

LINFOCITOSIS EN EL LAVADO BRONCOALVEOLAR DE LA LINFANGITIS CARCINOMATOSA*

C. AGUSTI, A. XAUBET, A. MARIN, J.M.^a MONTSERRAT, C. PICADO y A. AGUSTI-VIDAL

Servei de Pneumologia. Hospital Clínic. Facultat de Medicina. Barcelona.

Se estudia el análisis celular del lavado broncoalveolar (LBA) practicado a siete enfermos afectados de linfangitis carcinomatosa.

En dos casos, el porcentaje de linfocitos en el LBA era elevado, lo que sugiere que la linfangitis carcinomatosa debe incluirse en el diagnóstico diferencial de enfermedades que cursan con linfocitosis en el LBA.

Lymphocytosis in the bronchoalveolar lavage in carcinomatous lymphangitis

We studied the cells contained in the bronchoalveolar lavage (BAL) performed to seven patients with carcinomatous lymphangitis.

A high percentage of lymphocytes in the bronchoalveolar lavage was found in two patients. These results suggest that carcinomatous lymphangitis should be considered in the differential diagnosis of diseases that result in lymphocytosis in the bronchoalveolar lavage.

Arch Bronconeumol 1987; 23:169-171

Introducción

La linfangitis carcinomatosa es un tipo de diseminación metastásica que se caracteriza por la invasión de células neoplásicas en el sistema linfático pulmonar¹. Se trata de una entidad con características clínico-radiológicas similares a las de las enfermedades intersticiales difusas con las cuales es necesario establecer el diagnóstico diferencial².

El lavado broncoalveolar (LBA) permite la obtención de poblaciones celulares que son fiel reflejo de las presentes en el espacio alveolo-intersticial; por ello dicha técnica se ha convertido en una exploración imprescindible en la valoración de las enfermedades pulmonares intersticiales³.

Recientemente, Fedullo et al⁴, observaron un caso de linfangitis carcinomatosa en el que el análisis celular del LBA mostraba un aumento en el porcentaje de linfocitos, similar al que se encuentra en diversas enfermedades granulomatosas, en la alveolitis alérgica extrínseca y en los trastornos linfoproliferativos pulmonares^{3,5}.

El objetivo de este trabajo ha sido valorar la presencia de linfocitosis en el análisis celular del

LBA de la linfangitis carcinomatosa. Para ello, se han revisado las extensiones celulares pertenecientes a siete casos de linfangitis carcinomatosa diagnosticados en el curso de los últimos tres años.

Material y métodos

Se han incluido en este estudio siete enfermos, cinco mujeres y dos hombres, diagnosticados de linfangitis carcinomatosa cuyas edades estaban comprendidas entre los 39 y los 66 años ($X \pm SD$; 49 ± 9) (tabla I). La localización de la neoplasia primitiva era la siguiente: glándula mamaria en tres casos; riñón, vejiga urinaria y pulmón en otros tres y, por último, un enfermo era portador de un adenocarcinoma cuya localización no fue posible conocer. En todos los casos, la radiografía postero-anterior de tórax mostraba un infiltrado intersticial bilateral difuso. A los enfermos incluidos en el estudio se les efectuó fibrobroncoscopia, que incluía obtención de secreciones bronquiales (broncoaspirado) para estudio citológico, la práctica de varias biopsias transbronquiales y LBA; en dos casos se realizaron también biopsias de la mucosa bronquial. En un caso se practicó biopsia pulmonar abierta (caso 2). Existía confirmación diagnóstica mediante estudio necrópsico en un único enfermo (caso 3). El LBA se practicó mediante un fibrobroncoscopio Olympus (BF-B3, 1T) enclavando la punta del mismo en un bronquio segmentario del lóbulo medio o de la llingula. Se utilizaron 150 ml de solución salina estéril al 0,9 % que se introducían en el árbol bronquial en tres fracciones sucesivas de 50 ml aspirando suavemente después de la introducción de cada fracción con una jeringa de plástico. El líquido obtenido después de la instilación de los primeros 50 ml se desechó. El líquido restante se depositó en frascos estériles de plástico y se trans-

* Sufragado por las becas CAICYT 0770/84 y SEPAR-83. Recibido el 13-10-1986 y aceptado el 16-2-1987.



