

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Sr. Director: El espectro de los tumores neuroendocrinos pulmonares (TNP) ha sido ampliado, eliminando la clasificación excesivamente simplista que diferenciaba a los tumores carcinoides típicos de los atípicos, donde se incluía toda una gama de tumores más o menos indiferenciados como los carcinomas de células pequeñas.

En la actualidad se acepta la existencia de toda una serie de estirpes tumorales intermedias que van desde los bien diferenciados y, por tanto, de mejor pronóstico, a los pobremente diferenciados y más agresivos.

Se presenta un caso de una paciente de 48 años de edad con antecedentes personales de fumadora de 30 cigarrillos/día; mastopatía fibroquística y hepatitis postransfusional, que consultó en nuestro servicio por un dolor inespecífico en el tórax que no se acompañaba de sintomatología respiratoria ni afectación del estado general. El examen físico y la analítica fueron normales.

En la radiografía simple de tórax se visualizó un nódulo pulmonar solitario de 2 x 2 cm, sin calcio en su interior y localizado en lóbulo superior izquierdo, y en la tomografía axial computarizada se confirmó la presencia de dicho nódulo, con valores tomodensitométricos sólidos, periférico y que no contactaba con la pared torácica. La fibrobroncoscopia no aportó ningún dato adicional a excepción de una variante anatómica del árbol bronquial izquierdo.

En la espirometría se halló un FEV₁ de 2,7 l y una FVC de 3,7 l y el electrocardiograma era normal. La paciente fue intervenida quirúrgicamente y se le practicó lobectomía superior izquierda. El estudio histopatológico de la pieza demostró la presencia de un carcinoma neuroendocrino de células grandes que respetaba la pleura, los márgenes de resección quirúrgica y los ganglios linfáticos.

Los carcinomas neuroendocrinos de células grandes (CNCG) son TNP que presentan un patrón histopatológico intermedio entre los carcinoides típicos y los carcinomas indiferenciados de células pequeñas. Se caracterizan por localizarse a nivel periférico pulmonar¹ y, como ocurrió en nuestro caso, sólo pueden ser distinguidos de un tumor carcinóide cuando se examinan con microscopía electrónica e inmunohistoquímica, tras la resección quirúrgica. Las muestras que se obtienen a través del broncoscopio y de la punción transtorácica nunca aclaran el diagnóstico. Desde el punto de vista clínico, es frecuente, como en nuestro caso, la presentación clínica oligosintomática o incluso sin ningún tipo de clínica².

Lo que define de forma inequívoca a estos tumores es su histología. En la microscopía óptica tienen el típico aspecto de un TNP, desde el punto de vista citológico presentan células de gran tamaño, un elevado índice mitótico, necrosis tumoral y un patrón, tanto en inmunohistoquímica como en microscopía electrónica, que confirma el origen neuroendocrino de la neoplasia³. Todos estos datos se hallaban presentes en el estudio his-

tológico del caso que presentamos. Algunos autores han encontrado correlación entre los niveles séricos de enolasa neuroespecífica y la respuesta clínica tumoral⁴.

En cuanto al pronóstico, los CNCG tienen una supervivencia peor que los carcinoides típicos pero mejor que los carcinomas indiferenciados de células pequeñas, constituyendo tumores altamente agresivos¹⁻³. En la serie de Warren¹, de 10 pacientes en estadio I, sólo uno estaba vivo a los 2 años y todos los pacientes en estadios II o III de la enfermedad murieron por diseminación metastásica en los 2 años que siguieron a su resección quirúrgica. Estos autores recomiendan dar quimioterapia adyuvante tras cirugía a estos pacientes con independencia del estadio de la enfermedad.

Se trata, por tanto, de un tumor que debe ser conocido, a fin de evitar confusiones tanto con los carcinoides como con los carcinomas de células grandes no neuroendocrinos.

