

Editor: Francesc Cardellach**Editores asociados:** Xavier Matias-Guiu y Tomás García-Cerecedo**Caso:** 148-2004

Varón de 23 años con taponamiento cardíaco

José Manuel Porcel^a, Jordi Tarragona^b y Marina Pardina^c^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Arnau de Vilanova.^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Santa María.^cServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. España.

Varón de 23 años, sin antecedentes de interés, que ingresó por disnea progresiva en las últimas 2 semanas. Al inicio del proceso el paciente acudió a urgencias por un dolor centroráctico opresivo, de 12 h de evolución, que se irradiaba a la espalda, epigastrio y brazo derecho. El dolor empeoraba con la respiración profunda y con el decúbito supino y se acompañaba de disnea, pero no de cortejo vegetativo ni de fiebre. En la exploración destacaban una presión arterial de 135/65 mmHg, temperatura axilar de 36,2 °C, frecuencia cardíaca de 72 lat/min y saturación de oxígeno del 98%. No se detectaron adenomegalías. Los tonos cardíacos eran regulares y se auscultaban un discreto soplo sistólico y un roce pericárdico. El resto de la exploración física era normal. Los análisis evidenciaron: leucocitos, 8,7 10⁹/l (el 72% segmentados, el 16% linfocitos, el 9% monocitos, el 2,5% eosinófilos y el 0,4% basófilos); hemoglobina, 157 g/l; plaquetas, 227 10⁹/l; glucosa, 5,5 mmol/l; creatinina, 101,6 mol/l; sodio, 141 mmol/l; potasio, 4 mmol/l; creatincinasa, 315 U/l, y troponina I, 0,01 ng/ml. En el electrocardiograma se apreciaron ritmo sinusal, un eje a 60° y ondas T negativas en las derivaciones aVR, aVL y de V2 a V6. La radiografía de tórax puso de manifiesto una cardiomegalia ligera con campos pulmonares claros. Con el diagnóstico de probable pericarditis aguda vírica, se dio de alta al paciente con aspirina a dosis de 1 g cada 6 h. Durante la semana siguiente persistió la disnea. Un ecocardiograma transtorácico demostró un derrame pericárdico anterior de 11 mm y posterior de 15 mm, sin signos de taponamiento. Se prescribió indometacina (50 mg/8 h) y se observó una respuesta transitoria.

Dos semanas después del inicio del proceso, el paciente acudió de nuevo al hospital por progresión de la disnea y ortopnea. Se constató semiología de derrame pleural derecho masivo, roce pericárdico, ingurgitación yugular, pulso para-

dójico y dolor a la palpación en el hipocondrio derecho. El resto de la exploración física fue normal. Con el diagnóstico de taponamiento cardíaco, se trasladó al paciente a la unidad de cuidados intensivos, donde se observó taquipneea (38 respiraciones/min), taquicardia rítmica (112 lat/min), presión arterial de 150/80 mmHg, temperatura de 38 °C, cianosis distal y una saturación de oxígeno del 82% (con mascarilla facial con fracción inspirada de oxígeno del 50% y flujo de 8 l/min). En la radiografía de tórax destacaban derrame pleural derecho, cardiomegalia y probable ensanchamiento mediastínico superior. En la analítica destacaban: leucocitos, 11,6 10⁹/l; hemoglobina, 140 g/l; plaquetas, 252 10⁹/l; velocidad de sedimentación globular, 27 mm/h; creatinina, 88,4 mol/l; ácido úrico, 440 mol/l; proteínas totales, 54 g/l; lactatodeshidrogenasa, 506 U/l (normal hasta 480 U/l); aspartatoaminotransferasa, 13 U/l; alaninamino-transferasa, 13 U/l; fosfatasa alcalina, 89 U/l; gammaglutamiltranspeptidasa, 19 U/l; sodio, 137,5 mmol/l; potasio, 4,4 mmol/l, y ferritina, 129 ng/ml. Una ecocardiografía y una radiografía simple de tórax evidenciaron un aumento del volumen de líquido pericárdico y pleural, respectivamente, respecto a exploraciones previas. El derrame pleural derecho ocupaba dos tercios del hemitórax. Se realizó una pericardiocentesis de 600 ml y se dejó un drenaje pericárdico, a través del cual se evacuó un total de 1.280 ml. Las características bioquímicas del líquido pericárdico fueron las siguientes: hematíes 60.000/l, leucocitos 8.600/l (13% segmentados y 87% linfocitos), glucosa 64 mg/dl, proteínas 24,7 g/l, lactatodeshidrogenasa 2.891 U/l y adenosindesaminasa (ADA) 202 U/l. Asimismo, a través de un tubo de toracostomía derecho se drenaron 6,5 l de líquido pleural, cuyo análisis reveló: 380/l de hematíes, 4.120/l de leucocitos (un 2% segmentados y un 98% linfocitos), 65 mg/dl de glucosa, 27,1 g/l de proteínas, 488 U/l de lactatodeshidrogenasa, 68,4 U/l de ADA y pH de 7,33.

Con la evacuación de las cavidades pleural y pericárdica se consiguió la estabilización clínica y hemodinámica del paciente. Durante su estancia en la unidad de vigilancia intensiva se detectó fiebre (hasta 38 °C) sin foco infeccioso y se produjo un episodio de taquicardia supraventricular que respondió bien al tratamiento con bloqueadores beta. Una tomografía computarizada (TC) torácica evidenció una tumoración en el mediastino anterior que se extendía hacia el mediastino medio. No se objetivaron adenomegalías periféricas, pero sí una lesión cutánea nodular violácea en la parilla costal derecha. Finalmente se realizaron otras exploraciones complementarias que permitieron establecer el diagnóstico.

Palabras clave: Linfoma linfoblástico. Tumor mediastínico. Taponamiento cardíaco. Derrame pleural.

Key words: Lymphoblastic lymphoma. Mediastinal tumor. Cardiac tamponade. Pleural effusion.

Conferencia celebrada el 2-6-2004 en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida.

Correspondencia: Dr. J.M. Porcel.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Arnau de Vilanova.

