



Asociación de neumonía intersticial linfoide, inmunodeficiencia común variable y linfoma no hodgkiniano

M.A. Morales Gordillo, F. Capote Gil, G. Soto Campos, J.M. Sánchez Navarro^a, L. Gómez Izquierdo^b y J.M.^a De Blas Orlando^c

Servicio de Neumología. ^a Servicio de Cirugía Torácica. ^b Servicio de Anatomía Patológica. ^c Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Se presenta una paciente diagnosticada de neumonía intersticial linfoide mediante biopsia pulmonar abierta, ante un cuadro de tos improductiva, astenia e infiltrados pulmonares bilaterales. Fue diagnosticada, así mismo, de inmunodeficiencia común variable en base a la presencia de hipogammaglobulinemia, sinusitis de repetición y síndrome diarreico. En su evolución desarrolló un linfoma no hodgkiniano que se diagnosticó mediante citología de un derrame pleural. Se revisa la asociación entre estos procesos y se considera la idea ya preconizada por otros autores de tipificar la neumonía intersticial linfoide como un proceso prelinfomatoso.

Arch Bronconeumol 1994; 30:170-173

Association of lymphoid interstitial pneumonia, common variable immunodeficiency and non-Hodgkin's lymphoma

We describe a woman with lymphoid interstitial pneumonia diagnosed by open lung biopsy following a profile of unproductive cough, weakness and bilateral lung infiltrates. The patient was also diagnosed as having common variable immunodeficiency based on hypogammaglobulinemia, repeated sinusitis and persistent diarrhea. Exfoliative cytology of pleural effusion revealed the development of non-Hodgkin's lymphoma. We review the associations among these processes and consider the suggestion made by other authors that lymphoid interstitial pneumonia be considered a prelymphomatous process.

Introducción

La neumonía intersticial linfoide ha sido descrita como una entidad asociada a la inmunodeficiencia común variable (ICV)¹. Consiste en una infiltración pleomórfica difusa del intersticio pulmonar por parte de linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos. Aunque su etiología es desconocida, su asociación a otros procesos sistémicos como síndrome de Sjögren, lupus eritematoso diseminado, miastenia grave, anemia perniciosa, hepatitis crónica, etc.^{2,3}, ha hecho pensar que se trata de un proceso mediado inmunológicamente. Los casos asociados a síndrome de Sjögren y a hipogammaglobulinemia^{2,4,5} pueden presentar progresión a linfomas malignos.

La ICV es un síndrome caracterizado por hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas de repeti-

ción (fundamentalmente nasosinusales y pulmonares) y giardiasis intestinal. Aunque su etiopatogenia es desconocida, se han observado trastornos funcionales de los linfocitos T^{6,7}, así como alteraciones funcionales o de la maduración de los linfocitos B^{8,9}, los cuales muestran un recuento normal en sangre periférica. Se han descrito asociaciones con enfermedades autoinmunes (como enfermedad de Behçet, anemia hemolítica, anemia perniciosa y alopecia *areata*)^{1,10-12}, procesos linfoproliferativos^{13,14},seudolinfoma¹, carcinoma gástrico¹, colelitiasis¹⁵, neumonía intersticial linfoide¹, bronquiectasias¹⁵, timoma¹⁶, granulomatosis generalizada¹⁷ y amiloidosis¹⁸.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de neumonía intersticial linfoide (NIL) que presentó una ICV con ulterior desarrollo de un linfoma no hodgkiniano.

Caso clínico

Se trataba de una paciente de 35 años, vista en nuestro servicio por vez primera en septiembre de 1988, que contaba como antecedentes personales haber presentado una

Correspondencia: Dr. M.A. Morales Gordillo, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. M. Siurot, s/n. 41013 Sevilla.

Recibido el 14-6-93; aceptado para su publicación el 23-6-93.

