

NEUMONIA INTERSTICIAL LINFOIDE (LIP): A PROPOSITO DE DOS CASOS

F.J. MUÑOZ GUTIERREZ, A. GONZALEZ CASTRO, F. RODRIGUEZ PANADERO,
J.A. GARCIA CANTON y J. LOPEZ MEJIAS

Servicio de Neumología. Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío. Sevilla.

Se presentan dos casos de neumonía intersticial linfoide (LIP), discutiéndose las características histológicas de la enfermedad en relación con otras linfoproliferaciones pulmonares. Se hace un pronóstico de benignidad en relación con la tinción de inmunoperoxidasa.

Interstitial lymphoid pneumonia:
two case reports

Two cases with interstitial lymphoid pneumonia (ILP) are reported. The histological characteristics are reviewed in terms of other lymphoproliferative pulmonary processes. Outcome and benignancy are estimated based on the results of immunoperoxidase stains.

Arch Bronconeumol 1985; 21:43-45

Introducción

Existen diversos procesos pulmonares caracterizados por la infiltración predominante de linfocitos. En 1963, Saltzstein¹ delimitó por primera vez los linfomas sistémicos con afectación pulmonar, separándolos de las linfoproliferaciones pulmonares primitivas y dentro de éstas, estableció los criterios para diferenciar los linfomas pulmonares genuinos de otras entidades de curso no maligno a las que denominó pseudolinfomas.

Carrington y Liebow² presentaron en 1966, los datos de cinco pacientes con proliferación linfoide pulmonar y los agruparon bajo el término de «neumonía intersticial linfoide» (LIP). Posteriormente se incluyó esta entidad dentro de las neumonías intersticiales difusas crónicas³.

La etiología de la LIP es desconocida, sospechándose un origen inmunológico dada su asociación con enfermedades autoinmunes, síndrome de Sjögren y disproteinemias⁴. El diagnóstico se establece tras estudio anatomopatológico y el carácter benigno o maligno del proceso es motivo de controversias.

Presentamos dos casos de LIP que nos parecen de interés dado el escaso número de publicaciones que existen en nuestro país al respecto⁵.

Observaciones clínicas

Caso 1: Paciente de 54 años, de profesión agricultor. No presenta antecedentes familiares de interés. Fumador durante 34 años de 10 cigarrillos al día. Refiere pirois y molestias dispépticas con ritmo estacional y horario desde hace 5 años.

El diciembre del año 1978, con motivo de un cuadro catarral se le practicó fuera de nuestro centro una radiografía de tórax. En ella se apreciaban varias imágenes parenquimatosas de límites imprecisos, bilaterales y con broncograma aéreo. A los cuatro meses lo vimos en nuestras consultas, refiriendo entonces una historia de febrícula ocasional y astenia. La exploración clínica no mostró ningún dato anormal.

Los estudios complementarios de laboratorio sólo destacaban una velocidad de sedimentación de 110 a la primera hora y un proteinograma electroforético con los siguientes valores: 9 gramos de proteínas totales, 44 % de albúmina, 4 % de alfa uno, 12 % de alfa dos, 14 % de beta y 26 % de gammaglobulinas. El estudio inmunoelectroforético mostraba 1.801 mg de IgG, 576 mg de IgA y 302 mg de IgM.

Radiológicamente (fig. 1) las imágenes descritas previamente se habían hecho más confluentes en el lóbulo inferior izquierdo, en cuyo segmento apical aparecía una masa cavitada.

Se le practicó una fibrobroncoscopia y sólo se encontró como dato a reseñar, una mucosa algo irregular, finamente mamelonada, que sangraba al mínimo roce a nivel del segmento apical del lóbulo inferior izquierdo. En el cepillado se encontraron células con alteraciones limitrofes entre metaplasia escamosa con intensa atipia y carcinoma epidermoide.

Dado lo incierto del diagnóstico, se le practicó una toracotomía diagnóstica izquierda, tomándose varias biopsias y enucleándose un nódulo. El estudio anatomopatológico de las muestras, una vez fijadas en formol tamponado al 10 %, teñidas con hematoxilina-eosina y tricrómico de Mason (fig. 2) reveló los siguientes hallazgos: nódulos, en general bien delimitados y constituidos por densos infiltrados linfocitarios de predominio intersticial con presencia de centros germinales. El in-

Recibido el 29-5-1984 y aceptado el 1-9-1984.