Alcalde Rovira Roure, 80. 25198 Lleida. España.

Correo electrónico: jporcel@yahoo.es

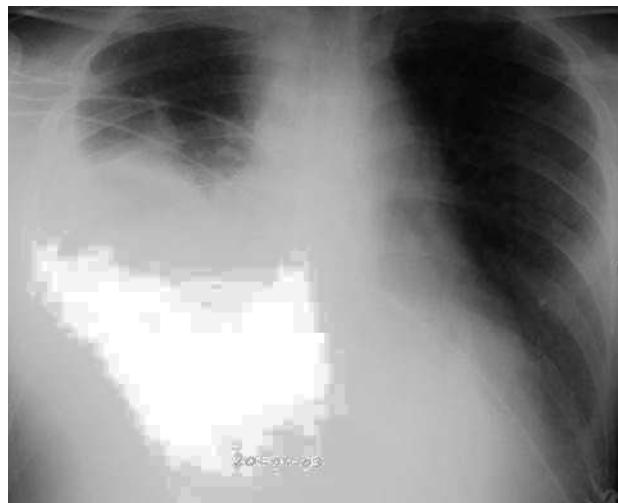


Fig. 1. Radiografía anteroposterior de tórax: derrame pleural de predominio derecho y ensanchamiento del mediastino superior.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dr. José Manuel Porcel. En resumen, se trata de un varón de 23 años con una pericarditis aguda que evolucionó rápidamente hacia un taponamiento cardíaco. Asimismo, desarrolló un derrame pleural de gran tamaño y las pruebas de imagen demostraron una masa en el mediastino anterior que se extendía al compartimiento medio. En la exploración física destaca el hallazgo de una lesión cutánea nodular torácica. Estos cuatro signos, taponamiento cardíaco, derrame pleural, masa mediastínica anterior y lesión cutánea, van a servir de guía para establecer el diagnóstico diferencial. Antes, agradecería una breve descripción de las imágenes radiológicas.

Dra. Marina Pardina. En la radiografía de tórax portátil, realizada al ingreso del paciente, se observa un derrame pleural bilateral, que ocupa dos terceras partes del hemitórax derecho y menos de una tercera parte del izquierdo. Asimismo, hay un ensanchamiento del mediastino superior y un discreto aumento del tamaño de la silueta cardíaca (fig.

1). En la TC torácica efectuada después de la evacuación del derrame derecho se aprecia una extensa tumoración mediastínica, mal delimitada, heterogénea, de predominio sólido, con áreas hipodensas quístico-necróticas en su interior, pero sin calcificaciones ni grasa. La tumoración engloba la vena cava superior y el cayado aórtico, se extiende hacia el mediastino medio y se acompaña de adenopatías hiliares derechas, subcarinales y en seno cardiofrénico derecho (fig. 2). En otros cortes se aprecia un engrosamiento nodular cutáneo en la región torácica anterior derecha, así como una cantidad moderada de derrame pleuropericárdico, con atelectasia compresiva subyacente (fig. 3). No se identifican engrosamientos nodulares pleurales ni pericárdicos.

Dr. J.M. Porcel. La presentación inicial de este paciente tenía elementos típicos de una pericarditis aguda: dolor torácico agudo, roce pericárdico y alteraciones electrocardiográficas en la repolarización. La pericarditis aguda puede tener numerosas causas. Al sumar dos series españolas con un total de 331 pacientes con pericarditis aguda, sólo se consiguió identificar una causa específica en 54 casos (16%)^{1,2}. Entre estos últimos había 22 infecciones, 20 neoplasias y 7 collagenosis. Por consiguiente, en nuestro medio, el 84% de las enfermedades pericárdicas agudas se consideran idiopáticas o, más bien, secundarias a una infección vírica o a la respuesta inmunológica que ésta genera. El porcentaje de casos sin una causa específica resultó sensiblemente inferior en una serie reciente de 204 pacientes con derrame pericárdico sometidos a una estrategia diagnóstica que incluyó, entre otras pruebas, serologías para *Coxiella* y *Mycoplasma*, tirotropina, anticuerpos antinucleares y cultivos víricos de faringe³. Se obtuvo un diagnóstico etiológico en 107 casos (52%). Lo más destacable es que en 44 de los 141 pacientes (32%) clasificados inicialmente como pericarditis idiopática se alcanzó un diagnóstico final preciso. En el caso que se discute, la impresión diagnóstica inicial de pericarditis aguda, probablemente idiopática, parecía lógica. Sin embargo, la persistencia de los síntomas clínicos con evolución a taponamiento cardíaco obligó a un estudio etiológico más completo.

En los derrames pericárdicos moderados a graves, la consideración de algunos datos clínicos simples como la existen-

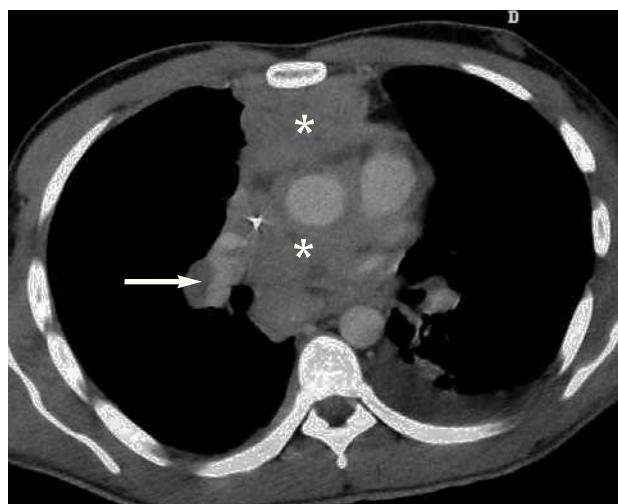


Fig. 2. Tomografía computarizada torácica donde se observa una tumoración mediastínica anterior y media (asteriscos), junto con adenopatías hiliares derechas (flecha).