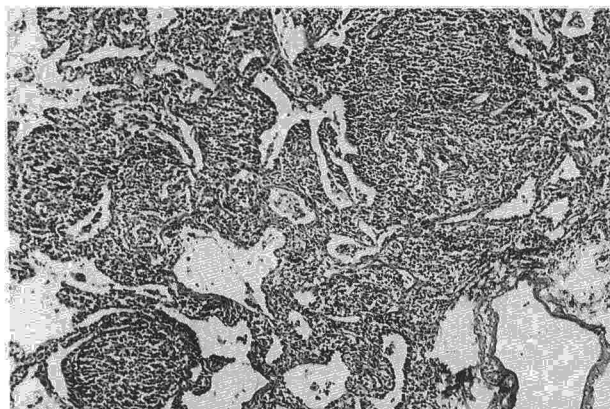


Fig. 1. Biopsia pulmonar (x 10). Neumonía intersticial linfoide. Se aprecia una infiltración difusa y masiva del intersticio pulmonar por linfocitos.

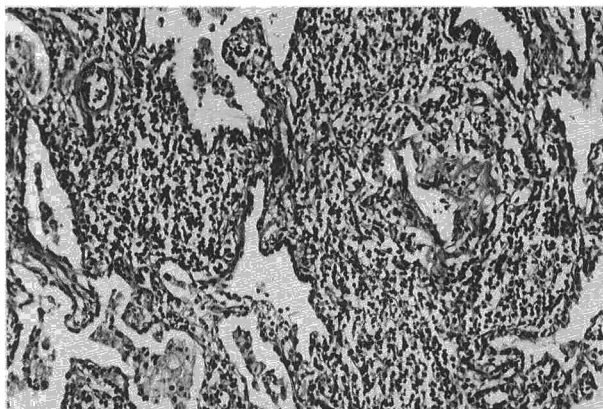


Fig. 2. Biopsia pulmonar (x 20). Ampliación de la figura 1.

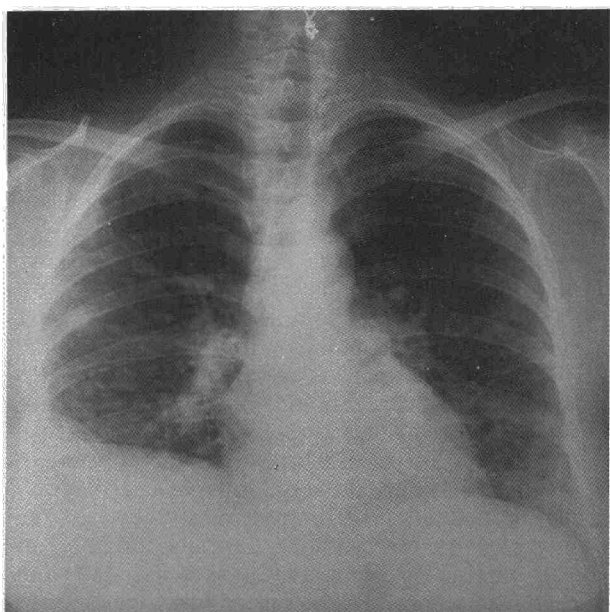


Fig. 3. Radiografía de tórax. Infiltrado intersticioalveolar bilateral. Reacción pleural derecha postoracotomía.

neumonía a los 9 años de edad, sinusitis y otitis de repetición, y haber sido colecistectomizada 4 años antes e intervenida de mioma uterino 10 años antes, como dos partos normales posteriormente. Desde hacía 4 años mantenía de 2 a 4 deposiciones diarias líquidas o pastosas de coloración amarillo verdosa sin moco, sangre ni pus.

Fue remitida a nuestras consultas por un cuadro de tos improductiva de predominio nocturno de 2 años de evolución. Desde entonces aquejaba, además de la tos, temporadas con sensación febricular termometrada que cedía con antibióticos de amplio espectro y desde hacía 5 meses refería además astenia.

En la exploración no se objetivaron alteraciones de interés. Entre los datos complementarios destacaba una ligera leucopenia y una radiografía de tórax, donde se observaba un borramiento de la silueta cardíaca izquierda y un infiltrado intersticioalveolar bilateral de predominio periférico. Los datos analíticos, que incluyeron hemograma, VSG, glucosa, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, triglicéridos, colesterol y

bioquímica hepática, resultaron normales. Fueron negativos el fenómeno LE y la determinación de anticuerpos antinucleares. La exploración funcional respiratoria (espirometría, determinación de volúmenes estáticos por pletismografía, resistencia de la vía aérea, patrón ventilatorio, presión inspiratoria máxima y capacidad de difusión de CO) fue rigurosamente normal. Se realizó una fibrobroncoscopia en la que no se observaron hallazgos intraluminales. El estudio citológico del broncoaspirado fue negativo y la histología de la biopsia transbronquial realizada mostró un infiltrado intersticial linfoide inespecífico. Se practicó una TAC de tórax y abdomen donde aparecía un patrón intersticial bilateral pulmonar, con un pequeño nódulo en pulmón derecho, adenopatías en mediastino anterosuperior y esplenomegalia.

