

SESIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA

Varón de 70 años con fiebre y nódulos pulmonares*

Dolores Suárez Massa¹, Benigno Díez García², Concepción González Hernando³,
Joan Novo Torres³

¹ Servicio de Anatomía Patológica. ² Servicio de Neumología. ³ Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. msuares.hpth@salud.madrid.org

(*) Caso presentado como caso cerrado en sesión clínico-patológica el 05.05.03 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Anamnesis: La historia actual comienza 6 semanas antes del ingreso en nuestro hospital, con dolor en hemitórax derecho que mejoró con Paracetamol. Cuatro semanas después ingresó en un hospital de otra ciudad con dolor en hemitórax izdo acompañado de tos, expectoración amarillenta, disnea de esfuerzo, escalofríos y fiebre de 39°C. La radiología y el Tc de tórax mostraron nódulos pulmonares bilaterales. Fue tratado con 02 nasal, Paracetamol y Claritromicina. El paciente solicitó traslado a nuestro hospital. Desde el comienzo de la enfermedad actual presenta astenia, anorexia, y pérdida de 7 Kg de peso. El resto de la anamnesis normal. Fue diagnosticado de enfermedad celiaca 14 años antes (por macrocitosis, esteatorrea, disminución de la B12 y a. fólico y alteraciones radiológicas concordantes). Cuatro años antes fue operado de adenocarcinoma de sigma estadio B2, sin evidencia de recidiva en la última revisión, hace 10 meses. Cuatro meses antes se le realizó herniorrafia inguinal. Ha fumado durante 45 años hasta hace 6 meses, 20 cigarrillos al día. Trabajó en el campo y como sereno. No refiere viajes al extranjero. Tiene un periquito en casa desde hace 10 años. No toma fármacos.

Exploración física: T^a 38°C. TA 110/70 mm. Hg. Fc 120 lpm. Leve taquipnea. No cianosis, no

rash ni adenopatías. PVY y carótidas normales. No se palpa bocio. Auscultación cardiaca normal. Auscultación pulmonar con crepitantes en ambas bases. Abdomen: blando sin visceromegalias, masas ni dolor. No edema pretibial ni acropaquias.

Datos complementarios: Sangre elemental: Hb 12,8 g/dl. Hto. 38,8%. VCM 87 fl. Leucocitos 5.500/mm³ (Seg 69%, Linfos 17,9%. Monos 12,7%, Eo 0,2%, Ba 0,2%). Plaquetas 468.000/mm³. VSG 68 mm. Orina y sedimento normal, excepto hematíes 3-7 por campo. LDH 439 u/l. Resto de bioquímica básica normal. Antígeno específico prostático 0,9 uG/L., CEA 2,9 ng/ml., Ac. protrombina 96%, APTT 42,8 seg. Gasometría arterial: pO₂ 55 mm Hg., pCO₂ 32 mm Hg, pH 7,45, CO₂ total 24 mEq/l. Factor reumatoide (-), ANA (-), ANCA (-), C₃ 177 mg/dl, C₄ 20 mg/dl. Rx. De tórax: nódulos pulmonares bilaterales. Rx. de senos paranasales normal. Tc Tórax, abdomen y pelvis: nódulos pulmonares bilaterales mal definidos y parcialmente aireados y leve aumento de suprarrenal izquierda. ECG: taquicardia sinusal. Ecocardiograma normal. Gamma grafía ósea normal. Hemocultivos negativos. Cultivos, Ziehl y citología de esputo negativo. Antígeno de Legionella en orina negativa. PPD (-). Ac. VIH (-). Broncoscopia: abundantes secreciones purulentas. Cultivo, Ziehl y citología del BAS y BAL: Flora de vías altas. Reucuento del BAL Ma 85%, PMN 10%, Linfos 5%.

Evolución: Fue tratado con O2 nasal, Levofloxacino y Paracetamol persistiendo la fiebre (38-39°C). Siete días después se sustituyó por Vancomicina IV sin mejoría. Once días después del ingreso se practicó nueva broncoscopia, donde se vieron secreciones amarillentas y mucosa hiperémica con ligera protusión en la entrada del LSI. Los cultivos, Ziehl, citología del BAL, BAS y cepillado fueron negativos, excepto flora mixta. La citología del BAS mostró hifas compatibles con *Aspergillus*, cultivándose *Aspergillus flavus* y *nidulans*. La biopsia bronquial fue inespecífica. Se sustituyó Vancomicina por Anfotericina B liposomal IV pero el paciente continuó con fiebre, mayor disnea y deterioro general y presentó edema pretibial por lo que se asoció Hidroclorotiazida y Amelorida. Se desestima PAAF y la familia rechazó la realización de toracotomía. En el día 15 del ingreso la Rx. de tórax mostró claro empe-

oramiento. Se asociaron tuberculostáticos. En el día 17 presenta en sangre Na 115 mEq/L. Cl 82 mEq/l. Urea 91 mg/dl. Creatimina 1,2 mg/dl. CPK 2477 u/L, Osmolaridad 250 mosm/kg. En orina: Na 75 mmol/l, Osmolaridad 398 mosm/kg. Se añadió cloruro sódico hipertónico IV. El paciente presenta agitación y desorientación pautándose Cloruro mórfico y Midazolam. Exitus el día 18 del ingreso. Se concedió necropsia.

DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Basaré mi discusión en una serie de datos clínicos y radiológicos, a saber: 1) se trata de un adulto inmunocompetente, 2) tenía antecedentes de enfermedad celiaca y adenocarcinoma de sigma, 3) debutó con una clínica subaguda de fiebre, síndrome general y síntomas respiratorios, 4) con insuficiencia respiratoria, y 5) presencia de nódulos pulmonares múltiples en la radiografía de tórax.

Hay numerosos procesos que pueden cursar con nódulos pulmonares múltiples en la radiografía de tórax (tabla 1).

Las **enfermedades profesionales** y la **talcosis iv** pueden ser descartadas por carecer el enfermo de la historia adecuada para ello.

Resulta asimismo altamente improbable la presencia de una **enfermedad vascular pulmonar** ya que los síntomas del paciente y los hallazgos radiológicos no son sugestivos de ninguna de ellas, ni existe antecedente traumático que justifique un posible hematoma pulmonar.

En mi opinión, por tanto, el proceso patológico que padece este enfermo podría estar relacionado con algunas de las siguientes entidades clínicas: amiloidosis pulmonar, patología neoplásica, infecciones pulmonares y/o enfermedades pulmonares de naturaleza inmunológica.

Cuando la **amiloidosis** se presenta en forma de nódulos pulmonares en la placa de tórax suele ser una enfermedad localizada, del tipo AL. Habitualmente, el descubrimiento de estos nódulos es un hallazgo casual en la radiografía ya que la mayoría de los enfermos suelen estar asintomáticos.

Considerando la gran riqueza de síntomas que exhibía el paciente así como el rápido creci-

Tabla 1: Etiología de los nódulos pulmonares múltiples

- | | |
|-------------------------------|--|
| A) Neoplásica | 1) Carcinoma bronquioloalveolar |
| | 2) Enfermedad metastásica |
| | 3) Linfoma pulmonar/Procesos linforreticulares |
| B) Inmunológica | 1) Enfermedad de Wegener |
| | 2) Sarcoidosis |
| | 3) Enfermedad reumatoidea |
| C) Enfermedades profesionales | 1) Neumoconiosis |
| | 2) Beriliosis |
| D) Infecciones | 1) Tuberculosis pulmonar |
| | 2) Infecciones oportunistas (<i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i> , etc.) |
| | 3) Embolismos sépticos |
| | 4) Parasitosis |
| | 5) Quistes hidatídicos múltiples |
| E) Enfermedades vasculares | 1) Infartos pulmonares postembólicos |
| | 2) Fístula arterio-venosa |
| | 3) Hematoma pulmonar |
| F) Otras | 1) Talcosis iv |
| | 2) Amiloidosis |

miento de los nódulos, creo que el diagnóstico de amiloidosis puede ser excluido.

La **patología neoplásica** adquiere una especial relevancia en este caso ya que entre los antecedentes del enfermo destacan un adenocarcinoma de sigma operado cuatro años antes y una enfermedad celíaca.

El carcinoma de colon-recto presenta una incidencia de **metástasis pulmonares** del 15-20% (1). Dado que en la última revisión no se demostró recidiva, que la clínica del paciente era sistémica y respiratoria, en ausencia de sintomatología digestiva, y que las citologías de esputo así como de lavado bronco alveolar y bronco aspirado obtenidas de dos fibrobronoscopias no demostraron la presencia de neoplasia, me induce a pensar que este paciente no padece enfermedad metastásica de este tumor.

Sin embargo, es posible que se trate de enfermedad metastásica en relación con otra neoplasia no detectada.

El **carcinoma bronquiolo alveolar** supone aproximadamente un 3% de todos los tumores malignos primarios pulmonares (2), y se presenta como nódulos pulmonares múltiples en el 25-35% de los casos. Puede dar lugar a clínica respiratoria con o sin insuficiencia respiratoria y manifestaciones sistémicas, si bien la fiebre es un hallazgo infrecuente. En las formas difusas, como es este caso, las citologías de esputo y de bronco aspirado pueden alcanzar una rentabilidad diagnóstica del 80%.

En este paciente la fiebre constituía uno de los datos clínicos más relevantes y las citologías de esputo y bronco aspirados fueron repetidamente negativas. Esto hace este diagnóstico poco probable aunque tampoco puede descartarse con certeza.

El **linfoma pulmonar primario (LPP)** constituye un proceso muy raro; representa menos del 1% de los linfomas no Hodgkin y aproximadamente un 0,5-1% de los tumores malignos primarios de pulmón (3).

Clínicamente pueden cursar con síntomas sistémicos y respiratorios, siendo la granulomatosis linfomatoidea y el LPP de células T los que manifiestan mayor sintomatología. Radiológicamente se expresan como opacidades alveolares con o sin broncograma aéreo o como nódulos pulmonares únicos o múltiples.

