



REVISTA DE  
**PATOLOGÍA RESPIRATORIA**

www.elsevier.es/pr



NOTA CLÍNICA

## Linfomas primarios de pulmón

J. Martínez Baños<sup>a\*</sup>, J.M Galbis Caravajal<sup>a</sup>, C. Ortiz Villalón<sup>b</sup>, A. Arnau Obrer<sup>a</sup>,  
S. Figueroa Almánzar<sup>a</sup>, N. Martínez Hernández<sup>a</sup> y R. Guijarro Jorge<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

Recibido el 9 de mayo de 2010; aceptado el 1 de julio de 2010

### PALABRAS CLAVE

Linfoma pulmonar  
primario;

### Resumen

Los linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), aún siendo infrecuentes en la población, han sido considerados como una entidad propia que puede afectar a distintas topografías del organismo.

Presentamos 3 casos de linfomas primarios pulmonares MALT diagnosticados entre 1995 y 2009. La determinación se realizó tras cirugía y estudio patológico. La forma de presentación fue como nódulo/masa, con diagnóstico definitivo tras la extirpación.

© 2010 Elsevier España, S.L. y Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Primary pulmonary  
lymphoma;  
MALT

### Primary pulmonary lymphoma

### Summary

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas, although rare in the population, are considered an entity per se, that may affect different topographies of the body.

We present 3 cases of primary pulmonary MALT lymphomas diagnosed between 1995 and 2009. The diagnosis was made after surgery and pathology study. The presentation form was a nodule/mass, with definitive diagnosis after excision.

© 2010 Elsevier España, S.L. and Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesussmartinez@hotmail.com (J. Martínez Baños).

Tabla 1 Casos clínicos

Edad	Localización	Tamaño (mm)	Síntomas	PET	PAAF	Cirugía
71	Lóbulo medio	32 x 35	No	No	Negativa	Transegmentaria
61	Lóbulo inferior izquierdo	100 x 110	Sí	No	Negativa	Lobectomía
75	Lóbulo superior izquierdo	42 x 40	No	Sí (SUV: 4,4)	Positiva (Adenoca)	Lobectomía

## Introducción

Los linfomas primarios en pulmón son una entidad de poca frecuencia, más aún el subtipo llamado MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas), el cual nos concierne. Así, representa el 3-4% de los linfomas no Hodgkin de localización extranodal y el 0,5-1% de todos los tumores malignos pulmonares<sup>1</sup>. Su diagnóstico es difícil tanto por la escasa incidencia como por la ambigüedad de la clínica que presenta. Para el diagnóstico de linfoma pulmonar primario es necesario cumplir los criterios establecidos por Saltzstein<sup>2</sup>: afectación pulmonar uni- o bilateral, con o sin adenopatías mediastínicas o hiliares y sin evidencia de enfermedad extratorácica en los 3 meses siguientes al diagnóstico.

La afectación única a nivel pulmonar como forma de presentación de estos tumores es muy rara, lo que dificulta aún más el diagnóstico.

Presentamos 3 casos de linfomas primarios pulmonares MALT diagnosticados entre 1995 y 2009 (tabla 1). El diagnóstico se realizó tras cirugía y estudio patológico. La forma de presentación fue como nódulo/masa, con diagnóstico definitivo tras la extirpación.

## Casos clínicos

### Caso 1

Mujer de 73 años con diabetes mellitus insulinodependiente desde 1990, con frecuentes ingresos por descompensaciones. Monorrena por nefropatía no filiada. Úlcus péptico en tratamiento con anti-H<sub>2</sub>. Remitida por su médico de cabece-



Figura 1. Radiografía de tórax en estudio diagnóstico. Se aprecia un nódulo heterogéneo en el vértice pulmonar izquierdo compatible con neoformación pulmonar.

ra al Servicio de Urgencias por dificultad en el control de su glucemia. No refiere ningún tipo de sintomatología torácica y no presenta síntomas de linfoma B. La exploración física fue anodina.

El hemograma básico estaba dentro de la normalidad. Velocidad de sedimentación globular (VSG) 42 mm/hora; bioquímica: glucemia 650 mg/dl; el resto hasta 16 parámetros evaluados se encuentran dentro de la normalidad. La coagulación básica es normal, en la gasometría destaca PO<sub>2</sub> de 67 mmHg y no se realizan ni proteinograma ni β2 microglobulina.

