



## Nota clínica

## Enfermedad pulmonar intersticial difusa como primera manifestación de macroglobulinemia de Waldenström: descripción de un caso y revisión de la literatura

Angélica Consuegra<sup>a</sup>, Pedro J. Marcos<sup>a,\*</sup>, Rubén Vázquez<sup>b</sup>, Jorge Pombo<sup>c</sup>, Guillermo Debén<sup>b</sup> y Héctor Vereza-Hernando<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2013

Aceptado el 27 de mayo de 2013

## Palabras clave:

Macroglobulinemia de Waldenström  
Enfermedad pulmonar intersticial  
Linfoma

## RESUMEN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia linfoide caracterizada por una infiltración principalmente de la médula ósea y del ganglio linfático por linfocitos pequeños maduros o con diferenciación plasmocitoide, con banda monoclonal IgM asociada, y en general un bajo grado de agresividad. Presentamos el primer caso publicado en la literatura española de enfermedad pulmonar intersticial difusa como forma de presentación de una MW y realizamos una revisión de la literatura.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Diffuse Interstitial Lung Disease as a First Manifestation of Waldenström's Macroglobulinemia: Case Report and Review of the Literature

## ABSTRACT

Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a lymphoid malignancy characterized by infiltration, mainly of the bone marrow and lymph nodes, by small mature lymphocytes showing plasmacytoid differentiation, associated with an IgM monoclonal band, and, in general, a low degree of aggressiveness. We present the first case reported in the Spanish literature of interstitial lung disease presenting as MW and we review the literature.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia linfoide caracterizada por una infiltración de la médula ósea, del ganglio linfático o de otros tejidos por linfocitos pequeños maduros o con diferenciación plasmocitoide, con banda monoclonal IgM asociada y, en general, un bajo grado de agresividad. La incidencia de manifestaciones pulmonares es baja, y aún más infrecuente es que el cuadro neumológico constituya el inicio de la enfermedad. Presentamos el primer caso publicado en la literatura española de enfermedad pulmonar intersticial difusa como

forma de presentación de una MW y realizamos una revisión de la literatura.

## Observación clínica

Paciente varón de 73 años, exfumador, remitido a consultas por tos crónica. En la auscultación pulmonar presentaba crepitantes teleinspiratorios finos basales bilaterales. No se objetivaron adenopatías ni hepatoesplenomegalia. En la radiografía de tórax se apreció ligera opacidad difusa en ambos campos inferiores. Se realizó una tomografía computarizada (TC) de alta resolución (fig. 1A) que mostraba una afectación del intersticio caracterizada por engrosamiento de los septos interlobulillares de predominio periférico en el pulmón izquierdo, asociada a áreas parcheadas de patrón en vidrio deslustrado bilaterales de predominio periférico.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pedro.jorge.marcos.rodriguez@sergas.es](mailto:pedro.jorge.marcos.rodriguez@sergas.es) (P.J. Marcos).