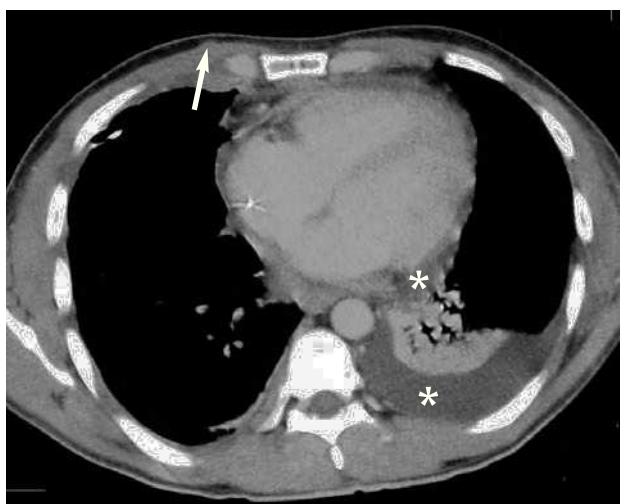


Fig. 3. Tomografía computarizada torácica. Derrame pericárdico y pleural izquierdo (asteriscos) con atelectasia por compresión, junto con lesión nodular subcutánea derecha (flecha).

cia de una enfermedad basal conocida, la presencia o ausencia de signos inflamatorios (dolor torácico, roce pericárdico, fiebre) o el desarrollo de taponamiento cardíaco resulta útil para establecer la causa del derrame⁴. Así, cuando el paciente tiene una enfermedad subyacente, el derrame pericárdico probablemente se relaciona con ella. Por otro lado, los signos inflamatorios se han relacionado con la pericarditis aguda idiopática, el derrame intenso sin signos inflamatorios ni de taponamiento se asocia con derrames idiopáticos crónicos, mientras que el taponamiento cardíaco en ausencia de signos inflamatorios apunta hacia una etiología maligna. En el caso que se discute parece indudable que la tumoreación mediastínica (enfermedad subyacente) tendrá alguna relación causal con la aparición del derrame pericárdico. Por otro lado, el paciente tuvo un taponamiento cardíaco con signos inflamatorios. Esta última circunstancia no excluye la neoplasia, ya que en una serie de 322 pacientes con derrame pericárdico moderado o intenso 7 de 43 sujetos (16%) con una causa maligna establecida presentaron signos inflamatorios⁴.

El taponamiento cardíaco en el contexto de una pericarditis aguda se observa en el 14% de las formas idiopáticas, pero en alrededor del 60% de las pericarditis neoplásicas, tuberculosas o purulentas^{4,5}. En un estudio retrospectivo de 96 pacientes con taponamiento cardíaco que requirieron pericardiocentesis terapéutica, la etiología fue neoplásica en 50 (52%)⁶. Le siguieron en frecuencia los derrames pericárdicos idiopáticos (15%) y los urémicos (12%). Si sumamos los pacientes de este estudio con los de otra serie⁷, comprobamos que, de 113 sujetos con derrame pericárdico maligno, el 62% tenía un derrame pleural asociado y en las tres cuartas partes de los casos el líquido pericárdico era de aspecto hemático. En el caso que nos ocupa, el análisis del líquido pericárdico evidenció un exudado hemático con unas concentraciones elevadas de ADA. Excluidas las causas iatrogénas (cateterismo, marcapasos, cardiotomía), la neoplasia constituyó la etiología más común (38%) de 66 derrames pericárdicos hemáticos asociados a taponamiento cardíaco⁸. En otra serie de 110 derrames pericárdicos en los que se realizó pericardiocentesis, entre los que había 64 pericarditis tuberculosas y 12 neoplásicas, una actividad de ADA en el líquido pericárdico superior a 30 U/l tuvo una sensibilidad del 94% para identificar la naturaleza tuberculosa del derrame. Sin embargo, se detectaron 15 falsas elevaciones de ADA (especificidad del 68%), que incluyan a 5 pacientes con neoplasias (3 con cáncer de pulmón, uno con leucemia linfoblástica aguda y otro con mesotelioma)⁹. Un razonamiento parecido se podría hacer con respecto a la existencia de un gran derrame pleural, cuyas características bioquímicas eran las de un exudado linfocitario con ADA elevada. La causa más frecuente de derrame pleural grande o masivo es la neoplasia. De este modo, la mayoría de los 163 derrames que ocupaban dos tercios o más del hemitórax fueron secundarios a neoplasias (55%), siguiendo en frecuencia los derrames paraneumónicos y empíricos (22%) y la tuberculosis (12%)¹⁰. Alrededor del 70% de los exudados pleurales con un predominio de linfocitos (más del 50%) en el recuento diferencial se deben a neoplasias o tuberculosis¹¹. En nuestra experiencia, 8 de 293 pacientes (2,7%) con derrames pleurales linfocitarios no tuberculosos tuvieron unas concentraciones de ADA pleural superiores a 40 U/l, el punto de corte considerado de utilidad en la identificación de las pleuritis tuberculosas¹². De estos 8 pacientes, 4 padecían una neoplasia hematológica (3 linfomas no hodgkinianos y un caso de leucemia linfoblástica aguda) y dos, una neoplasia sólida (cáncer de pulmón y cáncer colorrectal).

Llegado este punto, podríamos argumentar que un paciente que sufre un taponamiento cardíaco con líquido pericárdico de aspecto hemático, asociado a un derrame pleural grande con características bioquímicas de exudado linfocitario, tiene una gran probabilidad de padecer una neoplasia maligna. El origen primitivo del tumor debe buscarse en el mediastino. Aunque la elevación de ADA en las serosas pleural y pericárdica puede observarse ocasionalmente en los derrames malignos, comúnmente orienta hacia una tuberculosis. Por otro lado, la presentación de la tuberculosis como una masa mediastínica es un hecho infrecuente pero conocido¹³. En efecto, los ganglios mediastínicos se pueden ver afectados en la tuberculosis sin que exista lesión pulmonar concurrente. Excepcionalmente, los ganglios confluyen dando lugar a formas seudotumorales que pueden simular un tumor mediastínico. La infección se puede extender potencialmente desde los ganglios hacia el pericardio o la pleura. No obstante, esta forma de tuberculosis es muy rara, sobre todo en enfermos inmunocompetentes, como lo es hoy día el taponamiento cardíaco de origen tuberculoso (el 2% de todos los taponamientos cardíacos en la serie antes referida)⁶. Finalmente, las serositis tuberculosas se asocian característicamente con líquidos ricos en proteínas. Tres cuartas partes de los sujetos con pleuritis tuberculosa presentan concentraciones de proteínas en el líquido pleural superiores a 50 g/l¹¹, en contraposición con las cifras bajas presentes en el caso que se discute.