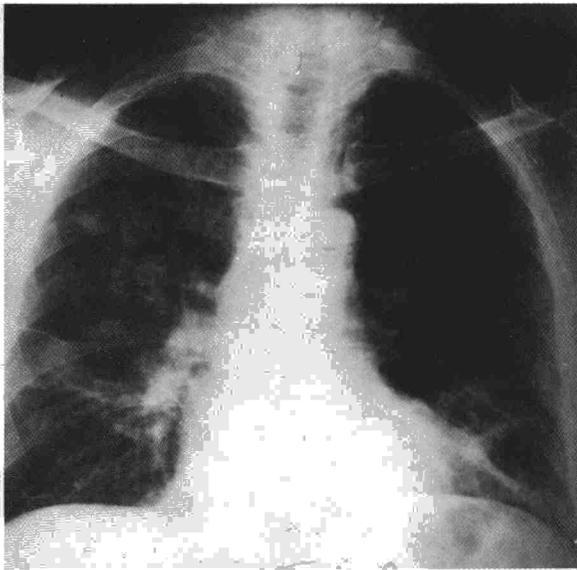
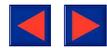


Fig. 1. Imágenes nodulares confluentes bilaterales con broncograma aéreo. Masa cavitada en el lóbulo inferior izquierdo.

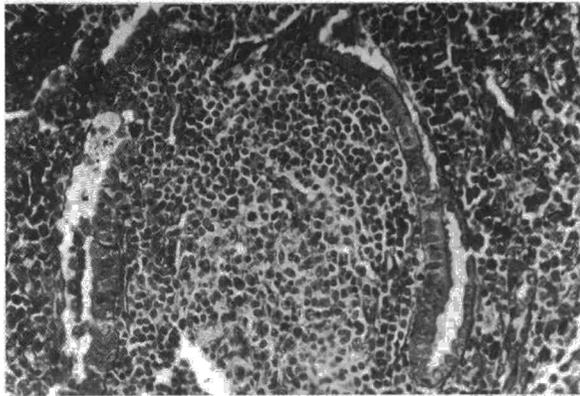


Fig. 2. Infiltrado linfocitario con centro germinal.

filtrado afecta a las luces alveolares y frecuentemente se dispone alrededor de bronquiolos y vasos de diversos calibres. Hay gran número de células plasmáticas, faltando granulomas y fenómenos de vasculitis necrotizante. El parénquima pulmonar entre los nódulos muestra discreta fibrosis junto a un infiltrado linfoplasmocitario.

El estudio inmunológico con la técnica de inmunoperoxidasa⁶, mostró numerosas células linfoplasmocitarias positivas para IgG a una dilución del 1 %, con cadenas ligeras kappa y lambda.

Caso 2: Paciente de 14 años, sin ningún antecedente familiar o personal de interés. En 1980, con motivo de una infección urinaria se le practicó una radiografía de tórax en donde se le apreciaban lesiones infiltrativonodulares en ambos lóbulos superiores. Seis meses después consulta a nuestro servicio con una historia de tos irritativa, febrícula y pérdida de peso. La exploración clínica no mostró ningún signo anormal.

En los estudios complementarios de laboratorio sólo se puso de manifiesto una velocidad de sedimentación de 43 a la primera hora y un proteinograma electroforético normal, salvo una alfa dos globulina de 1,12 gramos. El mantoux con 5 u. de PPD-RT/23 y las baciloscopias de esputos y orina fueron repetidamente negativas.

Una fibrobroncoscopia no reveló ningún dato anormal, decidiéndose entonces efectuar una toracotomía diagnóstica. Las muestras biopsias procesadas como en el primer caso mostraron: nódulos linfoides con centros germinales y una celularidad muy activa. Presencia de células plasmáticas. El parénquima pulmonar entre los nódulos con infiltrado linfoplasmocitario y total normalidad de los vasos.

Se le aplicó a las muestras la técnica de inmunoperoxidasa⁶, encontrándose positividad para todas las cadenas ligeras y pesadas, pero especialmente intensa para IgM y lambda.

Comentarios

La clasificación anatomopatológica de las neumonías intersticiales difusas crónicas y específicamente las originadas por infiltración predominante de linfocitos, tienen una escasa correlación con la presentación clínica y las manifestaciones radiológicas⁷. Por otra parte no existen datos clínicos, analíticos o radiológicos que aporten nada definitivo al diagnóstico. Estos hechos determinan que el diagnóstico sea siempre establecido desde un punto de vista histológico.

Los hallazgos característicos de la LIP son un infiltrado celular mixto, con predominio de linfocitos bien diferenciados, centros germinales y ausencia de lesiones en ganglios linfáticos y pleura. Este patrón era el encontrado en nuestros dos casos.

El cuadro histológico descrito, plantea el diagnóstico diferencial con otras entidades en las cuales existe un predominio de células linfoplasmocitarias, como son: linfoma pulmonar, pseudolinfoma y granulomatosis linfomatoide.