M.J. Roca, J. Freixinet y L. López
Unidad de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

1. Warren WJ, Faber LP, Gauld VE. *J Thorac Surg* 1989; 98: 321-332.
2. Mark EJ, Ramírez JF. Peripheral Small-cell carcinoma of the lung resembling Carcinoid tumor. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 263-269.
3. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB, Nieman L et al. Neuroendocrine Tumors of the lung with proposed criteria for Large-cell Neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-553.
4. Delmonte VC, Alberti O, Saldiva PHN. Large cell carcinoma of the lung. Ultrastructural and immunohistochemical Features *Chest* 1986; 90: 524-527.

Derrame pleural secundario a un brote lúpico en una paciente hemodializada

Sr. Director: En el 40-50% de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se producen lesiones pleuropulmonares durante el curso de la enfermedad, siendo la afectación pleural la manifestación clínica más frecuente¹. La pleuritis, con o sin derrame pleural, se considera uno de los criterios de actividad durante el curso natural del LES. La actividad clínica e inmunológica lúpica disminuye en la mayoría de pacientes con LES y enfermedad renal terminal secundaria², y resulta excepcional la detección de serositis como manifestación de la misma. Se desconoce si este fenómeno de agotamiento de la enfermedad *burn out* es debido al estado urémico o al tratamiento con diálisis³. Se presenta un caso de derrame pleural secundario a un brote lúpico en una paciente hemodializada por LES.

Mujer de 31 años, diagnosticada de insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía lúpica 4 años antes. Recibió tratamiento esteroide e inmunosupresor, sin conseguir mejoría de la función renal, motivo por el cual se incluyó en programa de hemodiálisis 2 meses antes de su ingreso, mostrando entonces ANA positivo 1/160, anti-ADN 1/80 y radiografía de tórax normal. En un control posterior, la paciente refería astenia y febrícula vespertina, objetivándose en la radiografía de tórax un derrame pleural derecho moderado. En las pruebas complementarias destacaban: VSG, 96 mm; hemoglobina, 8,1 g/dl; hematócrito, 28%; ANA positivo homogéneo, 1/640; ANA positivo moteado, 1/1.280; anti-ADN 1/160, fracciones de complemento C3 30 mg/dl y C4 15 mg/dl, con un Mantoux negativo. Se realizó una toracocentesis exploradora que mostraba un líquido claro con LDH 251 U/l, proteínas totales 4 g/dl, glucosa 91 mg/dl, pH 7,45, leucocitos 250 U/l, ADA 19,2 U/l, con baciloscopia, estudio de micobacterias y citología negativas, junto a ANA positivo homogéneo, 1/320; ANA positivo moteado, 1/640; anti-ADN 1/160; C3, 6 mg/dl; C4, 7 mg/dl, y factor reumatoide negativo, sin observar células LE. La biopsia pleural no mostró granulomas ni atipias, sin obtenerse suficiente muestra para inmunofluorescencia. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/48 h, desapareciendo el derrame pleural al séptimo día.

La patogenia del derrame pleural en el LES no está bien definida, presumiblemente sea el resultado del aumento de la permeabilidad capilar, en relación con una respuesta inmune localizada⁴. El diagnóstico de derrame pleural lúpico puede confirmarse por la presencia de células LE en el líquido pleural. En ausencia de éstas, la detección en líquido pleural de ANA a títulos mayores de 160 o cociente pleuroplasmático superior a uno, y/o niveles disminuidos de complemento, son prácticamente diagnósticos⁵. Durante la diálisis, una serositis es excepcional y puede relacionarse con el LES cuando: a) hay evidencia de otras manifestaciones lúpicas (clínicas y/o serológicas); b) no responden a la terapia de diálisis intensiva, y c) se excluye infección del líquido pleural, tuberculosis y tromboembolismo pulmonar. Al parecer, la reducción de la actividad clínica del LES en la insuficiencia renal crónica terminal podría estar influida por la propia hemodiálisis, que podría suprimir la inflamación y acumulación de líquido en la cavidad pleural, y/o por la uremia, a través de su efecto inmunomodulador (aumento de la actividad de las células supresoras, disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos a mitógenos)⁶.

El caso descrito enfatiza que ante un derrame pleural en un paciente con LES, a pesar de estar en programa de hemodiálisis, debe descartarse un brote lúpico.