La **granulomatosis linfomatoidea (GL)** se encuadra dentro de los LPP de células B. La mayoría de los pacientes se encuentran sintomáticos en el momento del diagnóstico y presentan fiebre, malestar general y pérdida de peso. Los órganos más frecuentemente afectados son el pulmón (90%), piel (40%) y sistema nervioso central (25%). Las manifestaciones extratorácicas pueden preceder, coincidir o seguir al comienzo de la afectación pulmonar. La insuficiencia respiratoria puede estar presente. El hallazgo radiológico que predomina es la presencia de nódulos pulmonares bilaterales (80-100%) que raramente sé cavitan (4).

Atendiendo a que existen algunos casos anecdóticos publicados en la literatura similares al de este paciente (5), además de que en nuestro caso no se pudo demostrar afectación extratorácica que hiciera sospechar la existencia de linfoma pulmonar secundario, creo que el diagnóstico de LPP debe de ser tenido muy en cuenta, especialmente el LPP de células T y la GL.

La **enfermedad de Hodgkin (EH)** limitada únicamente al pulmón es extremadamente rara. Los ganglios mediastínicos se ven comprometidos en torno a un 50-80% de los casos. La afectación del parénquima pulmonar, fundamentalmente en forma de patrón radiológico reticulonodular, aparece en aproximadamente un 10% de los pacientes y es casi siempre una extensión de la afectación de los ganglios mediastínicos (6).

Creo que este paciente no padece una EH ya que no se objetivó compromiso mediastínico en el TAC torácico, ni había evidencia de afectación extratorácica.

El paciente mostraba nódulos pulmonares, cavitados algunos de ellos, además de fiebre, pérdida de peso, síntomas respiratorios y microhematuria, datos todos ellos que pueden observarse en la **enfermedad de Wegener (EW)**. Sin embargo no se detectó compromiso de la vía respiratoria superior. La determinación de c-ANCA ofrece una alta sensibilidad (70-90%) y especificidad (80-100%) para el diagnóstico de EW (7). Creo que la EW puede ser excluida ya que cuando los c-ANCA son negativos se trata de formas leves o inactivas de la enfermedad, lo que está en contradicción con la clínica tan florida que presenta el enfermo.

La **Sarcoidosis pulmonar** es infrecuente que curse con nódulos pulmonares múltiples en la radiografía de tórax, excepto en el estadio III de la enfermedad. En este estadio, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede elevarse hasta en un 90% de los casos (8).

En nuestro caso, los niveles de ECA eran normales. A ello hay que añadir que el lavado bronco alveolar no demostró linfocitosis con aumento de la relación CD4/CD8 y que la biopsia bronquial, que puede demostrar granulomas no caseificantes en torno al 41-57% de las ocasiones (1), no fue diagnóstica. Por ello, en mi opinión, el paciente no padece una sarcoidosis pulmonar.

La **enfermedad reumatoidea pulmonar** puede ser fácilmente eliminada. Este enfermo no presentaba signos de artritis reumatoide y el FR era negativo.

Sólo resta por valorar la etiología infecciosa, centrando el interés especialmente en las siguientes entidades: tuberculosis pulmonar, embolismos sépticos, nocardiosis y aspergilosis pulmonar invasiva.

La **tuberculosis pulmonar** radiológicamente puede presentarse como nódulos pulmonares en el 20-25% de las ocasiones, localizados por lo general en los segmentos apical o posterior de los lóbulos superiores o segmento apical de lóbulos inferiores (1). Considerando que la alteración radiológica de este caso no se ajusta a la que acabo de señalar, que el Mantoux, Ziehl y cultivos de esputos, bronco aspirados, lavado bronco alveolar y biopsia bronquial fueron negativos, además de que se instauró tratamiento antituberculoso sin lograr mejoría, mi conclusión es que este paciente no era portador de tuberculosis pulmonar.

Me parece improbable el **embolismo séptico** (1) ya que la clínica no era aguda ni se pudo identificar ningún factor predisponente. Además se realizó ecocardiograma que fue normal y los hemocultivos, aunque su sensibilidad es baja, fueron negativos.

La **nocardiosis pulmonar** es una entidad poco frecuente que incide fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos, con tratamientos prolongados con corticoides o en portadores de enfermedad pulmonar crónica. Clínicamente sue-

le tener un inicio crónico o subagudo en forma de tos, expectoración, disnea y fiebre. La imagen radiológica es variable y en ocasiones puede cursar con nódulos pulmonares múltiples (9).

Aunque este paciente exhibía clínica y radiología compatible con este proceso, tampoco se demostró la presencia del microorganismo. Creo poco probable que se trate de una nocardiosis pulmonar, aunque tampoco puede ser descartada totalmente.

Otro microorganismo a tener en cuenta es el **Aspergillus**. Se trata de un hongo ubicuo en la naturaleza y que puede proliferar cuando hay movimiento de tierras o en lugares en construcción. Se han demostrado como patógenos para el hombre *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus*, capaces de producir varios síndromes clínicos: aspergiloma, aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergilosis necrotizante crónica y aspergilosis pulmonar invasiva. Los dos primeros son fácilmente excluibles en este caso sobre la base de criterios clínicos y radiológicos, por lo que centraré mi atención en las dos últimas entidades.