TABLA I
Hallazgos del examen fibrobroncoscópico y del lavado broncoalveolar en los enfermos afectados de linfangitis carcinomatosa

Caso	Edad	Sexo	Neoplasia primitiva	BAS	BTB	BB	LAVADO BRONCOALVEOLAR			
							Macrófagos %	Linfocitos %	Neutrófilos %	Eosinófilos %
1	45	M	Mama	+	-	NR	97	3	0	0
2	47	H	Desconocida	-	-	NR	77	20	2	1
3	66	M	V. Urinaria	-	+	NR	93	7	0	0
4	56	H	Riñón	-	+	NR	95	5	0	0
5	39	M	Pulmón	-	+	NR	90	7	3	0
6	39	M	Mama	+	+	+	70	27	3	0
7	55	M	Mama	-	+	NR	95	5	0	0
X±SD	49±9						88±10	10±9	1,1±1,4	0,1±0,3

BAS = Broncoaspirado; BTB = Biopsia transbronquial; BB = Biopsia bronquial; NR = No realizado; + = Positivo; - = Negativo; M = Mujer; H = Hombre.

portó inmediatamente al laboratorio, donde era centrifugado (500 g durante 10 minutos) y el sedimento celular se resuspendió en una solución sin Ca^{++} ni Mg^{++} (PBS, Hank). Las extensiones celulares se prepararon mediante citocentrífuga (Cytospin, Shandon) (500 rpm, 10 min) y posteriormente se tiñeron con May Grünwald Giemsa. Asimismo, en todos los casos se realizó estudio citológico del líquido obtenido mediante LBA.

En nuestro laboratorio, los valores de referencia del análisis celular del LBA son: macrófagos ($94 \pm 2\%$), linfocitos ($4,8 \pm 3\%$), neutrófilos ($1,3 \pm 0,8\%$) y eosinófilos ($0,1 \pm 0,2\%$)⁶.

Resultados

Como se puede observar en la tabla I, el diagnóstico de linfangitis carcinomatosa se obtuvo en cinco enfermos por medio de la biopsia transbronquial; dos de ellos (casos 4 y 6) mostraban igualmente biopsia bronquial positiva. El broncoaspirado y la biopsia pulmonar abierta fueron las técnicas con las que se obtuvo el diagnóstico en dos enfermos (casos 1 y 2 respectivamente). Tan sólo en un paciente (caso 6), el estudio citológico del LBA permitió objetivar la presencia de células neoplásicas.

En el análisis celular del LBA de los enfermos afectados de linfangitis carcinomatosa, los macrófagos oscilaron entre el 70 y el 95 % del total ($88 \pm 10\%$), los linfocitos entre el 3 y el 27 % ($10 \pm 9\%$), los neutrófilos entre el 0 y el 3 % ($1,1 \pm 1,4\%$) y los eosinófilos entre el 0 y el 1 % ($0,1 \pm 0,3\%$).

El recuento de linfocitos era elevado ($\geq 12\%$) en dos pacientes (20 y 27 %; casos 2 y 6 respectivamente) y el porcentaje de los mismos era estadísticamente superior a nuestros valores de referencia ($t = 2,17$ $p < 0,05$. Test t de Student).

Discusión

Es conocido, que las poblaciones celulares obtenidas mediante LBA son un fiel reflejo de las existentes en los espacios alveolo-intersticiales.

Por ello, es una técnica que se ha utilizado ampliamente en la valoración de la alveolitis de las enfermedades intersticiales difusas³.

A pesar de que diversos motivos técnicos pueden condicionar variaciones en el recuento de linfocitos del LBA (empleo de citocentrífuga o de filtros de nitrocelulosa, dificultad de diferenciar en ocasiones macrófagos de linfocitos de gran tamaño)^{7,8} y de que se ha especulado que pueden existir fluctuaciones en individuos sanos⁹, se acepta como límite superior de los mismos un 14 % del total celular⁹. Concretamente, en nuestro laboratorio, el límite superior de linfocitos en el LBA de individuos sin patología pulmonar es 12 %⁶.

La alveolitis caracterizada por aumento de linfocitos es propia de las enfermedades granulomatosas (sarcoïdosis), de la alveolitis alérgica extrínseca y de los trastornos linfoproliferativos del pulmón, aunque también se ha observado en ciertos casos de fibrosis intersticial idiopática y en la neumonitis por radiación^{5,10}.