El diagnóstico diferencial de los procesos malignos del mediastino anterior debe incluir tumores tímicos, tumores de células germinales y linfomas. Por su extremada rareza no comentaré los tumores primarios de estirpe mesenquimal (sarcomas) que ocasionalmente pueden localizarse en este compartimiento mediastínico. En una revisión del registro de tumores de Nuevo México desde 1973 a 1995, se identificaron 219 tumores mediastínicos primarios malignos¹⁴. Los linfomas fueron los tumores más frecuentes (55%), seguidos de los tumores de células germinales (16%) y de los timomas malignos (14%). Entre los 121 pacientes con neoplasias linfoproliferativas, 42 (35%) tenían un linfoma de Hodgkin y 79 (65%), un linfoma no hodgkiniano. Treinta y dos de los 42 (76%) linfomas de Hodgkin eran de la variedad esclerosis nodular. Los tumores de células germinales se repartieron a partes iguales entre seminomas y tumores no seminomatosos y el 94% de los pacientes que los padecieron eran varones. De la segunda a la cuarta décadas de la vida predominaron los linfomas y los tumores de células germinales, mientras que los timomas se desarrollaron a partir de la quinta década (edad mediana de 60 años).

Empezaré la discusión de estos tumores mediastínicos malignos por orden de menor a mayor frecuencia. Se considera que el timoma es la neoplasia más común del mediastino anterior, si bien sólo el 35% de estos tumores son malignos o, lo que es lo mismo, invaden estructuras torácicas vecinas, como el pulmón o la pleura. La mayoría de los pacientes con timoma son adultos mayores de 40 años, una edad que dobla la que tenía este paciente. Una tercera parte de los sujetos con timoma desarrollan una miastenia grave y un porcentaje menor, otros síndromes paratímicos como la aplasia pura de células rojas o la hipogammaglobulinemia adquirida¹⁵. Cuando hay afección pleural, por lo general es unilateral y, aunque sea extensa, los derrames pleurales son poco frecuentes¹⁶. Aún menos común es la afección del pericardio con expresividad clínica^{17,18} y son muy raras (menos de un 3%) las metástasis extratorácicas¹⁹ (p. ej. cutáneas). Por el contrario, los carcinomas tímicos son tumores que se diferencian de los timomas porque las células epiteliales parecen citológicamente malignas y por su gran predisposi-

ción para la invasión local temprana y la diseminación metastásica. El carcinoma tímico se extiende fácilmente a ganglios regionales, se asocia con frecuencia a derrames pleuropericárdicos (aunque los implantes pleurales no son comunes) y se disemina a lugares distantes¹⁶. Sin embargo, son tumores muy raros que afectan, como en el caso del timoma, a sujetos de edad media. Igual de infrecuentes (menos de un 5% de todas las masas mediastínicas anteriores) son los carcinomas neuroendocrinos primarios del timo (antes llamados carcinoides tímicos), que típicamente se presentan en varones de 40 a 60 años, se asocian en la mitad de los casos a endocrinopatías (p. ej. síndrome de Cushing, neoplasia endocrina múltiple) y tienen tendencia a producir metástasis ganglionares regionales y metástasis a distancia, particularmente óseas de carácter osteoblastico²⁰.

El segundo gran grupo de tumores malignos del mediastino anterior que comentaré son los tumores de células germinales. El seminoma es el más común. Se trata de un tumor primario del mediastino (no metastásico a partir del testículo), que se desarrolla casi exclusivamente en varones durante la tercera o cuarta décadas de la vida. Es un tumor de crecimiento lento que produce pocos síntomas, lo que explica el gran tamaño que alcanzan en el momento del diagnóstico²¹. Es infrecuente que invada estructuras adyacentes, pero puede metastatizar tempranamente a ganglios regionales y tardíamente al hueso. En ocasiones estos pacientes tienen concentraciones séricas elevadas de gonadotrofina coriónica humana tipo beta. Los tumores germinales del mediastino no seminomatosos son raros (1-3,5% de todos los tumores mediastínicos) y afectan mayoritariamente a varones de entre 15 y 35 años²⁰. Entre ellos se incluyen el carcinoma embrionario, el coriocarcinoma, los tumores del saco vitelino y el teratocarcinoma. Estos tumores son más frecuentes en pacientes con síndrome de Klinefelter y se asocian con un riesgo de desarrollo posterior de neoplasias hematológicas que no está relacionado con el tratamiento. Las metástasis pulmonares, los derrames pleuropericárdicos y la diseminación linfática y hematogena a distancia son frecuentes en el momento del diagnóstico. En la TC estos tumores contienen por lo general grandes áreas de baja atenuación. En el coriocarcinoma, la concentración sérica de gonadotrofina coriónica humana beta está marcadamente elevada, mientras que en el tumor de saco vitelino son características las concentraciones elevadas de alfafetoproteína en el suero.

Por último, comentaré los procesos linfoproliferativos que pueden afectar al mediastino. De hecho, los linfomas representan la tercera causa de derrame pleural y pericárdico maligno, después del cáncer de pulmón y de mama, y son responsables de aproximadamente el 10% de los casos²². Si sumamos 3 series españolas que comprenden 797 derrames pleurales malignos, se describen 66 linfomas (8%), pero sólo 3 timomas malignos y ningún tumor germinal²³⁻²⁵. Del mismo modo, se comprueba que 24 de 138 (17%) derrames pericárdicos malignos resultantes de sumar 3 series se debieron a linfomas, pero no se describen timomas ni tumores germinales⁶⁻⁸. Un trastorno linfoproliferativo benigno raro que puede manifestarse como una masa mediastínica solitaria es la enfermedad de Castleman en su variante localizada. Puede descartarse porque los pacientes, en su mayoría jóvenes, con frecuencia están asintomáticos²⁶, el derrame pleural por compresión local es excepcional²⁷ y sólo se ha descrito un caso asociado a taponamiento cardíaco (MEDLINE, 1966-2003; palabras clave: «cardiac tamponade», «Castleman disease»)²⁸.