La **aspergilosis necrotizante crónica** (10) es un proceso crónico que evoluciona lentamente durante meses o años en forma de fiebre, pérdida de peso, tos y producción de esputo y que suele afectar a pacientes con alguna enfermedad pulmonar previa o con inmunodepresión leve. En la radiografía de tórax suele observarse un proceso infiltrativo en lóbulos superiores o segmentos superiores de lóbulos inferiores que puede acompañarse de bola fúngica o engrosamiento pleural adyacente. El diagnóstico se confirma por la demostración histológica de invasión tisular por el hongo y el crecimiento de *Aspergillus* en el cultivo, una vez excluidas otras causas con una presentación similar.

La **aspergilosis pulmonar invasiva (API)** afecta la mayoría de las veces a enfermos inmunodeprimidos, si bien cada vez son más los casos comunicados de en sujetos inmunocompetentes (11). El patrón radiológico más frecuente es la aparición de nódulos pulmonares bilaterales que pueden cavitarse. Clínicamente suele cursar con fiebre, tos, expectoración, disnea, dolor torácico y/o hemoptisis. Se puede establecer el diagnóstico de API probable cuando, ante una clínica compatible, es posible demostrar la

presencia de *Aspergillus* en cultivo de esputo, bronco aspirado o lavado bronco alveolar (BAL) o un examen citológico del BAL muestra las hifas características. Para el diagnóstico definitivo de API se exige la presencia de hifas en muestras histopatológicas. A pesar de un tratamiento oportuno, esta entidad sigue manteniendo una elevada mortalidad.

Otra manifestación de la aspergilosis es la traqueobronquitis necrotizante. Se relaciona con tratamientos antibióticos prolongados, de amplio espectro. Microscópicamente se puede observar ulceración del epitelio respiratorio y reacción inflamatoria en la submucosa. Las hifas se identifican únicamente en la porción superficial de la pared bronquial.

Teniendo en cuenta que en nuestro hospital se estaban realizando obras de construcción en algunas dependencias en el momento del ingreso, que se instauró antibioterapia de amplio espectro y que se cumplían los criterios de API probable anteriormente señalados, creo que este paciente desarrolló una Aspergilosis durante su estancia hospitalaria como complicación de su enfermedad de base bien como API o como traqueo bronquitis aguda.

Otro grupo de infecciones pulmonares son las causadas por **parásitos y otros hongos** (histoplasmosis, criptococosis, coccidioidomicosis, etc). Constituyen un grupo de enfermedades infrecuentes en nuestro medio y habitualmente afectan a pacientes inmunodeprimidos. Suelen cursar con eosinofilia en sangre periférica o en otros fluidos o tejidos.

Este paciente carecía de antecedentes de residencia o viajes a países endémicos, era inmunocompetente, no manifestaba eosinofilia periférica ni en los fluidos respiratorios, y tampoco se pudo aislar ningún microorganismo en las muestras respiratorias analizadas. Considero por ello, que este grupo de infecciones puede ser eliminado con razonable seguridad en el caso que nos ocupa.

Para concluir, hay que señalar que en la radiografía de tórax realizada 48-72 horas previas al éxitus se observa empeoramiento de la misma con consolidación del espacio aéreo fundamentalmente en el hemitórax izquierdo, por lo que considero altamente probable que el pacien-

te haya desarrollado una neumonía intrahospitalaria por gérmenes Gram negativos.

Una vez analizadas las posibles causas de nódulos pulmonares múltiples, sólo me resta intentar establecer un diagnóstico.

El proceso patológico que sufre este paciente debe de tener en cuenta el aumento de susceptibilidad que para el desarrollo de neoplasias tienen los enfermos diagnosticados de enfermedad celiaca, debe de poder explicar la clínica y radiología de este caso y debe ser capaz de justificar las posibles complicaciones infecciosas que surgieron como acontecimientos finales. En mi opinión, la entidad clínica que da mejor respuesta a todo ello es el **Linfoma pulmonar primario**, ya sea como LPP de células T o como GL. Por ello los diagnósticos que se proponen son:

- 1) **Linfoma pulmonar primario (linfoma de células T vs granulomatosis linfomatoidea).**
- 2) **Aspergilosis pulmonar invasiva probable.**
- 3) **Neumonía intrahospitalaria.**

DISCUSIÓN DEL CASO RADIOLÓGICO

Las radiografías de tórax y el TC de tórax (fig. 1) demuestran la existencia de densidades nodulares múltiples que presentan un borde mal

