

Tumor miofibroblástico asociado a síndrome de vena cava superior

Héctor Ortega Jaramillo, M.D.*; Luisa Fernanda Durango Gutiérrez, M.D.**;
María del Pilar Pérez Figueroa***

RESUMEN

El tumor inflamatorio miofibroblástico (TIM) es una entidad patológica infrecuente de causa desconocida, compuesto por células miofibroblásticas diferenciadas acompañadas de plasmocitos, linfocitos y eosinófilos, el cual involucra tejido pulmonar y extrapulmonar. El TIM tiene un curso clínico impredecible, rara vez sufre transformación maligna. La invasión local y el compromiso del mediastino y estructuras hiliares son manifestaciones inusuales; sin embargo, nosotros reportamos un caso de síndrome de vena cava superior asociado a TIM. **Palabras clave:** Tumor inflamatorio miofibroblástico, síndrome de vena cava superior, células miofibroblásticas.

SUMMARY

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is an uncommon pathological entity of unknown cause, composed of differentiated myofibroblastic cells accompanied by plasma cells, lymphocytes and eosinophils, which involves extrapulmonary and pulmonary tissues. IMT has an unpredictable clinical course, rarely undergoes malignant transformation. Local invasion and involvement of the mediastinum and hilar structures are unusual manifestations; however, we reports a case of superior vena cava syndrome and IMT.

Key words: Inflammatory myofibroblastic tumor, vena cava syndrome, myofibroblastic cells

INTRODUCCIÓN

El tumor inflamatorio miofibroblástico representa un grupo infrecuente de tumores mesenquimales de naturaleza y comportamiento incierto, caracterizado por la mezcla de células miofibroblásticas con un prominente infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, eosinófilos, plasmocitos, histiocitos y fibroblastos (1-5). Aunque inicialmente se describió en el pulmón, se ha reportado en otros órganos como el SNC, la órbita, la lengua, la mama, el hígado, el tracto urinario, las glándulas salivares, el páncreas, la tiroides, los nódulos linfáticos y la piel (6-8).

La diversidad de denominaciones para referirse presumiblemente a la misma entidad, refleja la confusión y falta de uniformidad conceptual alrededor de esta patología. En la literatura publicada sobre el tema encontramos como términos aparentemente equivalentes los de granuloma de células plasmáticas, pseudotumor post inflamatorio, el histiocitoma, el fibroxantoma, el xantogranuloma, la proliferación miofibrohistiocítica inflamatoria, la fibroxantoma in-

flamatorio o el xantoma fibroso (1-5). Igualmente, desde el punto de vista de comportamiento biológico, se observa alguna variabilidad. Aunque la mayoría de los reportes lo catalogan como un tumor benigno, ocasionalmente tienen un comportamiento más agresivo de carácter invasivo (9-14), como corresponde al caso por nosotros reportado, con síndrome de vena cava superior por compromiso vascular.

CASO CLÍNICO

Hombre de 38 años de edad, residente en área rural, agricultor, quien consulta por sintomatología de aproximadamente dos años de evolución consistente en disnea de instalación progresiva hasta la disnea en reposo, tos persistente con escasa expectoración mucosida y, dos meses de aparición de edema en extremidades superiores e inferiores y compromiso del estado general con pérdida de 8 Kgs de peso.

Como antecedente de importancia, el paciente refiere haber consultado en otra institución 15 meses antes por disnea y tos. Allí, se le toma una radiografía

* Jefe Sección de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

** Residente III año de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

*** Patóloga, Profesora Departamento de Patología, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: hortega @epm.net.co

de tórax, la cual es informada como infiltrados mixtos con tendencia a la confluencia, y signos de pérdida de volumen a nivel del lóbulo superior derecho. Después de realizar múltiples estudios, se decide practicar una biopsia pulmonar a cielo abierto para aclarar el diagnóstico. El estudio histopatológico es informado como una "Neumonía organizada en fase fibrosa". Se da de alta sin tratamiento específico, experimentando deterioro progresivo de su cuadro clínico.

Niega consumo de cigarrillo y otros antecedentes de importancia.

Al examen de ingreso se encuentra el paciente en malas condiciones generales, con signos de dificultad respiratoria dados por tirajes universales, FR: 26 x min., FC: 112 x min., T.A: 80/60. Edema facial, ingurgitación yugular GII a 90°, edema de miembros superiores y evidencia de circulación colateral en tórax. Disminución de ruidos respiratorios en hemitórax derecho, ruidos cardíacos taquicárdicos. Hígado palpable 3 cms por debajo del reborde costal y edema GII de miembros inferiores.

