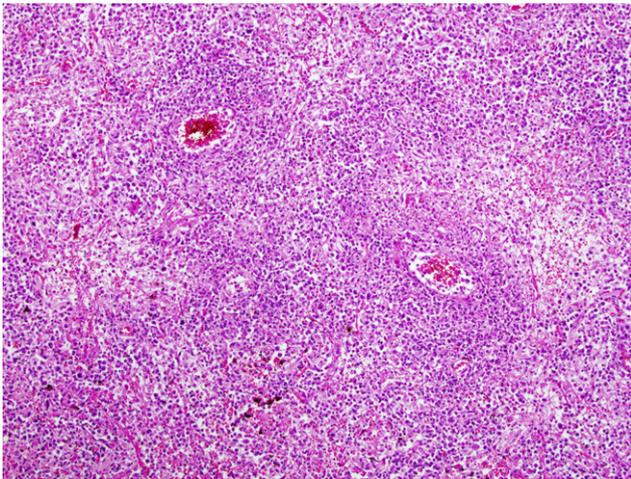


Figura 7. Granulomatosis linfomatoide. Imagen a poco aumento de las lesiones pulmonares, resaltando de nuevo su carácter angiocéntrico, rodeadas de áreas de necrosis. HE 10 x.

células plasmáticas acompañantes que constituyen el denominado «ambiente» del linfoma de Hodgkin. Desde un punto de vista inmunohistoquímico, las células transformadas de morfología sternbergóide en la GL muestran expresión de marcadores de línea B como PAX-5, CD79a y CD20 y, a diferencia de las células de Sternberg-Reed y variantes, no presentan expresión de CD15.

Otro diagnóstico diferencial a establecer es con el linfoma T/NK extranodal de tipo nasal, ya que esta entidad también muestra

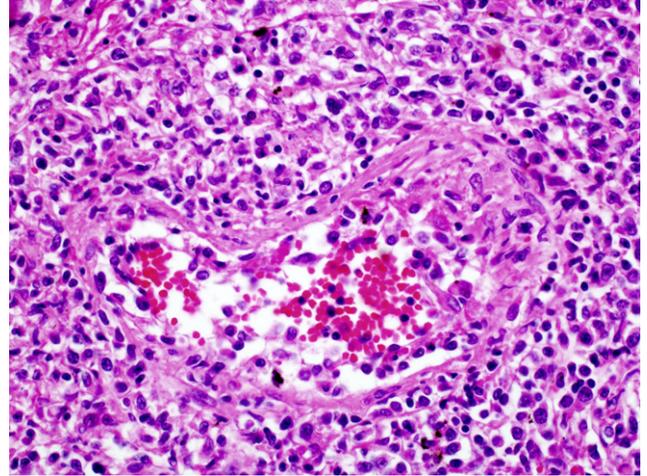


Figura 8. Granulomatosis linfomatoide. Presencia del mismo tipo de infiltrado linfóide hallado en encéfalo, afectando a vasos arteriales pulmonares. HE 40 x.

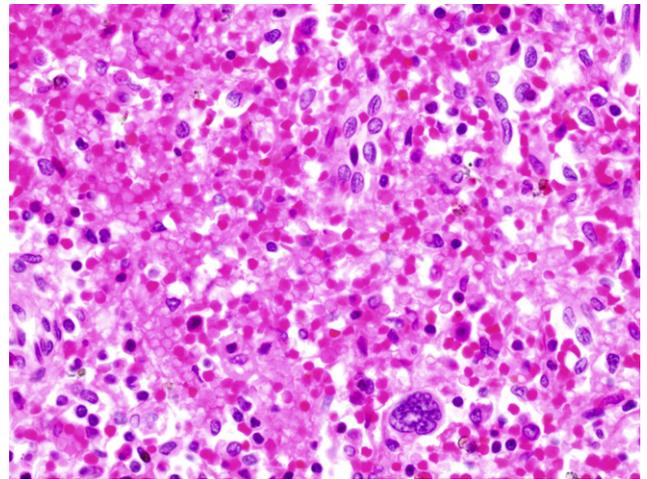


Figura 9. Presencia de congestión vascular esplénica y de hematopoyesis extramedular (presencia únicamente de un megacariocito en el campo fotografiado). HE 40 x.