En la radiografía de tórax se apreció una opacidad de contornos irregulares y mal definidos en el lóbulo medio (fig. 1). Se indicó una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal que reveló la existencia de un nódulo pulmonar de 3 x 3 cm con contornos espiculados en el segmento medial del lóbulo medio, con superficie de contacto con pleura pero sin invasión parietal (fig. 2). Existen tractos fibrosos de localización apical y no se presentan adenopatías mediastínicas. La fibrobroncoscopia visualizó estenosis del bronquio posterior izquierdo, con ectasias de bronquios lingulares y signos diseminados de bronquitis crónica atrófica. El lavado broncoalveolar fue negativo para bacilos ácido-alcohol resistentes y la punción transtorácica (dos ocasiones) presentó ausencia de malignidad.

Con el diagnóstico de nódulo pulmonar solitario no filiado se practicó una toracotomía posterolateral derecha, encon-

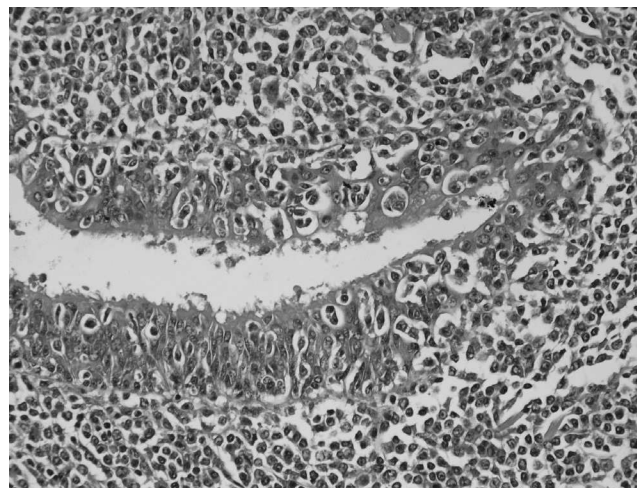


Figura 2. Imagen de microscopia a mayor aumento de linfoma MALT primario pulmonar: Proliferación linfocítica de localización submucosa bronquiolar asociada a lesión linfoepitelial, linfocitos reactivos y presencia de células plasmáticas. Imagen correspondiente al caso clínico n.º 3.

trando un nódulo de localización parenquimatosa en el lóbulo medio en contacto con la pleura parietal pero sin invasión. La biopsia extemporánea informó de nódulo linfoplasmocitoide. El postoperatorio no presentó incidencias. El informe anatomopatológico definitivo fue de linfoma MALT de bajo grado de malignidad, tipo linfoplasmocitoide.

La analítica postoperatoria, hemograma, bioquímica y proteinograma, estaba dentro de la normalidad. La VSG era de 65, la serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue negativa y la  $\beta 2$  microglobulina de 2.726 ng/ml. Se administró un tratamiento poli quimioterápico en 3 ciclos con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en dosis e intervalo convencionales. En la actualidad la paciente ha finalizado el tratamiento, encontrándose asintomática.

## Caso 2

Mujer de 61 años con antecedentes de histerectomía, apendicectomía y artritis reumatoide tratada con 2 mg de metilprednisolona cada 24 horas. Remitida al Servicio de Urgencias por presentar un cuadro de febrícula, tos seca y afectación del estado general de 15 días de evolución. En la exploración física, destacó la existencia de una palidez cutaneomucosa. Presentaba deformidad articular en las manos y en la auscultación pulmonar se detectaron sibilantes aislados. No presentaba adenopatías periféricas y el resto de la exploración fue anodina.

El resultado de las analíticas realizadas al ingreso fue el siguiente: discreta anemia microcítica; velocidad de sedimentación globular (VSG) 109 mm/hora; ferritina: 7.779 ng/ml; proteína C reactiva (PCR) 254 mg/l; proteinograma normal; coagulación básica normal; en el análisis de orina se aísla *Proteus mirabilis*; esputos negativos para malignidad; bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) negativo; memocultivos negativos.

La radiografía torácica muestra una silueta cardíaca normal; se aprecia condensación basal izquierda y no se existen alteraciones óseas. En el perfil se aprecian los senos costofrénicos. La gammagrafía de perfusión revela probabilidad escasa de tromboembolismo pulmonar, con ausencia de perfusión en segmentos anterior y basal izquierdos.

En la fibrobroncoscopia se apreciaron una tráquea y un árbol bronquial derecho normales. En el lado izquierdo, se observó una estenosis del bronquio inferior, por abombamiento de una pared mucosa friable. Las biopsias y el broncoaspirado fueron negativos para células malignas. En la TAC toracoabdominal se observó una masa de 10 x 11 cm en el lóbulo inferior izquierdo, sin cavitación ni broncograma aéreo, ni presencia de adenopatías mediastínicas. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) pulmonar mostró un material no representativo.