Recientemente Fedullo y Etensohn⁴, describían la presencia de linfocitosis (66 %) en el LBA de un paciente con invasión linfática pulmonar por células neoplásicas de un adenocarcinoma. Con el fin de confirmar este hallazgo, estudiamos las extensiones celulares del LBA pertenecientes a siete enfermos afectados de linfangitis carcinomatosa. En dos de ellos el número de linfocitos era elevado (20 y 27 %), lo que confirma el hallazgo de Fedullo et al⁴, en el sentido de que la presencia de linfocitosis en el LBA puede observarse también en algunos casos de linfangitis carcinomatosa. Por ello, habría que incluir dicha entidad en el diagnóstico diferencial de las enfermedades que se caracterizan radiológicamente por presentar infiltrados intersticiales bilaterales y que cursan con linfocitosis en el LBA.

Es conocido que los linfocitos constituyen un importante mecanismo de defensa del organismo frente a enfermedades neoplásicas¹¹. Por tanto, es probable que el predominio de linfocitos en el



LBA en dos de nuestros pacientes sea debido a la existencia de una reacción inflamatoria linfocitaria en el intersticio pulmonar secundaria a la invasión tumoral.

En nuestro estudio, tan sólo en un caso se observaron células atípicas en el LBA. Dicho hallazgo debería ser más común si tenemos en cuenta que en la linfangitis carcinomatosa, los vasos linfáticos frecuentemente presentan rupturas en su pared con proliferación de células neoplásicas en el intersticio¹². En la serie más extensa de enfermos publicada, Baglin et al¹³, objetivaron la presencia de células atípicas en nueve de 11 pacientes afectados de procesos neoplásicos caracterizados radiológicamente por presentar opacidades intersticiales difusas. Creemos por tanto que es preciso el estudio de un mayor número de pacientes para valorar exactamente la rentabilidad diagnóstica del LBA en la linfangitis carcinomatosa.

En conclusión, nuestros resultados indican que la linfangitis carcinomatosa puede cursar en algunos casos con linfocitosis en el LBA y pone de relieve que el predominio de linfocitos en el LBA puede darse tanto en enfermedades de origen inflamatorio como neoplásico.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de T. Solé, T. Carrión, R. Arriols y M.J. Ferrán en la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Tesar PJ, Goy J, Maynard J. Lymphangitis carcinoma-tosa. *Med J Austral* 1981; 1:80-81.
2. Heitzman ER. Lymphangitic metastasis to lung. En Heitzman ER, ed. *The Lung: Radiologic-pathologic correlations*. CV Mosby, St Louis, 2.ª edición. 1984; 413-421.
3. Hunninghake GW, Kawanami O, Ferrans VJ, Young RC, Roberts WC, Crystal RG. Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:407-412.
4. Fedullo AJ, Ettensohn DB. Bronchoalveolar lavage in lymphangitic spread of adenocarcinoma to the lung. *Chest* 1985; 87:129-131.
5. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: Evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979; 97:149-206.
6. Xaubet A, Rodríguez-Roisin R, Bombí JA, Marín A, Roca J, Agustí Vidal A. Correlation of bronchoalveolar lavage and clinical and functional findings in asbestosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:848-854.
7. Fulmer JD. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:961-963.
8. Saltini C, Hance AJ, Ferrans VJ, Basset F, Bitterman PB, Crystal RG. Accurate quantification of cells recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:650-658.
9. Laviolette M. Lymphocyte fluctuation in bronchoalveolar lavage fluid in normal volunteers. *Thorax* 1985; 40:651-656.
10. Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A et al. Bronchoalveolar lavage fluid cells counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 1980; 35:328-339.
11. Svennevig JL, Lövik M, Svaar H. Isolation and characterization of lymphocyte and macrophages from solid, malignant human tumours. *Int J Cancer* 1979; 23:626-631.
12. Muñoz Lucena F, Martínez Parra D, Rodríguez Panadero F, Peña Griñán N, López-Mejías J. Linfangitis carcinoma-tosa pulmonar. Correlaciones clínico-patológicas. *Arch Bronconeumol* 1984; 20:17-27.
13. Baglin JY, Danel C, Carnot F, Lacronique J, Jaubert F, Chrétien J. Interest of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lung tumors with normal fiberoptic bronchoscopic examination. International conference on BAL. Abstract Book. National Institutes of Health. Columbia, Maryland, 1984; 29.