M. Izquierdo Patrón, E. Andrés*, y M. Haro Estarriol
Secciones de Neumología y *Nefrología. Hospital General de Albacete.

1. Haupt M, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus: analysis of the pathogenic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981; 71: 789-791.

- Nossent HC, Swaak TJG, Berden JHM and the Dutch Working Party on systemic lupus erythematosus. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1990; 89: 169-174.
- Cheigh JS, Stenzel KH, Rubin AL, Charni J, Sullivan JF. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic renal failure. *AM J Med* 1983; 75: 602-606.
- Inour T, Kanayama Y, Ohe A, Kato N, Horiguchi T, Ishii M et al. Immunopathologic studies of pneumocistis in systemic lupus erythematosus. *Ann Inter Med* 1979; 91: 30-34.
- Good JT, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibody titers. *Chest* 1983; 84: 714-718.
- Arias M, González M. El sistema inmune en la uremia. *Conceptos actuales. Rev Clin Esp* 1991; 188: 63-64.

Tratamiento con imipenem de la nocardiosis pulmonar

Sr. Director: Las sulfamidias son los antibióticos de primera elección en el tratamiento de la nocardiosis pulmonar (NP)¹. El trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX) ha demostrado también ser clínicamente efectiva contra este germen, aunque no existe la certeza de que la adición de trimetoprim al sulfametoxazol mejore su actividad antimicrobiana, debido a que trimetoprim es inactivo frente a *Nocardia*. Sin embargo, se han descrito fallos terapéuticos con estos fármacos², y además en algunas ocasiones producen toxicidad sobre la médula ósea y/o rash cutáneo que obligan a modificar el tratamiento³. Debido a ello, en los últimos años se han ensayado distintas pautas terapéuticas alternativas que pudieran ser utilizadas en caso de no poder recurrir a las sulfamidias. Varios estudios de susceptibilidad in vitro han demostrado que *Nocardia* es sensible a distintos antibióticos como la minociclina, cloranfenicol, cicloserina, aminoglucósidos, quinolonas y algunas cefalosporinas de tercera generación^{4,6}. El imipenem ha demostrado también ser un fármaco particularmente activo in vitro frente a *Nocardia*⁴; sin embargo, se desconoce si presenta igualmente actividad in vivo. Lo et al¹ describieron recientemente el primer caso de NP, en un paciente con un linfoma, tratado con éxito con imipenem en monoterapia.

Presentamos un caso de NP en un paciente diagnosticado de síndrome de Evans, que recibía tratamiento corticoide, con respuesta favorable al tratamiento antibiótico con imipenem.

Varón de 71 años de edad que acudió a nuestro centro por presentar desde hacía 10 días fiebre de 39 °C, tos con expectoración hemoptoica y disnea progresiva hasta hacerse de reposo. Entre sus antecedentes personales destacaban insuficiencia renal crónica y carcinoma vesical diagnosticado 12 años an-

tes, que se intervino mediante cistectomía más linfadenectomía. Tres años después, se le diagnosticó una metástasis ósea solitaria supraclavicular de carcinoma epidermoide bien diferenciado, sin encontrarse el tumor primitivo, y se trató con quimioterapia sistémica. El paciente entró en remisión y estuvo asintomático hasta hace un año, cuando presentó un cuadro de anemia más trombopenia autoinmune, diagnosticándose de síndrome de Evans, por lo que recibía desde entonces prednisona a dosis de 50 mg/día por vía oral. Al ingreso la creatinina fue 4,4 mg/100 ml, BUN 96 mg/100 ml y la VSG de 94 mm a la primera hora; el hemograma presentaba una leucocitosis de 16.690 cél/μl (neutrófilos, 74,7%), hemoglobina 15,1 g/100 ml y plaquetas 115.000 cél/μl. La radiografía de tórax mostraba una condensación parenquimatosa alveolar en lóbulo superior izquierdo. La tomografía axial computarizada toracoabdominal evidenció una condensación pulmonar cavitada con un pequeño derrame pleural bilateral (fig. 1). Tras iniciarse tratamiento empírico con imipenem a dosis de 500 mg/6 horas por vía intravenosa, se realizó una fibrobroncoscopia que no evidenció lesiones macroscópicas. La tinción de Ziehl-Neelsen modificada del lavado broncoalveolar objetivó numerosos microorganismos filamentosos, ramificados y sin formar gránulos, que en el cultivo se identificaron como *N. asteroides*. El estudio de susceptibilidad in vitro puso de manifiesto la sensibilidad de *Nocardia* a imipenem, TMP-SMX, amikacina, ceftriaxona y cefotaxima, por lo que se continuó el tratamiento con imipenem durante 21 días, quedando afebril el enfermo en 4 días. En la radiografía de tórax efectuada al finalizar el tratamiento intravenoso se evidenció una gran mejoría radiológica, por lo que se continuó el tratamiento con TMP-SMX por vía oral durante 6 meses. En la actualidad el enfermo continúa asintomático al año del diagnóstico.