Con el diagnóstico de masa pulmonar no filiada, se practicó una toracotomía posterolateral izquierda, hallando una masa en el lóbulo inferior, en contacto con el diafragma, aunque sin invadirlo. Se realizó una lobectomía inferior. En el postoperatorio no se presentaron incidencias. El informe anatomopatológico estableció el diagnóstico de linfoma B de célula grande de alto grado de malignidad que afecta a la pleura visceral, pero con bordes de resección libres de tumor. Valorada por la unidad de oncología médica, se administraron 3 ciclos de quimioterapia (CHOP).

## Caso 3

Mujer de 75 años con antecedentes de enfermedad de Mor-ton, hernias discales a nivel cervical y hallux valgus. En 2007 le fue diagnosticado un carcinoma ductal infiltrante de mama derecha (pT1aN0M0) que se trató con cirugía conservadora (tumorectomía) más ganglio centinela con posterior radioterapia y hormonoterapia (letrozol).

Durante los siguientes meses, en los controles postoperatorios se detecta una elevación del marcador CA15.3 (35,4 U/ml), solicitándose una radiografía de tórax donde se observa una lesión nodular en lóbulo superior izquierdo (LSI) pulmonar, tras aumentar su tamaño en el control evolutivo se amplía estudio con una PET-TC en la que se detecta una masa pulmonar en el LSI de 42 x 21 mm, con intenso hipermetabolismo (SUVmáx: 4,4) sugestiva de malignidad.

La fibrobroncoscopia no produjo ningún hallazgo patológico. La PAAF de la lesión resultó positiva para adenocarcinoma.

La paciente se encontraba sin ningún tipo de sintomatología torácica y sin síntomas B. La exploración física fue anodina. Las pruebas de laboratorio fueron normales.

Ante una masa pulmonar [cT2N0M0] con citología de adenocarcinoma se practicó una toracotomía posterolateral izquierda, encontrando una masa en LSI que no invadía otras estructuras, ante lo que se realizó una lobectomía superior izquierda y un muestreo ganglionar. El postoperatorio no presentó incidencias. La analítica realizada al alta se encontraba dentro de la normalidad. El informe anatomopatológico (fig. 2) e inmunohistoquímico diferido estableció el diagnóstico de linfoma B de la zona marginal extranodal asociado a mucosa (BALT) de alto grado de malignidad que afecta a la pleura visceral, pero sin afectación tumoral de los bordes de resección (T2N0M0).

La unidad de oncología administró quimioterapia adyuvante (CHOP 3 ciclos).

## Discusión

El origen del linfoma pulmonar primario parece hallarse en el tejido linfoideo asociado a la mucosa bronquial<sup>3</sup>. Se ha sugerido la posibilidad de un agente infeccioso como origen del linfoma MALT pulmonar de forma análoga al *Helicobacter pylori* en el estómago<sup>4</sup>. Se distingue entre bajo y alto grado de malignidad, con una frecuencia del 85% para los de bajo grado y un 15% para los de alto grado de malignidad.

Los pacientes con linfoma de bajo grado a menudo permanecen asintomáticos. Los sintomáticos lo son de forma inespecífica. Así, la tos, la disnea, la hemoptisis y el dolor torácico son frecuentemente descritos. El estudio de amplias series de enfermos concluye que la presentación clínica en los linfomas de bajo grado suele ser asintomática<sup>5</sup>, ocurriendo lo contrario en los casos de linfomas de alto grado. En los pacientes estudiados los casos 1 y 3 eran linfomas de bajo grado, siendo un hallazgo casual su enfermedad. El caso 2 sí presentó síntomas (febrícula y pérdida de peso), tratándose de un linfoma B de alto grado de malignidad.

Su descripción radiológica es difícil de precisar, tanto por la variedad de las presentaciones como por el abanico de términos utilizados por los distintos autores en su descripción. Debe considerarse la posibilidad de linfoma MALT pulmonar como posible diagnóstico cuando la TAC muestra

áreas de baja atenuación dentro de las lesiones, independientemente de sus patrones<sup>6</sup>. Una masa de márgenes mal delimitados y broncograma aéreo son los más frecuentemente descritos. Este patrón hace que el principal diagnóstico diferencial sea planteado con el carcinoma bronquioalveolar<sup>7</sup>. La existencia de cavitación en los linfomas es extremadamente rara, al igual que la afectación pleural. Pueden aparecer atelectasias asociadas con estenosis bronquiales. Iconográficamente, los pacientes presentaban un nódulo pulmonar solitario y una masa pulmonar, ambos sin broncograma aéreo.