Para el diagnóstico diferencial del linfoma pulmonar con otras linfoproliferaciones, Saltzstein¹ adoptó los criterios de Rappaport⁸. Las características histológicas de los linfomas están claramente diferenciadas: infiltrado uniforme de linfocitos inmaduros, falta de centros germinales y afectación ganglionar e inclusive de pleura. A pesar de estos criterios diferenciales tan definidos, pueden existir casos limítrofes y en los cuales sólo la evolución puede decidir el diagnóstico. Otros autores han demostrado también la insuficiencia de dichos criterios para hacer el diagnóstico⁹.

Con respecto al pseudolinfoma, hay autores que lo consideran una forma localizada de LIP¹⁰. La diferencia se encuentra en el parénquima pulmonar entre los nódulos, ya que mientras que en el pseudolinfoma es normal, en la LIP se encuentra infiltrado¹¹.

Finalmente, la granulomatosis linfomatoide¹² es más fácil de diferenciar porque presenta lesiones angiocéntricas y necróticas. Es un cuadro que se encuentra más próximo a las vasculitis que a los infiltrados linfoides.

Otro aspecto importante de estos cuadros es considerar su naturaleza benigna o maligna¹³. El problema se complica cuando se ha podido demostrar la transformación de unos en otros. En efecto, se ha descrito el paso de LIP a linfoma ma-



ligno e incluso en una ocasión a granulomatosis linfomatoide. Por otro lado, hay quien considera el pseudolinfoma como una entidad que evoluciona invariablemente a linfoma maligno y prefiere utilizar el término de linfoma premaligno para describir a esta afección¹¹.

En un intento de resolver este problema se encuentra el trabajo de la Clínica Mayo de Julrud et al¹⁴. Con el estudio retrospectivo de sus casos con la tinción de inmunoperoxidasa de las inmunoglobulinas intracelulares, dedujeron las siguientes conclusiones: las neoplasias malignas como el linfoma linfocítico bien diferenciado, son procesos monoclonales y por lo tanto sólo se tiñen un tipo de cadenas, mientras que los procesos benignos son policlonales y se tiñen varias. Nuestros dos casos son policlonales y deducimos una evolución benigna tal como lo atestiguan los controles efectuados.

Por último, aunque el comportamiento de la LIP no sea maligno desde un punto de vista histológico, puede evolucionar en algún caso a una fibrosis pulmonar y desenlace fatal¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas: Classification, therapy and prognosis. *Cancer* 1963; 16:928-955.
2. Carrington CB, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia (abtr.). *Amer J Path* 1966; 48:36.
3. Liebow AA. New concepts and entities in pulmonary disease. En: *The lung*. Baltimore. Williams and Wilkins Company 1968; 336-351.
4. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin N Amer* 1973; 57:808-843.
5. Guerra Fábregas JM, Vidal López G, Sancho Espigule JM, Alegret Bardi F. Neumonía intersticial linfocitaria (LIP). A propósito de un caso. *Rev Clin Esp* 1979; 154:147-150.
6. Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ, Hardy HG. The unlabeled antibody enzyme method of immunocytochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 1970; 18:315-321.
7. Scadding JG, Hinson KFW. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of de lungs). Correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 1967; 22:291-304.
8. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular lymphoma, reevaluation of its position in scheme of malignant lymphoma based on survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9:792-821.
9. Reisch EN, McCormack LJ, Van Ordstrand HS. Pseudolymphoma of the lung. *Chest* 1974; 65:424-427.
10. Spencer H. Pre-lymphomatous states including pseudolymphoma, lymphocytic interstitial pneumonia and Waldenström's macroglobulinemia. En: *Pathology of the lung*. Oxford, Pergamon Press 1977; 941-946.
11. Gibb AR, Seal RME. Primary lymphoproliferative conditions of lung. *Thorax* 1978; 33:140-152.
12. Liebow AA, Carrington CB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Human Pathology* 1972; 3:457-558.
13. Greenberg SD, Heisler JG, Gyorkey F, Jenkins DE: Pulmonary lymphoma versus pseudolymphoma, a perplexing problem. *South Med J* 1972; 65:775-784.
14. Julrud MD, Brown LR, Chin-Yang LI et al. Pulmonary processes of mature-appearing lymphocytes: Pseudolymphoma, well-differentiated lymphocytic lymphoma and lymphocytic interstitial pneumonitis. *Radiology* 1978; 127:289-296.
15. Mcfarlane A, Davies D. Diffuse lymphoid interstitial pneumonia. *Thorax* 1973; 28:768-776.