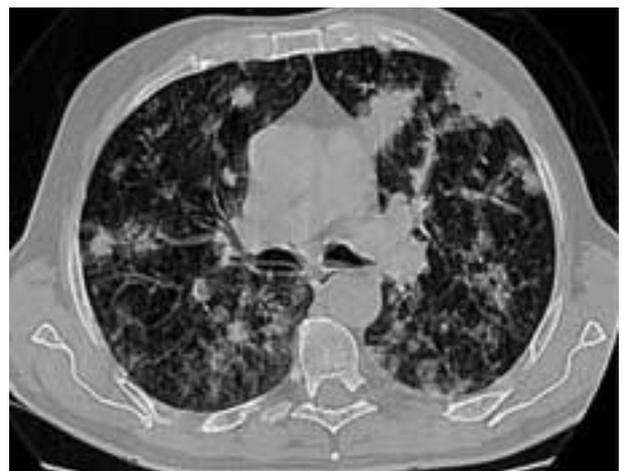


Fig. 1: TC en ventana de parénquima muestra como los nódulos presentan una pobre definición de su contorno con el parénquima adyacente que aparece discretamente aumentado de densidad. Algunos nódulos muestran cavitación central, contenido aéreo en su interior (zona superior derecha de la imagen).

definido con el parénquima pulmonar adyacente lo que implicaría un proceso que sé esta difundiendo siguiendo los planos intersticiales o rellenando los espacios alveolares, comportándose como un proceso infiltrativo. Estos hallazgos son infrecuentes en la diseminación metastásica de un tumor sólido que es la primera causa de nódulos pulmonares múltiples pero que característicamente presentan un borde bien definido que le diferencia nítidamente del pulmón adyacente, en cambio es un hallazgo habitual en el linfoma pulmonar que se presenta como lesiones nodulares.

Otra característica radiológica que ayuda en su diferenciación es la existencia de contenido aéreo en algunos de los nódulos de este caso, frente a la típica homogeneidad de las metástasis.

Radiologicamente, la evolución en el tiempo indica un proceso subagudo, con una progresión de las lesiones con aumento del número y tamaño de las mismas, con tendencia a la confluencia en las radiografías de tórax realizadas a lo largo de 2 meses. Esta evolución hace poco probable la posibilidad de que la causa de las imágenes nodu-



Fig. 2: La última radiografía de tórax del 03 de septiembre muestra una gran progresión de la enfermedad, con persistencia de los nódulos cavitados y una gran zona hiperdensa en hemitórax izquierdo que es sugestiva de coalescencia de múltiples lesiones.

lares corresponda a un proceso infeccioso, siendo los hongos y la nocardia los que más frecuentemente se comportan como lesiones nodulares, hay además que tener en cuenta que no estamos ante un paciente inmunodeprimido. (fig. 2).

COMENTARIOS AL CASO CLÍNICO

Dr. Forés (hematólogo).- Propones como primer diagnóstico un linfoma pulmonar primario a pesar de su rareza. ¿Porque descartas un linfoma secundario asociado a enteropatía?

Dr. Díez (ponente).- el paciente no tenía síntomas digestivos y la respuesta clínica a la dieta sin gluten había sido buena.

Dra. González (radióloga).- el Tc abdominal era normal.

Dr. Varela (cirujano torácico).- ¿porqué crees que tenía una neumonía nosocomial? Tampoco creo que se pueda descartar un tumor metastásico, sea de su adenocarcinoma de colon u otro.

Dr. Díez (ponente).- en las últimas radiografías de torax se vieron condensaciones, además el enfermo ya llevaba varios días ingresado y con tratamientos antibióticos. Respecto al segundo comentario ya se ha comentado que no tenía síntomas referidos a ningún tumor primario, por otra parte la rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia en el diagnóstico de metástasis es alta.

DISCUSIÓN DEL CASO PATOLÓGICO

El carcinoma de colon operado 4 años atrás era un adenocarcinoma moderadamente diferenciado en estadio patológico pT2N0. En la autopsia no se encontró recidiva.

Ambos pulmones mostraron el mismo aspecto macroscópico: masas confluentes de color blanco-grisáceo y consistencia firme ocupando la mayor parte del parénquima, áreas de consolidación y escasas zonas bien ventiladas (fig. 3).

Además se encontraron numerosas adenopatías tanto en los hilios pulmonares como paratraqueales. En las ramas bronquiales grandes el epitelio tenía un aspecto eritematoso y granular.

En los cortes microscópicos de los bronquios se demostró una bronquitis necrotizante, no

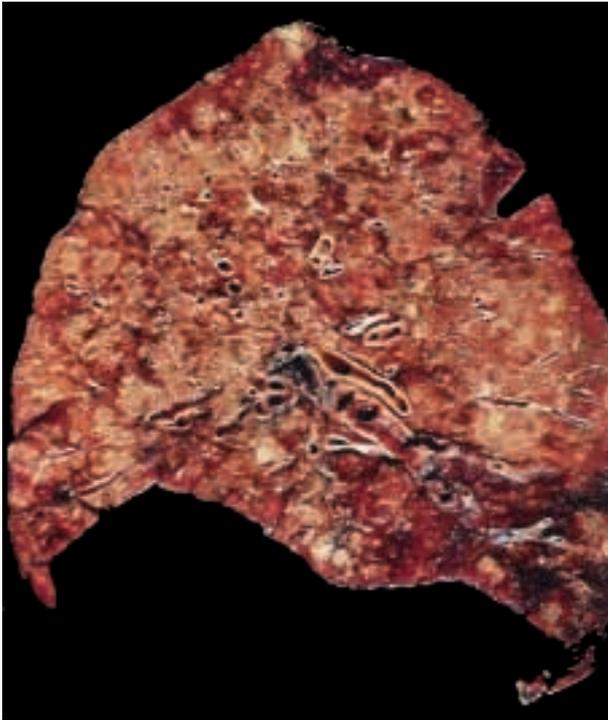


Fig. 3: Imagen macroscópica del pulmón izquierdo en la que se aprecian múltiples nódulos confluentes.