El estudio del árbol traqueobronquial con el fibrobroncoscopio pone de manifiesto una infiltración linfomatosa en el 50% de los casos<sup>8</sup>. La afectación endobronquial de los linfomas no hodgkinianos ocurre, sobre todo, en presencia de una enfermedad diseminada<sup>9</sup>. El lavado broncoalveolar hace evidente una infiltración linfoide en cerca del 65% de los casos<sup>10</sup>. Realizamos dicha prueba a uno de los pacientes, sin que resultara diagnóstica.

En algunos pacientes, es posible aislar proteínas monoclonales. Dicha asociación se ha establecido en un 16% de los casos. Cuando esto ocurre, se recomienda el estudio detallado del sujeto en busca de enfermedad linfoproliferativa sistémica, ya que la existencia de un pico monoclonal con nódulo pulmonar solitario es considerada casi patognomónica de la enfermedad<sup>11</sup>. Además, es más frecuente en linfomas de bajo grado de malignidad. En los pacientes estudiados no encontramos ningún pico monoclonal; si buscamos enfermedad linfoproliferativa sistémica, sin hallarla.

El diagnóstico definitivo de linfoma pulmonar se hace, con frecuencia, tras el análisis de la pieza quirúrgica. En algunas series este hecho alcanza el 64% de las ocasiones<sup>7</sup>, lo que hace que las resecciones pulmonares sean más amplias de lo exigido, ya que el principal diagnóstico diferencial se establece con el carcinoma pulmonar. En algunos casos, la infiltración linfomatosa afecta al parénquima pulmonar de forma difusa y el diagnóstico se realiza por una biopsia pulmonar a cielo abierto. Su incidencia es muy baja, y para el diagnóstico de linfoma pulmonar primario es necesario cumplir los criterios establecidos por Saltzstein<sup>2</sup>: afectación pulmonar uni- o bilateral, con o sin adenopatías mediastínicas o hiliares y sin evidencia de enfermedad extratorácica en los 3 meses siguientes del diagnóstico.

El pronóstico de los linfomas pulmonares de bajo grado es favorable. La progresión de la enfermedad es muy lenta<sup>12</sup>.

Se han descrito asociaciones del linfoma pulmonar con linfomas MALT en otras localizaciones, como glándulas salivares, estómago, globo ocular, aparato urinario, mama, hígado, timo y piel<sup>13</sup>. La recurrencia de sucesivos linfomas MALT todavía no ha sido establecida, quedando la puerta abierta para futuras investigaciones. La supervivencia a los

5 años en la serie de L'Hoste<sup>12</sup> fue del 88%, superior a la supervivencia de los linfomas sistémicos, que a los 5 años se cifra en un 47%.

Como conclusión, diremos que la asociación del nódulo pulmonar con un pico monoclonal es considerada casi patognomónica del linfoma pulmonar primario<sup>11</sup>.

El tratamiento se basa en la quimioterapia, siendo la pauta con CHOP combinada con la inmunoterapia con anticuerpos anti CD20 (rituximab) la más difundida y con mayor tasa de respuestas<sup>14</sup>.

## Bibliografía

- Martínez Rivera C, Bonnin Vilaplana M, Simón Adiego C, Palacín Forgué A, Puig Zuza J, Sampablo Lauro I. Primary pulmonary lymphoma presenting as a pulmonary mass with cavitation. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:94-6.
- Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy and prognosis. *Cancer*. 1963; 17:117-20.
- Boon SE, Graal BM, Van Noord AJ. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the lung presenting with bilateral, patchy infiltrates dramatically improving after corticosteroid therapy. *Chest*. 1993;104:1292-3.
- Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J*. 2002;20:750-62.
- Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud M, Dietemann A, Dalphin JC, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 1993;103:201-8.
- Wislez M, Cadranel J, Antoine M, Milleron B, Bazot M, Mayaud C, et al. Lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue: CT scan findings and pathological correlations. *Eur Respir J*. 1999;423-9.
- Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology*. 1990;16:519-31.
- Belloti M, Elsner B, Esteva H, Mackinlay TA, Mazzel JA. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary lymphomas. *Respiration*. 1987;52:201-4.
- Kilgore TL, Chansen MH. Endobronchial non-Hodgkin's lymphoma. *Chest*. 1983;84:58-61.
- Drut R. Pulmonary lymphoma in an immunocompromised host. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:643-4.
- Cordier JF, Chapulis-Cellier C, Vincent M, Loire R, Creysse R, Brune J. Monoclonal gammopathies in chest disease. *Thorax*. 1985;40:629-30.
- L'Hoste RJ Jr, Filippa DA, Lieberman PH, Bretsky S. Primary pulmonary lymphomas: a clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer*. 1984;54:1397-406.
- Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol*. 1995;7:415-20.
- Bendandi M, Pileri SA, Zinzani PL. Challenging paradigms in lymphoma treatment. *Ann Oncol*. 2004;15:703-11.