**Tabla 1**  
Casuística de afectación pulmonar como primera manifestación de macroglobulinemia de Waldenström

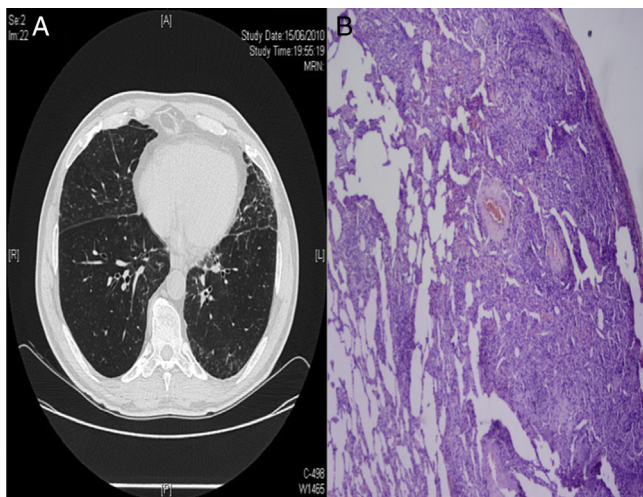
Autor (año)	Referencia	Casos (n)	Síntomas respiratorios	Hallazgos radiológicos	Método diagnóstico
Hull y Barton (1982)	2	1	Disnea, tos	Infiltrado	BMO, BTB
Bruno y Ober (1968)	3	1	Disnea	Masa, derrame pleural	BTB, BPA
Winterbauer et al. (1974)	4	2	Disnea, tos o asintomático	Infiltrado	BMO, autopsia
Moeschlin (1966)	5	1	Disnea, tos	Infiltrado	BPA
Strunge (1969)	6	1	Disnea, hemoptisis	Infiltrado, masa, derrame pleural	Autopsia
Fadil y Taylor (1998)	7	1	Disnea, tos	Infiltrado, masa, derrame pleural	BMO, BTB
Butí et al. (1984)	8	1	Disnea de esfuerzo	Infiltrado, derrame pleural	Biopsia pleural
Caso descrito		1	Tos	Enfermedad pulmonar intersticial	BPV

BMO: biopsia de médula ósea; BPA: biopsia pulmonar abierta; BPV: biopsia pulmonar videotorascópica; BTB: biopsia transbronquial.

En la analítica destacaba una velocidad de sedimentación globular de 88 mm con hemograma, glucosa, urea, creatinina, transaminasas, lactato deshidrogenasa, anticuerpos antinucleares, anti-ADN, antígeno extraíble del núcleo normales o negativas, IgM 3.450 mg/dl, monoclonal, y proteína de Bence-Jones en orina negativa.

La biopsia pulmonar por videotorascopia (fig. 1B) evidenció zonas de parénquima pulmonar sin alteraciones histológicas significativas, alternando con una infiltración linfoide a expensas de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide en algunas áreas. El fenotipo inmunohistoquímico fue: CD20+, CD79a+, CD23-, ciclina D1-, EBER-, CD15 y CD30-, con índice de proliferación (MiB) bajo, de distribución preferentemente subpleural y peribronquiolar acompañada de histiocitos. Dicho estudio, por tanto, era compatible con el diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico. El estudio de médula ósea mostró una infiltración por células linfoplasmocitoides, con un estudio inmunofenotípico: CD19+, CD45+ fuerte, CD5-, CD23-, CD20+, CD22+, CD79b+, FMC7+ débil, CD25+, CD38+ variable, así como IgM+ y monoclonalidad para cadenas ligeras kappa intracitoplasmáticas.

En esta situación, y con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin linfoplasmocitoide con afectación pulmonar y de médula ósea, compatible por tanto con MW, se inició tratamiento con rituximab. En los controles posteriores la tos desapareció, disminuyeron los niveles de IgM y se resolvieron en gran medida las lesiones del TC, persistiendo únicamente algunas zonas de engrosamiento de los septos interlobulares de predominio basal periférico.



**Figura 1.** A) La tomografía computarizada de alta resolución muestra afectación del intersticio caracterizada por engrosamiento de los septos interlobulilares de predominio periférico asociada a áreas parcheadas de patrón en vidrio deslustrado. B) Parénquima pulmonar con zona de infiltrado linfocitario parcheado alternando con zona de parénquima pulmonar sin alteraciones histológicas significativas.

## Discusión

Las lesiones linfoproliferativas que afectan al pulmón son poco frecuentes. Dentro de estas, los linfomas primarios, definidos como una proliferación linfoide clonal aislada en el pulmón, son aún más raros y se estima corresponden al 1% de todos los linfomas y al 0,5% de todos los tumores pulmonares. La afectación pleuropulmonar en la MW es infrecuente, y los síntomas respiratorios más típicos son la disnea y la tos. Aunque en las primeras descripciones de casos solamente se señalaban la neumonía y el derrame pleural como manifestaciones pulmonares de la MW<sup>1</sup>, revisiones posteriores han demostrado que el espectro de afectación respiratoria es más amplio. La afectación pulmonar intersticial propiamente dicha es excepcional y no está suficientemente comunicada.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica en las bases de PubMed y Medline, solamente hemos encontrado 7 artículos<sup>2-8</sup> que expongan casos en los cuales la forma de presentación fue la afectación pulmonar (tabla 1). Entre todos ellos no hemos encontrado ninguno como el que aquí aportamos, que se inició con afectación pulmonar intersticial difusa.