El éxito terapéutico con imipenem obtenido en este paciente inmunodeprimido sugiere que el imipenem empleado solo o en combinación con otros antibióticos puede ser una alternativa en el tratamiento de la NP de aquellos pacientes en los que falla el tratamiento con sulfamidias o éstas no son bien toleradas.

P.J. Cordero, M. Perpiñá y E. Martínez
Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

- Lo W, Rolston KV. Use of imipenem in the treatment of pulmonary nocardiosis. *Chest* 1993; 103: 951-952.
- Cordero PJ, Menéndez R, Santos M, Ponz F, Marco V. Nocardiosis pulmonar. Características clínicas y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 1994; 30 Supl 1: 79.
- Cockerill FR, Edson RS, Roberts GD, Waldorf JC. Trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant *Nocardia asteroides* causing multiple hepatic abscesses. *Am J Med* 1984; 77: 558-560.
- Berkey P, Moore D, Rolston K. In vitro susceptibilities of *Nocardia* species to newer antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemoter* 1983; 32: 1.078-1.079.
- Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. *J Infect Dis* 1976; 134: 286-289.
- Presant CA, Wiernik PH, Serpick AA. Factors affecting survival in nocardiosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1.444-1.448.

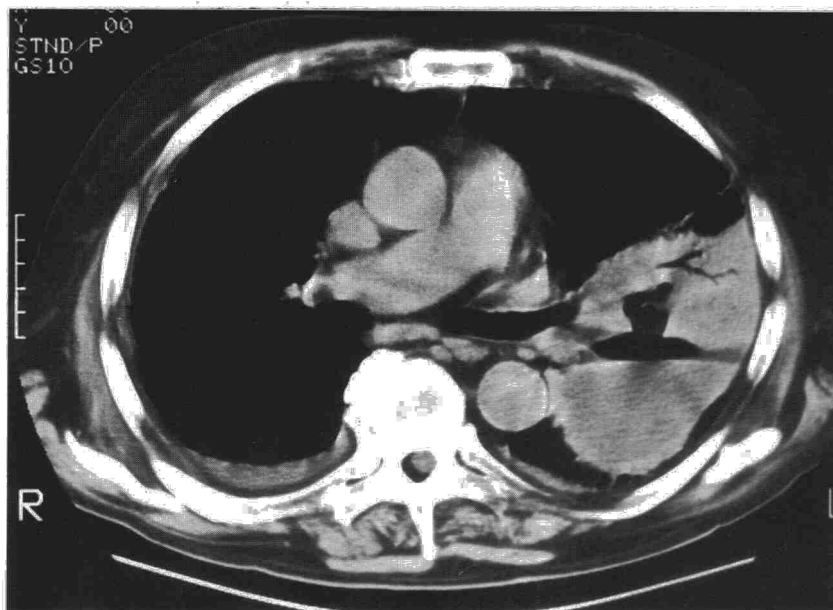


Fig. 1. Condensación pulmonar cavitada en lóbulo superior izquierdo con derrame pleural bilateral (TC torácica).