Los exámenes paraclínicos revelan una anemia microcítica leve, hipergamaglobulinemia e hipoxemia con aumento del gradiente alvéolo arterial de oxígeno. La radiografía de tórax muestra atelectasia del lóbulo superior derecho y la TAC, además de los signos de colapso del lóbulo superior derecho revela la presencia de una masa parahiliar derecha con signos de obstrucción de la vena cava superior (Figura 1) y pequeño derrame pleural bilateral. Se practica fibrobroncoscopia en la que se encuentra estenosis con reducción del 90% de la luz del bronquio lobar superior derecho por imagen compatible con compresión extrínseca del mismo. El lavado, cepillado y biopsias obtenidas del bronquio lobar superior derecho son informadas como inflamación crónica, sin evidencia de malignidad. Se decide realizar mediastinotomía anterior derecha para obtención de material de la lesión descrita para estudio histopatológico, el cual informa reemplazo del tejido pulmonar por proliferación de células fusiformes con núcleos medianos y pleomorfismo moderado, nucleolos evidentes con citoplasma eosinófilo, que se disponen formando haces, algunos arremolinados acompañados por linfocitos y plasmocitos con áreas de neovascularización y fibrosis (Figuras 2 y 3). El estudio inmunohistoquímico es positivo para citoqueratina, actina de músculo liso y ALK-1 (Figura 4). Con base en estos hallazgos se hace diagnóstico de tumor miofibroblástico de pulmón con síndrome de vena cava superior secundario.

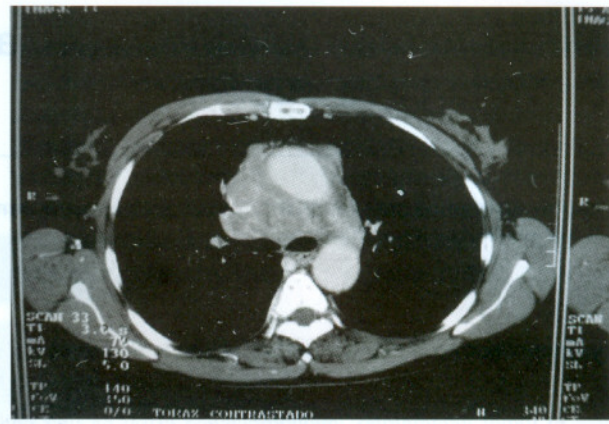


Figura 1. TAC de tórax en la que se observa la lesión tumoral con obstrucción de la vena cava superior.

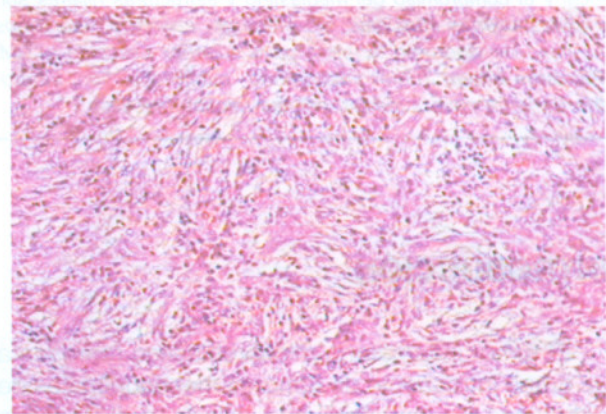


Figura 2. Obsérvese la proliferación neoplásica de células fusocelulares dispuestas en patrón arremolinado, mezcladas con plasmocitos y linfocitos.

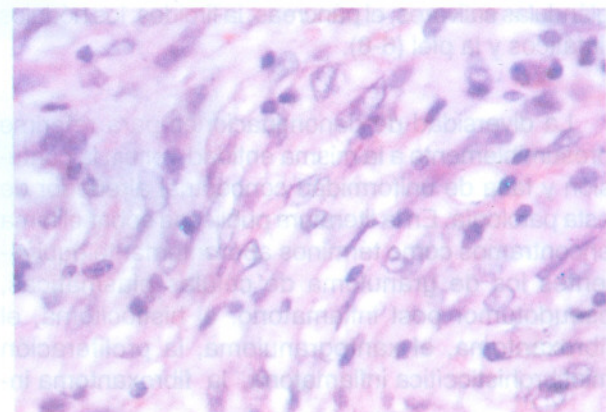


Figura 3. Detalle de las células tumorales: citoplasma alargado de bordes imprecisos y núcleo de cromatina fina. Arriba a la derecha hay dos plasmocitos.