Aunque con mayor frecuencia los linfomas afectan al mediastino como parte de una enfermedad diseminada, tam-

bien se pueden manifestar como una tumoración mediastínica primaria. Los tipos de linfomas mediastínicos primarios más comunes son el linfoma de Hodgkin, el linfoma mediastínico de célula B y el linfoma linfoblástico. Muchos de estos tumores mediastínicos primarios parecen originarse en el timo²⁹. Se suelen presentar como masas voluminosas, localizadas en el mediastino anterior o medio, que a menudo infiltran o comprimen estructuras torácicas adyacentes, como pleura, pericardio, corazón, tráquea, esófago, nervios recurrentes o grandes vasos como la vena cava superior. Como consecuencia de ello, los síntomas que experimenta el paciente pueden ser diversos e incluyen: a) disnea por compresión traqueal, derrames en los espacios pleural o pericárdico, o síndrome de vena cava superior (este último se observa mayormente en los linfomas de Hodgkin y linfomas mediastínicos de células B); b) dolor torácico secundario a derrames pleurales, pericárdicos o invasión de la pared torácica; c) disfagia por compresión esofágica; d) ronquera por compresión de los nervios recurrentes laríngeos, y e) síntomas clásicos B propios del linfoma como fiebre, sudación o pérdida de peso.

El linfoma de Hodgkin, en especial el subtipo histológico esclerosis nodular, afecta con frecuencia al mediastino y se observa más a menudo en mujeres jóvenes. Los sujetos con afección mediastínica suelen tener adenopatías supraclaviculares o cervicales bajas. En menos de un 5-10% de los pacientes hay afección extranodal en el momento del diagnóstico. Los derrames pleurales se han descrito hasta en un 30% de sujetos con linfoma de Hodgkin torácico y generalmente se relacionan con una obstrucción al retorno linfático, aunque ocasionalmente pueden deberse a afección pleural directa por el tumor²⁷.

El linfoma mediastínico de células B predomina en mujeres jóvenes, con una edad media en el momento del diagnóstico de 30 a 40 años. Son tumores que alcanzan un gran tamaño y que en la mitad de los casos contienen áreas de necrosis demostrables en la TC³⁰. Con frecuencia se afectan estructuras torácicas adyacentes, como pulmón, pleura, pericardio o vena cava superior, pero la extensión extratorácica es menos común³¹. Los derrames pleurales o pericárdicos se pueden deber a invasión linfomatosa (probablemente el mecanismo más frecuente)²⁷ o a la obstrucción del retorno linfático. En un análisis de la forma de presentación clínica de 23 pacientes con linfoma mediastínico de células B³², se observaron derrames pleurales o pericárdicos en 13 (57%), afección pulmonar o de la vena cava superior en 7 (30%) y extensión extratorácica en 9 (39%). De estos últimos, el órgano que más frecuentemente se vio afectado fue el riñón (6 casos, el 26%). Sólo se detectaron 2 pacientes (9%) con afección del sistema nervioso central y uno (4%) con invasión de la médula ósea, pero en ningún caso hubo extensión cutánea del linfoma. La afección cutánea es tan excepcional que tampoco se describe en otra serie de 141 pacientes³³ y sólo se produjo en una ocasión en una tercera serie de 43 pacientes con este tipo de linfoma³⁴.

El linfoma linfoblástico se puede considerar la versión linfomatosa de la leucemia linfoblástica aguda. De hecho, la distinción entre ambos se establece arbitrariamente en función de la afección ganglionar, el grado de infiltración de la médula ósea (punto de corte, el 25%) y la presencia de blastos en sangre periférica³⁵. El 80% de los linfomas linfoblásticos del adulto tienen el fenotipo de célula T. La edad mediana en las series publicadas va de 22 a 37 años y el 70% de los sujetos son varones³⁶. El tumor es muy agresivo y puede tener un crecimiento rápido en un corto período, por lo que los síntomas pueden aparecer o progresar rápidamente en cuestión de horas o días. Conviene recordar que el paciente del caso

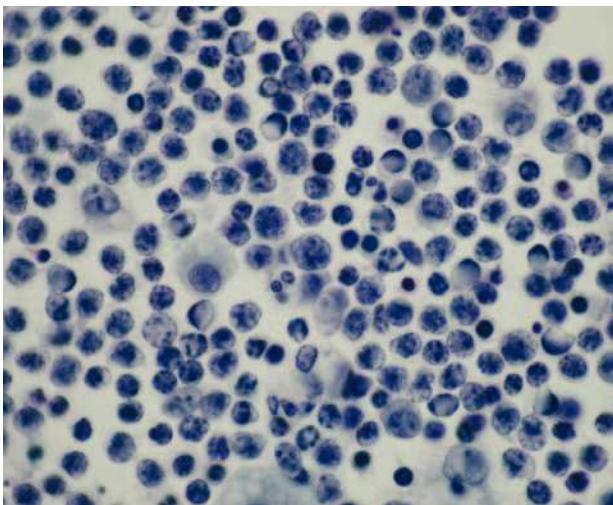


Fig. 4. Células linfoides atípicas de mediano tamaño en el líquido pleural (tinción de Papanicolaou, 1.000).