invasiva, por *Aspergillus* (fig. 4), en el contexto de un paciente politratado con antibióticos.

La mayor parte del parénquima pulmonar se encontraba infiltrada por un tumor de crecimiento difuso extensamente necrosado. Las células mostraban tamaño variable, muchas eran grandes, con los núcleos en herradura y un glóbulo eosinofílico intenso paranuclear (fig. 5).

Tras el estudio inmunohistoquímico (tabla 2) concluimos que se trataba de un Linfoma T/NK con morfología anaplásica.

Los linfomas con diferenciación de células T y NK se clasifican en el mismo grupo porque comparten propiedades inmunofenotípicas y funcionales. Son tumores con morfología heterogénea. Por ello para su clasificación es imprescindible basarse no solo en criterios morfológicos, sino también en criterios inmunofenotípicos, moleculares y clínicos (edad, distribución y patología asociada). Desde el punto de vista inmunohistoquímico expresan uno o más de los siguientes marcadores: CD3, CD45RO, CD56, y son negativos para marcadores de células B como CD20 y CD79a. Muestran reordenamiento para el recep-

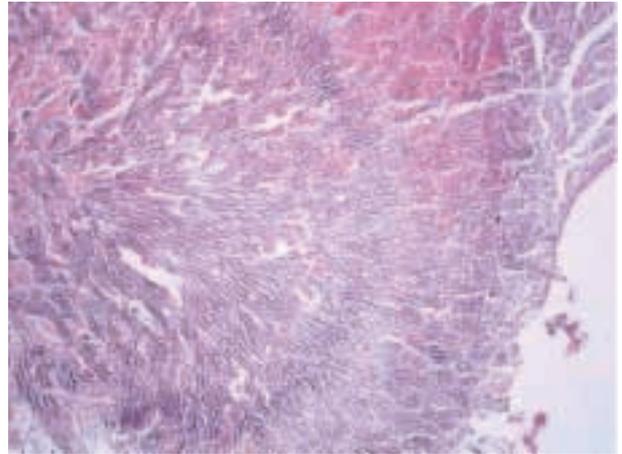


Fig. 4: Hifas septadas con ramificaciones dicotómicas a 45°, típicas de *Aspergillus*.

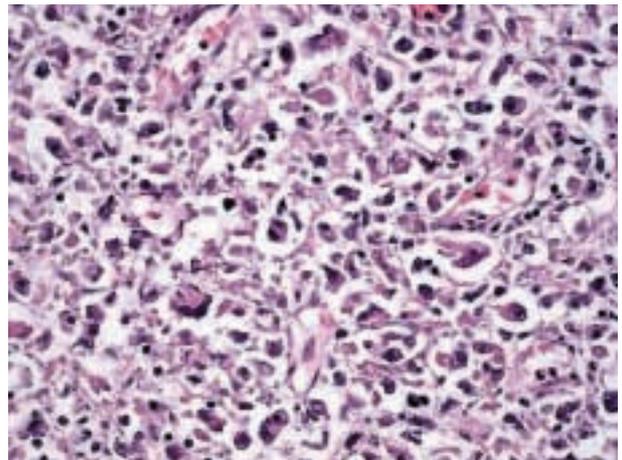


Fig. 5: Aspecto microscópico del tumor, con células pleomórficas, muchas grandes, con núcleos en herradura y glóbulo eosinofílico intenso paranuclear.

Tabla 2: Panel de inmunohistoquímica y resultados

MARCADORES	RESULTADO
AE1/AE3	Negativo
EMA	Positivo
LCA	Positivo
CD3	Positivo
CD45RO	Positivo
CD20	Negativo
CD79a	Negativo
CD43	Negativo
CD56	Negativo
CD57	Negativo
EBV (LMP1)	Negativo
ALK	Negativo
CD30	Positivo

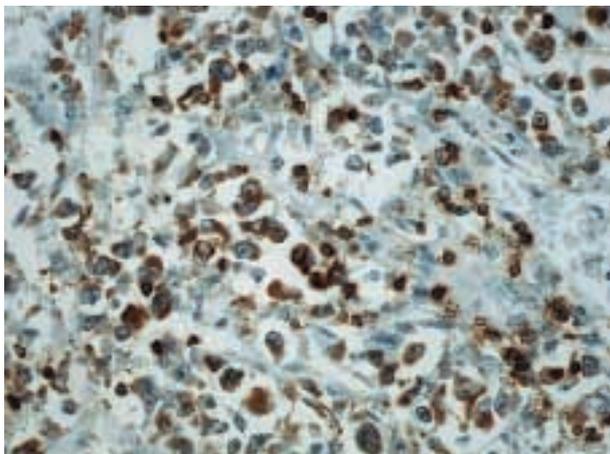


Fig. 6: CD 3 en las células tumorales.