Tabla 1

Afectación aislada del SNC por granulomatosis linfomatoide con gradación histológica y/o detección del VEB

Autor, año de publicación	Edad, sexo	Grado	EBER
Bae et al, 1991	57, M	1	nd
Kleinschmidt-DeMasters et al, 1992	22, M	3	nd
Tateishi et al, 2001	72, H	nd	-
Tateishi et al, 2001	58, H	nd	-
Tateishi et al, 2001	35, H	nd	-
Kawai et al, 2006	44, H	1	-
Kiryu et al, 2006	56, H	1	+
Wyen et al, 2006	37, H	nd	+
Kendi et al, 2007 ¹⁹	10, M	1	-
Okuda et al, 2008 ¹⁸	55, H	1	nd
Lucantoni et al, 2009 ⁶	38, M	3	-
Lucantoni et al, 2009 ⁹	38, H	1	-
Lucantoni et al, 2009 ⁶	52, M	2	-
Lucantoni et al, 2009 ⁶	49, M	1	-
Nishihara et al, 2009 ¹⁴	65, H	nd	-

un carácter angiocéntrico y angiodestructivo, respeta ganglios linfáticos y puede afectar a la cavidad craneal por extensión directa. De forma similar a lo que se observa en la granulomatosis linfomatoide, en este linfoma existe una proporción variable de

células CD30 positivas y la hibridación «in situ» frente a RNA del VEB muestra un gran número de células infectadas por el virus¹¹. Las células tumorales del linfoma T/NK extranodal pueden mostrar una amplia variabilidad morfológica, pero por lo general suelen ser de tamaño medio, poseen un núcleo irregular frecuentemente indentado sin nucleolo prominente y citoplasma amplio y pálido. En ocasiones el tamaño de la célula tumoral puede ser pequeño, es en estos casos donde resulta más difícil diferenciar esta entidad de la GL o de un proceso inflamatorio. El estudio inmunohistoquímico resulta de utilidad puesto que las células tumorales del linfoma T/NK extranodal muestran expresión de CD3 y CD56 así como de marcadores de moléculas citotóxicas como granzima-B, TIA-1 y perforina. Pese a ser un linfoma de estirpe T no suelen demostrar expresión de otros marcadores de línea como CD5, CD4 o CD8. La expresión de CD56 pese a resultar de gran utilidad no es específica, ya que otros linfomas T de tipo periférico, especialmente aquellos con un reordenamiento del TCR de tipo $\gamma\delta$ pueden mostrar expresión de este marcador. También resultan de utilidad los estudios de clonalidad, puesto que en la GL en grados 2 y 3 no resultaría difícil obtener un reordenamiento clonal en las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, ausente en el linfoma T/NK extranodal. No obstante la ausencia de un reordenamiento clonal del TCR no resulta un dato útil para diferenciar entre las dos enfermedades, puesto que en el linfoma T/NK extranodal solo se obtiene un reordenamiento clonal del TCR en un número muy limitado de casos que muestran diferenciación a célula T citotóxica madura.

Entre los procesos vasculíticos se debe establecer el diagnóstico diferencial principalmente con la enfermedad de Churg-Struss. En esta entidad también se observa necrosis fibrinoide de vasos de mediano calibre pulmonar y un infiltrado linfocítico alrededor de los vasos. No obstante, en esta última el infiltrado linfocítico es a expensas de células de pequeño tamaño, sin presencia de elementos atípicos, los estudios de clonalidad no mostrarían reordenamientos clonales y no se detectaría RNA del VEB mediante hibridación «in situ». La eosinofilia en sangre periférica y los antecedentes de episodios asmáticos en la historia clínica también resultarían de utilidad para diferenciar entre ambas entidades.

Respecto a las pruebas de neuroimagen, la afectación del SNC por la GL se observa en la tomografía computerizada como lesiones intraparenquimatosas únicas o múltiples, de disposición supra e infratentorial que muestran con frecuencia edema asociado. Se puede presentar en forma de grandes masas con bordes infiltrantes, planteando el diagnóstico diferencial con tumores sólidos, o como lesiones múltiples que captan contraste en anillo. Se puede presentar también en forma de hemorragias, de infartos isquémicos o de dilataciones aneurismáticas de vasos cerebrales. La resonancia magnética parece ser el mejor método de imagen cerebral para el diagnóstico y el control evolutivo de la GL una vez iniciado tratamiento¹². En la RM el hallazgo más específico de la GL suele ser la presencia de lesiones múltiples intraparenquimatosas hiperintensas en imágenes potenciadas en T2, de morfología lineal o puntiforme y que siguen el trayecto de vasos sanguíneos. No obstante, también se puede presentar como grandes lesiones de intensidad heterogénea rodeadas de edema perilesional. La administración de gadolinio permite valorar la afectación de los nervios craneales y de las leptomeninges. La arteriografía cerebral en estos casos suele mostrar un patrón vasculítico¹³. La tomografía con emisión de positrones (PET) no se considera específica en el diagnóstico de esta entidad, pese a existir descripciones en la literatura médica al respecto de los hallazgos que se suelen observar¹⁴.