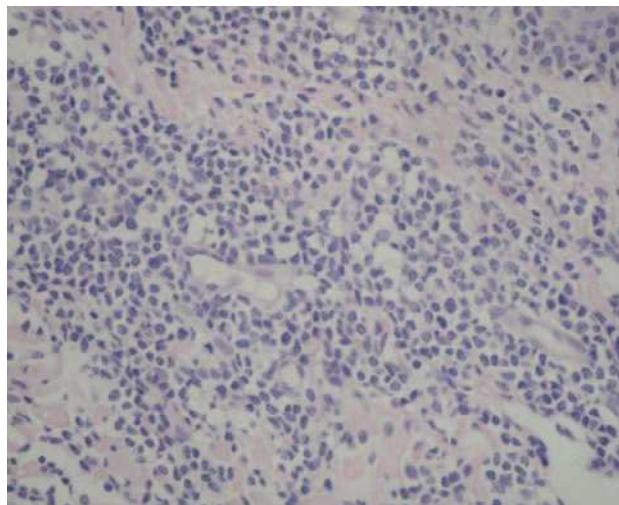


Fig. 5. Infiltración linfóide difusa por células de tamaño intermedio en la biopsia cutánea (tinción de hematoxilina-eosina, 250).

que aquí se comenta tuvo una evolución muy rápida hacia taponamiento cardíaco y desarrolló un gran derrame pleural en pocos días. En el linfoma linfoblástico, el derrame pleural (40%) y la afección pericárdica son frecuentes, al igual que la ganglionar (70%) o de otros órganos. En un estudio reciente de 92 linfomas linfoblásticos, se observó un predominio del sexo masculino (66%), afección extranodal en el 81% (50% en 2 o más sitios), derrame pleural en el 49%, afección de médula ósea y sistema nervioso central en el 20% y afección cutánea en el 12% de los pacientes³⁷. El derrame pericárdico con taponamiento secundario, así como otros síntomas de compresión de estructuras mediastínicas contiguas, es frecuente. A diferencia del linfoma linfoblástico de célula T, que característicamente involucra al mediastino y a los ganglios linfáticos, la variedad B de linfoma linfoblástico generalmente afecta a territorios extranodales, más comúnmente la piel, pero rara vez se presenta como una masa mediastínica³⁸.

En resumen, dado que el linfoma representa el tumor maligno más frecuente del mediastino y que, entre los diversos tumores mediastínicos, es también el que con mayor frecuencia provoca derrames pleurales y pericárdicos, se debe considerar como diagnóstico más plausible en el caso aquí planteado el de un linfoma mediastínico primario. Además, la lesión cutánea nodular del paciente podría ser compatible con una lesión específica de linfoma. Las lesiones cutáneas específicas del linfoma de Hodgkin son raras en cualquier estadio de la enfermedad. Cuando se desarrollan infiltrados linfomatosos cutáneos en este tipo de linfoma, suelen verse en fases tardías de la enfermedad y se cree que son el resultado de un flujo retrógrado de células malignas por la obstrucción de ganglios linfáticos infiltrados. Como cabe esperar del predominio de linfomas cutáneos primarios de estirpe T, los pacientes con linfomas sistémicos derivados de este tipo de linfocito tienen más probabilidad de desarrollar lesiones cutáneas, presumiblemente por el tropismo cutáneo de algunas de estas células. Por consiguiente, el descubrimiento de una lesión cutánea en fases tempranas orienta hacia un linfoma linfoblástico de estirpe T, más que a una neoplasia de células B como el linfoma mediastínico de célula B. Esta afirmación se ve apoyada por las series ya mencionadas, que demuestran la potencial extensión cutánea de la enfermedad en el linfoma linfoblástico, y la excepcionalidad de este hecho en el linfoma mediastínico.

Entre las pruebas diagnósticas que se deberían solicitar en este paciente, considero fundamental el estudio citológico de los líquidos pleural y pericárdico, dado que podrían certificar la naturaleza neoplásica de los derrames. También realizaría una biopsia cutánea de la lesión encontrada en el tórax. Es posible que con los datos de la biopsia cutánea y la citología de las serosas se pudiera establecer el diagnóstico. En caso contrario, se debería efectuar una biopsia de la masa mediastínica con estudio histológico, tinciones para la enzima deoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT), cariotipo e inmunofenotipo. El tejido obtenido por punción con aguja fina o mediante core biopsia se debe interpretar con precaución. Asimismo se debería estadificar el tumor mediante una TC abdominal y, caso de confirmarse la existencia de un linfoma, estudiar la médula ósea. Si se trata de un linfoma linfoblástico, también sería obligado un estudio citológico del líquido cefalorraquídeo mediante una punción lumbar.

DIAGNÓSTICO DEL DR. J.M. PORCEL

Linfoma linfoblástico con afección pleuropericárdica y cutánea.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Derrame pericárdico y pleural asociado a masa mediastínica. Posible síndrome linfoproliferativo.

DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Dr. Jordi Tarragona. Se dispuso de varias muestras para el análisis patológico: líquidos pleural y pericárdico, biopsia de la masa mediastínica y biopsia cutánea. La citología de los líquidos demostró la presencia de células linfoides de mediano tamaño, con elevada relación núcleo-citoplasma. Las células mostraban núcleos atípicos, con cromatina condensada y ocasionales nucléolos (fig. 4). Algunas de ellas tenían también una irregularidad en el contorno nuclear³⁹. Las biopsias mediastínica y cutánea (fig. 5) evidenciaron una infiltración densa y difusa por células linfoides de tamaño intermedio, con cromatina dispersa, algún nucléolo y abundantes mitosis. El citoplasma era escaso y existía una variación escasa en el tamaño de las células. El estudio inmunofenotípico del líquido pleural mediante citometría de flujo demostró positividad de membrana para CD2, CD7, y negatividad para CD3,

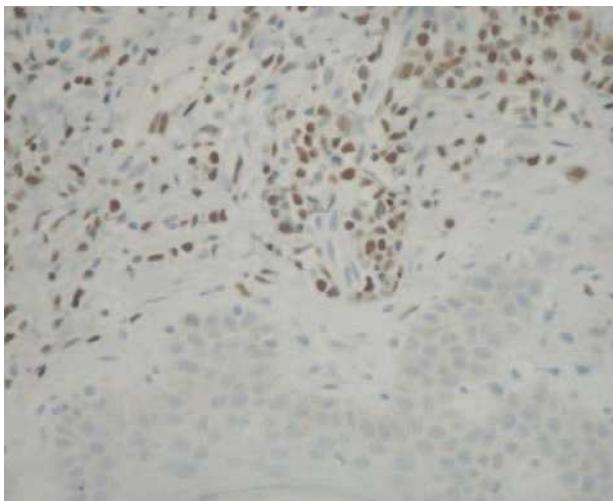


Fig. 6. Células linfoides inmunorreactivas para deoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) en la biopsia cutánea (tinción anti-TdT DAB, 400).