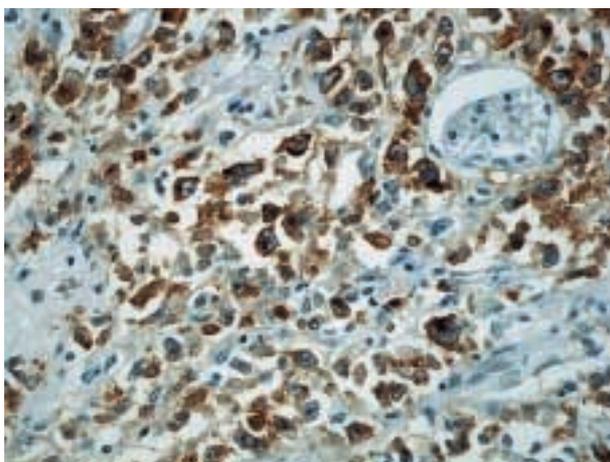


Fig. 7: CD 30 positiva con marcaje característico en membrana y aparato de Golgi.

tor de células T y algunos tienen traslocaciones características (12).

Las células tumorales expresaron el antígeno linfocitario común y marcadores de células T como CD45RO y CD3 (fig. 6).

Fueron negativas para marcadores de células B (CD20 y CD79a), así como para CD56 y CD 57 (células NK). Expresaron CD30 (fig. 7) con patrón característico en la membrana citoplásmica y en aparato de Golgi (glóbulo paraneuclear).

CD30 es un marcador de activación celular, es positivo en todos los linfomas anaplásicos, linfoma de Hodgkin clásico y en otros linfomas con alto índice de proliferación. El antígeno de membrana epitelial (EMA) se expresa frecuentemente en linfomas anaplásicos.



Fig. 8: Imagen macro-microscópica de un corte de la pared intestinal en la que se aprecia una gran úlcera y la infiltración completa de la pared.

Además del pulmón, se encontró linfoma en los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, en suprarrenal y en el intestino delgado. En esta última localización era multifocal, con infiltración completa de la pared y ulceración de la mucosa en las lesiones de mayor tamaño (fig. 8).

En la clasificación de la OMS hay 4 linfomas T/NK con morfología anaplásica, que expresan CD30 (13):

- Linfoma anaplásico de células grandes. Entre un 60 y un 85% son ALK positivos. La expresión de la proteína ALK significa que existe una traslocación que afecta al locus ALK en el cromosoma 2. Nuestro caso fue negativo para ALK.

- Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo. Aunque finalmente puede diseminarse su primera manifestación es en la piel.

- Linfoma extranodal, tipo nasal, con morfología anaplásica. Es EBV positivo se manifiesta en zona ORL aunque también puede afectar al tubo digestivo. Nuestro caso fue negativo para EBV.

- Linfoma asociado a enteropatía.

- El Linfoma T Asociado A Enteropatía es heterogéneo desde el punto de vista morfológico. En la variedad morfológica más frecuente las células son pleomórficas, de tamaño mediano-grande. En segundo lugar en orden de frecuen-

cia se encuentran los casos con morfología anaplásica, CD30 positivos. Finalmente, junto a otras variedades menos frecuentes, también puede ser monomorfo, con células pequeñas y medianas que expresan CD8 y CD56 (14).

Un 30% de ellos se diseminan a distancia. Los órganos mas frecuentemente afectados son hígado, bazo, pulmón, testículo y piel (14).

Nuestro paciente tenía un diagnóstico de Enfermedad Celíaca del adulto, basado en criterios clínicos, bioquímicos y radiológicos. No se había biopsiado.

El diagnóstico de Enteropatía de la Enfermedad Celíaca se basa en tres criterios: atrofia de vellosidades, hiperplasia criptal y linfocitosis intraepitelial (14).

En autopsia, dada la lisis postmortem que sufre el epitelio intestinal de superficie, es difícil apreciar la presencia de atrofia. Pero como la lámina propia si se conserva pudimos apreciar como en algunas áreas las vellosidades están aplanadas (fig. 9)

En las criptas encontramos numerosas figuras mitóticas y cambios regenerativos epiteliales. También se observaron numerosos linfocitos intra epiteliales (fig. 9).

Además, en zonas alejadas del tumor se encontraban, dispersas en la lámina propia, células pleomórficas CD30 positivas.

Por todo ello interpretamos nuestro caso como un Linfoma T asociado a Enteropatía, con morfología anaplásica.

Los pacientes con Enfermedad Celíaca tienen un riesgo mayor que la población general para desarrollar un linfoma, especialmente en el tubo digestivo. El riesgo mayor es para los pacientes con pocos síntomas que están expuestos al gluten y los casos refractarios que no responden a la dieta sin gluten (15).