El tratamiento de la GL está basado en regímenes de quimioterapia, habiéndose descrito remisiones completas en afectaciones

únicas del SNC con rituximab¹⁵. Los grados 1 y 2 de la enfermedad generalmente alcanzan remisiones con interferón- α 2b¹⁶. En algunos casos se ha propuesto la radioterapia craneal para los casos seleccionados de afectación del SNC por la enfermedad¹⁷.

El caso que presentamos pone de manifiesto que en ocasiones la GL puede ocasionar clínica neurológica con afectación pulmonar subclínica, en este caso en forma de un AVC sin clínica manifiesta pulmonar. Si tenemos en cuenta que un 75% de los AVC son de etiología aterosclerótica o cardioembólica, podemos concluir que existe un porcentaje significativo de pacientes en los que subyace una enfermedad potencialmente puede ser tratable, más teniendo en cuenta las repercusiones graves que puede ocasionar al enfermo no establecer un auténtico tratamiento etiológico. En conclusión, la GL debe ser tenida en cuenta en pacientes con clínica neurológica que presenten alteraciones pulmonares, con o sin clínica respiratoria asociada y que muestren alteraciones del hemograma no justificables por una etiología infecciosa.

Bibliografía

- Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol.* 1972;3:457–558.
- Katzenstein AL, Peiper SC. Detection of Epstein-Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. *Mod Pathol.* 1990;3:435–41.
- Bushunow PW, Casas V, Dugan DB. Lymphomatoid granulomatosis causing central diabetes insipidus: case report and review of the literature. *Cancer Invest.* 1996;14:112–9.
- Oliveras C, D'Olhaberriague L, Garcia J, Matias-Guiu X. Parkinsonism as first manifestation of lymphomatoid granulomatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:999–1001.
- Bae WK, Lee KS, Kim IY, Lee BH, Lee KS, Bae HG, et al. Lymphomatoid granulomatosis with isolated involvement of the brain. *J Korean Med Sci.* 1991;6:255–9.
- Lucantoni C, De Bonis P, Doglietto F, Esposito G, Larocca LM, Mangiola A, et al. Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis: report of four cases and literature review. *J Neurooncol.* 2009;94:235–42.
- Vinters HV, Anders KH. Lymphomatoid granulomatosis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.* 1987;107:945–6.
- Takiyama A, Nishihara H, Tateishi U, Kimura T, Lei W, Marukawa K, et al. CNS lymphomatoid granulomatosis with lymph node and bone marrow involvements. *Neuropathol.* 2008;28:640–4.
- Naschitz JE, Yeshurun D, Grishkan A, Boss JH. Lymphomatoid granulomatosis of the lung in a patient with agnogenic myeloid metaplasia. Report of a case. *Respiration.* 1984;45:316–20.
- Nishihara H, Tateishi U, Itoh T, Nagashima K, Tanaka S. Immunohistochemical and gene rearrangement studies of central nervous system lymphoid granulomatosis. *Neuropathol.* 2007;27:413–8.
- Jaffe ES, Chan JK, Su JJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/NK lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20:103–11.
- Patasalides AD, Atac G, Hedge U, Janik J, Grant N, Jaffe ES, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology.* 2005;237:265–73.
- Sackett JF, Zurhein GM, Bhimani SM. Lymphomatoid granulomatosis involving the central nervous system: radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol.* 1979;132:823–6.
- Nishihara H, Nakasato M, Sawa H, Murakami H, Yamamoto D, Moriyama K, et al. A case of central nervous system lymphomatoid granulomatosis; characteristics of PET imaging and pathological findings. *J Neurooncol.* 2009; 93:275–8.
- Zaidi A, Kampilath B, Peltier WL, Vesole DH. Successful treatment of systemic and central nervous system lymphomatoid granulomatosis with rituximab. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:770–80.
- Wilson WH, Kingma DW, Raffeld M, Wittes RE, Jaffe ES. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood.* 1996;87: 4531–7.
- Petrella TM, Walter IR, Jones GW, Leber B. Radiotherapy to control CNS lymphomatoid granulomatosis: a case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1999;62:239–41.
- Okuda T, Fumiharu A, Kataoka K, Taneda M. A case of lymphomatoid granulomatosis followed for 14 months on the basis of clinical and histological findings. *Brain Tumor Pathol.* 2008;25:33–8.
- Kendi ATK, McKinney AM, Clark HB, Kieffer SA. A pediatric case of low-grade lymphomatoid granulomatosis presenting with a cerebellar mass. *Am J Neuroradiol.* 2007;28:1803–5.