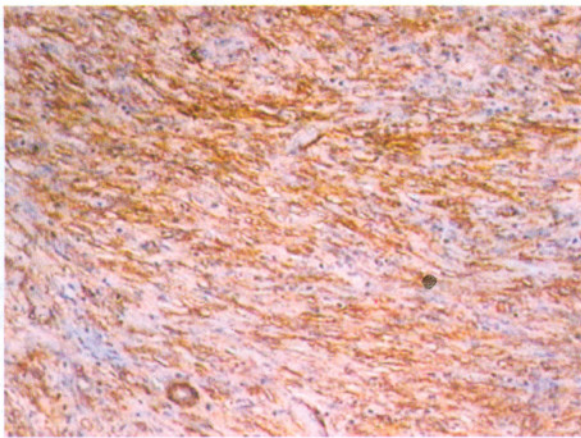


Figura 4. El estudio de inmunohistoquímica positivo para actina de músculo liso, confirma el origen miofibroblástico.

DISCUSIÓN

Los tumores miofibroblásticos representan menos del 1% de los tumores originados en el tejido pulmonar (1,2,3,10,11,13,14). Se pueden encontrar a cualquier edad, aunque el 50% de los casos se han diagnosticado en pacientes menores de 20 años (9,13,15). En la serie de 50 casos del instituto de patología de las fuerzas armadas de Estados Unidos, esta lesión constituyó el 56% de las lesiones benignas en niños, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 28.3 años, sin predominio de género (16).

Aunque aún no se conocen con certeza los mecanismos fisiopatológicos responsables de su origen y crecimiento, se ha aceptado en general, que estos tumores son expresión de una reacción inflamatoria inusual con una apariencia histológica variable. Suele observarse una proliferación de células fusiformes que se diferencian a miofibroblastos en un estroma colágeno con infiltrado inflamatorio difuso. El estímulo inicial es desconocido, pero en una tercera parte de los pacientes existe un antecedente de infección pulmonar reciente por lo que se ha postulado que una neumonía organizada podría encarnar una fase precursora del tumor miofibroblástico (9,10,14,15). Sin embargo, recientemente se ha cuestionado la naturaleza inflamatoria de dicha lesión teniendo en cuenta las características invasoras de algunas de ellas, y la recurrencia informada entre el 5 y el 9% de los casos después de extirpación quirúrgica, hechos que parecen estar a favor de su naturaleza neoplásica, al igual que el hallazgo de algunas anomalías genéticas recurrentes en el cromosoma 2, particularmente asociadas a disregulación del gen ALK (Anaplastic Lymphom Kinasa) localizado en la posición 2p23. (6,17-20). Este hallazgo ha conducido a la formula-

ción de una hipótesis que señala que dichas alteraciones determinan la síntesis de nuevas proteínas que alteran la fosforilación intracelular responsable de una potencial transformación neoplásica. La sobre-expresión del gen ALK se puede detectar por técnicas de inmunohistoquímica mediante la utilización de anticuerpos contra la proteína 80 (19,20).

Algunos trabajos han reportado presencia del virus de Epstein Barr en las células tumorales 6 y otros la del virus Herpes 8, acompañado de sobreexpresión de IL-6 y ciclina D1, factores que junto con las proteínas virales FLIP y Bcl2 contribuirían a la patogénesis, al estimular la proliferación descontrolada de miofibroblastos (18,19).

Las lesiones varían de 0.5 a 36 cms de diámetro con un promedio de aproximadamente 5 cms, usualmente no son encapsuladas y su color es blanco o amarillo. La hemorragia y los focos de necrosis son hallazgos inusuales (9,11,16).

Se han descrito tres patrones histológicos predominantes. La neumonía organizada, el fibrohistiocitoma, con una mayor proporción de fibroblastos e histiocitos y relativa ausencia de células inflamatorias y el tradicionalmente denominado granuloma de células plasmáticas o tipo linfoplasmocítico. Sin embargo, se observa con frecuencia una mezcla de ambos patrones con presencia de miofibroblastos (9,11,15,16), tal como ocurre en el caso presentado. Otros hallazgos ocasionalmente descritos son la presencia de áreas de necrosis, hemorragia, calcificaciones, osificación y grados variables de vasculitis en una minoría de casos. La acumulación de inmunoglobulina citoplasmática puede dar como resultado la observación de cuerpos de Rusell (3). El estudio con técnicas de inmunohistoquímica es positivo para la vimentina, la actina y la desmina (16).