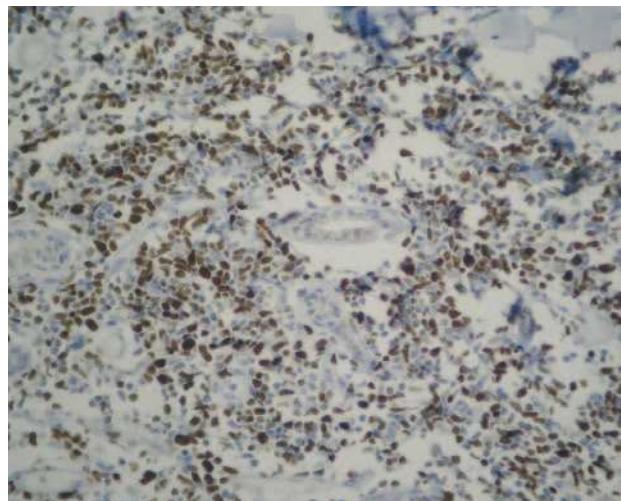


Fig. 7. Biopsia cutánea con intensa positividad nuclear para MIB-1 (Ki-67), que refleja el elevado índice de proliferación de las células linfoides (tinción anti-Ki67 DAB, 250).

CD4, CD8, CD9, CD5, CD34, CD20, CD22, CD56, CD117 y CD79a. En el estudio inmunohistoquímico de las 2 biopsias se apreció positividad citoplasmática para CD3, CD45RO, CD10, CD99 y TdT (fig. 6). Las tinciones para CD20, CD34 y citoqueratinas fueron negativas⁴⁰. Las células mostraron un índice de proliferación muy elevado y se teñían intensamente para Ki-67 (MIB-1) (fig. 7). También se realizó un estudio molecular del infiltrado cutáneo, mediante reacción en cadena de la polimerasa y análisis de fragmentos por electroforesis capilar, y se demostró el reordenamiento de la cadena delta del receptor de la célula T. El diagnóstico patológico fue de linfoma linfoblástico de precursores T, con afectación mediastínica, cutánea y de las cavidades pleural y pericárdica. Este tipo de neoplasia hematológica es muy agresiva y se caracteriza por una proliferación de precursores T (80-85% de los casos). El linfoma linfoblástico y la leucemia aguda linfoblástica son formas de presentación distintas de una misma entidad clínicopatológica, que se diferencian de manera arbitraria por el número de linfoblastos (más del 25%) en la médula ósea. Suele aparecer en adolescentes y adultos jóvenes y es más frecuente en varones. Muchos pacientes se presentan con problemas respiratorios, debidos a la presencia de una masa mediastínica (50%) que puede acompañarse de obstrucción de la vena cava superior, linfadenopatías supraclaviculares o, como en el presente caso, derrames pleuropericárdicos. El linfoma linfoblástico puede afectar a la médula y al sistema nervioso central. Se requiere un diagnóstico temprano, ya que el tumor puede crecer con gran rapidez. En este sentido, puede ser de gran utilidad, como en el presente caso, combinar la interpretación de los rasgos morfológicos con las características inmunofenotípicas. Conviene destacar la importancia de la detección inmunohistoquímica de la enzima TdT para diagnosticar este tipo de neoplasia. La TdT es una enzima nuclear que cataliza la incorporación de residuos deoxinucleotidil en las regiones 3'OH de las cadenas simples de ADN. Ejerce su función de polimerasa del ADN en fases incipientes de la maduración de los linfocitos T y B, y es un marcador de linfocitos inmaduros.

Dr. Xavier Matias-Guiu. ¿Cuál fue la evolución del paciente?

Dr. Tomás García-Cerecedo. Con el diagnóstico de linfoma linfoblástico T, el paciente ingresó en el servicio de hemato-

logía para completar el estudio de extensión e iniciar el tratamiento. La situación hemodinámica era estable, sin síntomas de insuficiencia cardíaca. No se palpaban adenopatías periféricas ni organomegalias. El estudio de la médula ósea mediante aspirado medular y biopsia no mostró afectación tumoral. La citogenética de la médula ósea resultó normal (46 XY en 20 metafases estudiadas). La TC abdominal y el estudio del líquido cefalorraquídeo tampoco mostraron alteraciones. Clasificamos el linfoma en un estadio IV-B y se inició quimioterapia secuencial que incluyó citarabina, ciclofosfamida, vincristina, L-asparaginasa y metilprednisolona durante 9 semanas. También se administraron 5 tratamientos semanales por vía intratecal con hidrocortisona, metotrexato y citarabina. Después de la primera semana de tratamiento, el paciente experimentó una mejoría clínica importante, con resolución rápida de los derrames pleural y pericárdico y de la lesión cutánea torácica. Una vez finalizado el tratamiento y constatada la remisión completa de la enfermedad, se irradió la región mediastínica afectada inicialmente. Esto se siguió de una consolidación mediante quimioterapia a dosis altas y rescate con precursores hematopoyéticos de sangre periférica (trasplante autólogo de precursores de sangre periférica), según esquema BEAC (carmustina, etopósido, citarabina y ciclofosfamida). Dos meses después del tratamiento de consolidación, el paciente presentó una recaída de la enfermedad, que consistió en la aparición de una nueva lesión cutánea en la región axilar izquierda, de 4 cm, junto con adenopatías laterocervicales derechas y axilar izquierda de unos 3 cm. Debido a que el paciente tenía un hermano con compatibilidad HLA se realizó un trasplante alógénico en otro centro hospitalario.

Dr. Carlos Villanueva. ¿Se realizó una determinación serológica del virus linfotrópico de células T humanas tipo 1?