Aunque actualmente no se conoce un patrón fenotípico que determine el pronóstico, hay algunas evidencias de que la población de linfocitos puede ser anormal desde el principio. En algunos casos se ha demostrado monoclonalidad en el infiltrado linfocitario y en el linfoma (16). Se han encontrado fenotipos linfocitarios aberrantes, con expresión anormal para CD8 o desaparición de la expresión de CD3 de superficie. Así mismo, en casos que luego han evolucionado a

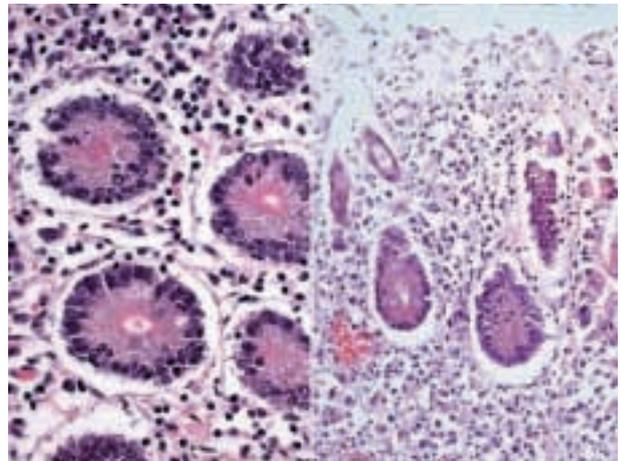


Fig. 9: Hiperplasia criptal y linfocitosis intraepitelial. Aplanamiento de vellosidades (foto de la derecha).

linfoma, se demostraron linfocitos activados CD30 positivos (17).

Por último, nuestros diagnósticos finales fueron:

1. Linfoma T asociado a enteropatía, con morfología anaplásica:
 - Diseminación a pulmón, ganglios linfáticos y suprarrenal.
 - Enteropatía con historia de Enfermedad celíaca del adulto.
2. Bronquitis necrotizante por *Aspergillus*
3. Adenocarcinoma de colon (T2N0M0) operado 4 años antes, sin recidiva en la autopsia.

COMENTARIOS FINALES

Dra. González (radióloga).- ¿se encontraron adenopatías mesentéricas en la autopsia?

Dra. Suárez Massa (ponente).- no, no se encontraron adenopatías mesentéricas, aunque es posible que si las hubiera de pequeño tamaño. El diagnóstico de linfoma asociado a enteropatía está basado en la existencia de un linfoma intestinal con el fenotipo adecuado, junto con enteropatía. Su diseminación a pulmón y otros órganos, como ya he comentado, no es habitual, aunque probablemente esto sucede más veces en las variantes anaplásicas.

Dr. Andréu (reumatólogo).- ¿porqué no se intentó una punción aspiración?

Dr. Díez (ponente).- El paciente se encontraba en una situación clínica muy comprometida.

Además existía la posibilidad de que tuviera una Aspergilosis invasiva. En esas circunstancias la única posibilidad era una biopsia a cielo abierto. Se le propuso a la familia pero esta se negó a más intervenciones.

Dr Díez (ponente).- ¿Tenía neumonía?

Dra. Suárez Massa (ponente).- El cuadro patológico dominante en el pulmón era el linfoma, pero si, había algunos focos de neumonía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Paré PD, eds. Diagnóstico de las enfermedades del tórax (cuarta ed). Ed Médica Panamericana; Madrid, 2002; 1360-95.
2. Barkley JE, Green MR. Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol*; 1996, 14: 2377-86.
3. Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-62.
4. Summer R, Zacks J, Jeong M, O'Regan A. Cough, fever and weight loss in a young male. *Eur Respir J* 2002; 19 1210-3.
5. De Torres JP, Kenney L, Celli B. Linfoma pulmonar primario de células T. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 596-8.
6. Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 711-4.
7. Langford CA, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999; 54: 629-37.
8. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
9. Pifarré R, Teixidó B, Vilá M, Durán M, García JM, Morera J. Nocardiosis pulmonar como causa de imagen radiológica en «suelta de globos». *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 511-2.
10. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergilosis. *Chest* 2002; 121: 1988-99.
11. Karam GH, Griffim FM. Invasive pulmonary aspergillosis in non immunocompromised neutropenic hosts. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 357-63.
12. Kinney MC. The role of morphologic features, phenotype, genotype, and anatomic site in defining extranodal T-cell or NK-cell neoplasm. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Suppl 1): S104-18.
13. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW eds. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2001.
14. Hamilton SR, Aaltonen LA eds. Tumors of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2000.
15. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 459-63.
16. Daum S, Weiss D, Hummel M, et al. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and sprue. *Gut* 2001; 49: 804-12.
17. Farstad IN, Johansen FE, Vlatkovic L et al. Heterogeneity of intraepithelial lymphocytes in refractory sprue: potential implications of CD30 expression. *Gut* 2002; 51: 372-78.