En el tipo correspondiente a la neumonía organizada, existe un infiltrado inflamatorio linfocítico con fibrosis alrededor de la lesión. La inflamación y la fibrosis llegan a comprometer los bronquiólos y ocasionalmente se observa formación de microabscesos. Los fibroblastos proliferan en la luz alveolar en medio del exudado fibrinoso y las células inflamatorias. La cavitación puede ocurrir en algunas instancias. En raros casos se ha detectado depósito de calcio en las paredes alveolares. Células gigantes multinucleadas se observan ocasionalmente (9,21,22). En el caso presentado, es interesante señalar que el patrón histológico informado en la biopsia pulmonar realiza-

da 15 meses antes corresponde a una neumonía organizada con fibrosis, diferente al patrón tumoral encontrado en el último estudio histopatológico realizado.

En el fibrohistiocitoma, el patrón es similar al de un histiocitoma fibroso intradérmico con células espinosas que presentan núcleos normocrómicos, con escasas mitosis, cantidades variables de colágeno y fibras elásticas que respetan la arquitectura alveolar. Las células predominantes son plasmocitos y linfocitos. Se pueden observar agregados linfoides confluentes con formación de centros germinales. Las colecciones de células inflamatorias infiltran los bronquiolos y la luz alveolar (4,6,9,11,23).

El patrón linfoplasmocítico se caracteriza por una extensa proliferación de linfocitos y células plasmáticas con formación de centros germinales, con grados variables de fibrosis (4,6,9,11,23).

El 40 – 60% los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico al cual se llega como consecuencia de un hallazgo incidental en la radiografía de tórax. Los síntomas más comunes son la tos, la hemoptisis, el dolor torácico y la disnea. Ocasionalmente se presenta cianosis, hipocratismo digital, fatiga y pérdida de peso. Se ha descrito obstrucción traqueal o bronquial por compresión extrínseca o lesión intraluminal con historia de neumonía recurrente o atelectasias (24). La invasión de órganos vecinos es infrecuente pero existen informes de compromiso costal, vertebral o esofágico. Cuando se localizan cerca al hilio pueden extenderse y comprometer estructuras vasculares como la vena cava superior (1,9,11,12,15), como en nuestro paciente, situación informada previamente en otros ocho casos (11,13).

Los exámenes paraclínicos usualmente son normales. En ocasiones se encuentra anemia, leucocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación e hipergamaglobulinemia (2, 9,16).

La presentación radiológica más frecuentes es como nódulo pulmonar solitario o masa pulmonar, con forma redondeada y bordes bien definidos. El 40% se localiza en los lóbulos superiores, el 15% presenta calcificaciones y el 5% se cavita. El derrame pleural se ha descrito en el 13% de los casos y la presencia de múltiples nódulos en el 5% (1,3,9,15).

En la tomografía se pueden observar lesiones de aspecto lobulado, de bordes nítidos, con coeficiente

de atenuación heterogéneo y realce variable con la administración de medio de contraste. La resonancia magnética suele mostrar en T1 lesiones con densidad de mayor intensidad que las observadas en el músculo esquelético y en el T2 una señal de alta intensidad con realce heterogéneo posterior a la administración del Gadolinium (1,15).

El tratamiento es, en la mayoría de los casos, la resección quirúrgica, la cual suele ser curativa. Se ha descrito recurrencia en el 5% de los casos (2,9,15). En algunos casos con invasión de estructuras vecinas no susceptible de resección quirúrgica, se han utilizado los corticosteroides y la radioterapia de manera empírica y anecdótica (2, 25).

La presentación de nuestro caso, correspondiente a un tumor miofibroblástico de comportamiento invasivo que condujo a la aparición de un síndrome de vena cava superior, sugiere que el pseudotumor inflamatorio pulmonar corresponde a un grupo heterogéneo de lesiones que requieren la aplicación de estrictos criterios histopatológicos y de técnicas de inmunohistoquímica y moleculares, que contribuyan a discriminar el tumor miofibroblástico de lesiones inflamatorias y reparativas y de tumores malignos como el fibrosarcoma o los tumores fibrohistiocíticos de diferentes grados de malignidad, cuyo comportamiento variable puede contribuir a la confusión existente alrededor de esta lesión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agrons GA, Rosado-de-Christerson ML, Kirejczyk WH, Conran RM, Stocker JT. Pulmonary inflammatory pseudotumor: Radiologic features. *Radiology* 1998; 206: 511 – 518.
2. Berardi R.S., Lee S.S., Chen H. P., Stines G. J. Inflammatory Pseudotumors of the Lung. *Surgical Gynecology Obstetrics* 1983; 156: 89- 96.
3. Bahadori RS, Liebow AA. Plasma cell granulomas of the lung. *Cancer* 1973; 31: 191 – 208.
4. Hartman G. E., Shochat S. J. Primary pulmonary neoplasms of childhood: A review. *Ann Thorac Surg* 1983; 36 : 108- 119.
5. Cerfolio R. J., Allen M. S., Nascimento A. G. et all. Inflammatory Pseudotumor of the lung. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 933- 936.
6. Coffin C. M., Watterson J. Priest J. R., Dehner L. P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (Inflammatory pseudotumor): A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 15: 1146-1156.