Aunque existen trabajos que apoyan los métodos broncoscópicos (biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar) para el diagnóstico de trastornos linfoproliferativos a nivel pulmonar<sup>9</sup>, en otros se describe una baja eficacia de los mismos<sup>10</sup>, con rentabilidades diagnósticas entre el 15 y el 30%. Estos resultados sugieren que la biopsia quirúrgica quizá sea el procedimiento de elección para el diagnóstico de linfoma en pacientes potencialmente operables. En nuestro caso, con un buen estado clínico del paciente y una aproximación por cirugía videotorascópica mínimamente invasiva por puerto único, se optó por la biopsia quirúrgica. Los hallazgos anatomopatológicos plantearon un diagnóstico diferencial con neumonía intersticial linfoide, hiperplasia linfoide nodular o incluso neumonía por hipersensibilidad.

En este paciente, el hallazgo analítico de gammapatía monoclonal apuntó como hipótesis diagnóstica que podía tratarse de un proceso linfoproliferativo, confirmándose posteriormente con el estudio histológico. En la MW, dado que el infiltrado linfoide puede estar compuesto histológicamente por linfocitos plasmocitoides o por linfocitos maduros pequeños, se hace imprescindible poder contar con una inmunohistoquímica o un inmunofenotipo por citometría de flujo. De esta manera se consigue diferenciar esta entidad de otros procesos linfoproliferativos, como el linfoma linfocítico y el linfoma folicular (grado 1), que también se producen a expensas de proliferación y acumulación de linfocitos pequeños.

Finalmente, con los resultados de los estudios realizados y la revisión de la literatura se concluyó que nos encontrábamos ante un linfoma no Hodgkin de bajo grado con diferenciación plasmocitoide, compatible con el diagnóstico de MW.

**Bibliografia**

1. McAllister BD, Bayrd ED, Harrison EG, McGukin WF. Primary macroglobulinemia: Review with a report on thirty-one cases and notes on the value of continuous chlorambucil therapy. *Am J Med.* 1967;43:394–434.
2. Hull RG, Barton EJ. Pulmonary paraprotein production in Waldenström's macroglobulinaemia. *Postgrad Med J.* 1982;58:57–8.
3. Bruno MS, Ober WB. Pleural effusion and abnormal protein electrophoresis. *N Y State J Med.* 1968;68:939–49.
4. Winterbauer RH, Riggins RCK, Griesman FA, Bauermeister DE. Pleuropulmonary manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Chest.* 1974;66:368–75.
5. Moeschlin S. Waldenström with miliary infiltrations and terminal plasma cell leukemia. *Acta Med Scand.* 1969;179:154S–62S.
6. Strunge P. Waldenström macroglobulinaemia: An unusual case having only pleuropulmonary manifestations. *Acta Med Scand.* 1969;185:83–7.
7. Fadil A, Taylor DE. The lung and Waldenström's macroglobulinemia. *South Med J.* 1998;91:681–5.
8. Butí M, Pérez-Soler R, Cervantes M, Ruiz-Marcellan C, Genescá J, Esteban R, et al. Pleuropulmonary involvement as the only manifestation of Waldenström's macroglobulinemia. *Med Clin (Barc).* 1984;82:320–2.
9. Borie R, Wislez M, Antoine M, Fleury-Feith J, Thabut G, Crestani B, et al. Clonality and phenotyping analysis of alveolar lymphocytes is suggestive of pulmonary MALT lymphoma. *Respir Med.* 2011;105:1231–7.
10. Imai H, Sunaga N, Kaira K, Kawashima O, Yanagitani N, Sato K, et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med.* 2009;48:301–6.