Dr. T. García Cerecedo. Con el diagnóstico de linfoma linfoblástico T no se consideró oportuna dicha determinación del HTLV-1. Este retrovirus es el agente etiológico de la leucemia/linfoma T del adulto, que deriva de la expansión monoclonal de células T CD4+ que contienen el provirus. Afecata a pacientes con una edad mediana superior a los 50 años. El cuadro clínico de la variante aguda se caracteriza por lesiones cutáneas rápidamente progresivas, infiltrados

pulmonares, diarrea, hipercalcemia y linfocitosis con células mononucleares pleomórficas. Además, este tipo de linfoma tiene una distribución geográfica característica y se considera endémico en algunas regiones como Japón, el Caribe y África Central.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Linfoma linfoblástico de precursores T, con afectación mediastínica, cutánea y de cavidades pleural y pericárdica.

Agradecimientos

A los Dres. Gallel, Falip y Gallart por su participación en el estudio de este paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Permanyer-Miralda G, Sagristà-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol* 1985;56:623-30.
2. Zayas R, Anguita M, Torres F, Giménez D, Bergillos F, Ruiz M, et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. *Am J Cardiol* 1995;75:378-82.
3. Levy PY, Corey R, Berger P, Habib G, Bonnet JL, Levy S, et al. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine* 2003;82:385-91.
4. Sagristà-Sauleda J, Mercé J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med* 2000;109:95-101.
5. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease: approach to the aetiologic diagnosis. *Heart* 2004;90:252-4.
6. Oliver-Navarrete C, Marín-Ortuño F, Pineda-Rocamora J, Luján-Martínez J, García-Fernández A, Climent-Payá VE, et al. ¿Deberemos pensar en una etiología específica en pacientes con taponamiento cardíaco? *Rev Esp Cardiol* 2002;55:493-8.
7. Cullinane CA, Paz IB, Smith D, Carter N, Grannis FW. Prognostic factors in the surgical management of pericardial effusion in the patient with concurrent malignancy. *Chest* 2004;125:1328-34.
8. Atar S, Chiu J, Forrester JS, Siegel RJ. Bloody pericardial effusion in patients with cardiac tamponade: is the cause cancerous, tuberculous, or iatrogenic in the 1990s? *Chest* 1999;116:1564-9.
9. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, Taljaard JJ, Doubell AF. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002;122:900-5.
10. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 2003;124:978-83.
11. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Jover A. Puntos de corte de los parámetros bioquímicos del líquido pleural: su utilidad en el diagnóstico diferencial de 1.040 pacientes con derrame pleural. *An Med Interna (Madrid)* 2004;21:113-7.
12. Porcel JM, Vives M. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2002;121:1379-80.
13. Maeder M, Ammann P, Rickli H, Schoch OD. Fever and night sweats in a 22-year-old man with a mediastinal mass involving the heart. *Chest* 2003;124:2006-9.
14. Temes R, Chávez T, Mapel D, Ketai L, Crowell R, Key C, et al. Primary mediastinal malignancies: findings in 219 patients. *West J Med* 1999;170:161-6.
15. Vives M, Porcel JM, Vilá M, Panadés MJ, Rubio M. Mujer de 64 años con infecciones respiratorias de repetición, masa mediastínica y hepatosplenomegalia. *Rev Clin Esp* 1999;199:379-80.
16. Strollo DC, Rosado de Christenson LCM, Jett JR. Primary mediastinal tumors. Part 1. Tumors of the anterior mediastinum. *Chest* 1997;112:511-22.
17. Rodríguez-López I, Casal-Iglesias L, Carballo-Fernández C, Lado-Lado F. Derrame pleuropéricardico como manifestación inicial de un timoma maligno. *Med Clin (Barc)* 1985;84:377-8.
18. Venegas RJ, Sun NC. Cardiac tamponade as a presentation of malignant thymoma. *Acta Cytol* 1988;32:257-62.
19. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727-43.
20. Macchiarini P, Ostertag H. Uncommon primary mediastinal tumours. *Lancet Oncol* 2004;5:107-18.
21. Wood DE. Mediastinal germ cell tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:278-89.
22. DeCamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. *Chest* 1997;112:291S-5S.
23. Valdés L, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996;109:158-62.
24. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez-Martínez C, Martín-Escribano P. Estudio prospectivo de 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol* 2002;38:21-6.
25. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit* 2003;9:CR175-80.
26. McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NF, Templeton PA. Castleman disease of the thorax: radiologic features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology* 1998;209:221-8.
27. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004;125:1546-55.
28. Nicolosi AC, Almansi GH, Komorowski R. Cardiac tamponade secondary to giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Chest* 1994;105:637-9.
29. Petersdorf SH, Wood DE. Lymphoproliferative disorders presenting as mediastinal neoplasms. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:290-300.
30. Shaffer K, Smith D, Kirn D, Kaplan W, Canellos G, Mauch P, et al. Primary mediastinal large-B-cell lymphoma: radiologic findings at presentation. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:425-30.
31. Van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001;19:1855-64.
32. Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, Janik J, Jaffe ES, Elwood PC. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2479-85.
33. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, Ferrant A, D'Agay MF, Baumelou E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA («Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte») study. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-88.
34. Abou-Elela AA, Weisenburger DD, Vose JM, Kollath JP, Lynch JC, Bast MA, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:784-90.
35. Hoelzel D, Gökübügut N. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *Best Pract Res Clin Hematol* 2003;15:713-28.
36. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, Guelfi M, Schmitz N, Simnett S, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European group for blood and marrow transplantation and the United Kingdom lymphoma group. *J Clin Oncol* 2001;19:2927-36.
37. Goulli SL, Lepetre S, Brière J, Morel P, Bouabdallah R, Raffoux E, et al. Adult lymphoblastic lymphoma: a retrospective analysis of 92 patients under 61 years included in the LNH87/93 trials. *Leukemia* 2003;17:2220-4.
38. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: a predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1480-90.
39. Chaigaud BE, Bonsack TA. Pleural effusions in lymphoblastic lymphoma: a diagnostic alternative. *J Pediatr Surg* 1998;33:1355-7.
40. Petrella T, Mottot C. Diagnosis of two childhood cases of T lymphoblastic lymphoma by immunocytochemical study of pleural fluid. *Acta Cytol* 1990;34:580-2.