7. Calderazzo M., Gallelli A., Barbieri V., et al. Inflammatory pseudotumor of the lung presenting as an airway obstructive syndrome. *Resp. Med.* 1997; 91: 314- 318.
8. Kim W. S., Yeon K. M., Chi J. G. Inflammatory pseudotumor of the lung, manifesting as a posterior mediastinal mass. *Pediatr. Radiol* 1992; 22: 467- 468.
9. Matsubara O, Tan-Liu NS, Kenney RM, Mark EJ. Inflammatory pseudotumor of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrosis histiocytoma of plasma cell granulomas in 32 cases. *Hum pathol* 1988; 19: 807 – 814.
10. Dehner LP., The enigmatic inflammatory pseudotumors: the current state of our understanding or misunderstanding. *J. Pathol* 2000; 192(3): 277- 279.
11. Dueñas C, Ojeda P, Rueda G. Pseudotumor inflamatorio del pulmón, nueve casos. Una nueva clasificación histológica. *Rev Colom Neumol* 1992; 4(1): 29- 33.
12. Warter A., Satge D., Roeslin N. Angioinvasive plasma cell granulomas of the lung. *Cancer.* 1987; 59: 437- 443.
13. Dubilier LD, Bryant LR., Danielson GK. Histiocytoma (Fibrous xanthoma) of the lung. *Am J Surg* 1968; 115: 420 – 426.
14. Ishida T., Oka T., Nishino T, Tateishi M., Mitsudomi T., Sugimachi K. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults: radiographic and clinicopathological analysis. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 90 – 95.
15. Pettinato G. , Manivel J. C., De Rosa N., Dehner L. P. Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma) . Clinicopathologic study of 20 cases with immuno-histochemical and ultrastructural observations. *Am J. Clinic Pathol*, 1990; 94:538-546.
16. Zeren H., Travis W., Fleming MV., Gaal AA., Koss MN. Inflammatory pseudotumor of the lung: a clinicopathological study of 50 cases. *United States and Canadian Academy of Pathology Abstracts.* 1995; 913.
17. Cook J. R., Dehner L. P. , Collins M. H, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the Inflammatory Myofibroblastic Tumor. A comparative immuno-histo-chemical study. *Am J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 1364- 1371.
18. Arber D. A., Kamel O W., van de Rijn M, et al. Frequent presence of the Epstein- Barr virus in inflammatory pseudotumor. *Human Pathol* 1995, 26: 1093- 1098.
19. Coffin Cheryl M., Patel Ankita, Perkins Sherne, Elenitoba Johnson, Kojo S. J, et al. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in Inflammatory Myofibroblastic Tumor. *Mod Pathol* 2001; 14 : 569- 576.
20. Cessna M. H., Zhou H., Sanger W. G., Perkins S. L, et al. ALK1 and p80 in inflammatory Myofibroblastic Tumor and its mesenchymal mimics: A study of 135 cases. *Mod Pathol* 2002; 15(9): 931- 938.
21. Helixion MA., Havey AD., Zerwekh JE., Breslau NA., Gardner DW. Plasma cell granulomas producing calcitriol and hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1986; 105: 379 – 381.
22. Wentworth P., Linch MJ., Fallis JC., Turner JA., Lowden JA., Conen PE. Xanthomatous pseudotumors of the lung: a case report with electron microscope and lipid studies. *Cancer* 1968; 22: 345 – 355.
23. Kuzela D., Ultrastructural study of postinflammatory tumor of the lung. *Cancer* 1975; 36: 149 – 156.
24. Yidirim Z., Soysal O, Gökirmak M., Cihan HB., Mizrak B., Hasanoglu HC. Endobronchial inflammatory pseudotumor: A cause of chronic cough. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1999; 7: 326 – 328.
25. Hoover S.V., Granston AS., Koch DF., Hudson TR. Plasma cell granulomas of the lung, response to radiation therapy. *Cancer* 1977; 39: 123 - 125.