Mediante una biopsia pulmonar abierta, realizada 4 meses después, se obtuvieron dos muestras, una del lóbulo medio y otra del lóbulo inferior. El estudio histológico de las piezas mostró un infiltrado intersticial por células mononucleadas, fundamentalmente linfocitos maduros, acompañado de células plasmáticas e histiocitos, con tendencia a formar centros germinales secundarios sin afectación vascular, compatible con una neumonía intersticial linfoide (figs. 1 y 2). Los distintos estudios microbiológicos fueron negativos. El estudio de inmunoperoxidasas resultó inespecífico, con negatividad para inmunoglobulinas y PAN B, y positivo para ACL y PAN T.

En una revisión periódica posterior, 2 años después, se detectó en el hemograma la presencia de una leucopenia con linfopenia absoluta, normalidad de las series roja y plaquetaria. La velocidad de sedimentación glomerular era de 6 mm a la primera hora. La radiografía de tórax prácticamente no mostraba cambios (fig. 3) y en las radiografías de senos paranasales se observaba una ocupación parcial del seno maxilar izquierdo. La exploración funcional respiratoria resultó normal exceptuando una capacidad de difusión del CO baja (57 %). Se encontró una intensa hipogammaglobulinemia con Ig G de 272 mg/dl, Ig A de 56,40 mg/dl e Ig M de 38,50 mg/dl. La fracción C4 del complemento estaba asimismo descendida (17,30 con VN: 20-50). El estudio de las subpoblaciones linfocitarias detectó valores de CD4 y CD19 ligeramente disminuidos con un incremento de la actividad fagocitaria de granulocitos y monocitos. Se realizó un estudio in vivo de inmunidad celular mediante tests cutáneos (Multitest IMC) que resultaron negativos. Se programó un estudio digestivo para valoración de su cuadro diarreico incluyendo una prueba de sobrecarga oral de glucosa, determinación de grasa y estudio microbiológico de heces y un test de D-xilosa que resultaron normales o negativos. Una endoscopia oral digestiva mostró una gastritis crónica super-

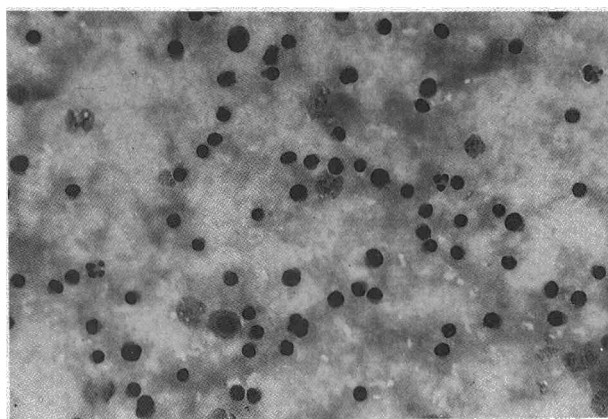


Fig. 4. Citología de líquido pleural. Población mayoritaria de linfocitos grandes neoplásicos. Presencia de aisladas células mesoteliales.

ficial del antro gástrico y la biopsia de la porción posbulbar duodenal mostró una mucosa de intestino delgado estructuralmente normal con déficit de Ig A, sin signos de hiperplasia linfoide ni visualización de *Giardia lamblia*.

Con los datos analíticos obtenidos y con el espectro clínico de la paciente se estableció el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, comenzando tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas por vía intravenosa de forma periódica con aceptable evolución clínica. Un estudio inmunológico efectuado posteriormente mostró un cociente CD4/CD8 de 0,7 con descenso del número de linfocitos B en sangre periférica. El CH50, el test de transformación linfoblástica y el estudio de las subclases de Ig G fueron normales.

Un año y medio después de la última revisión, en enero de 1992 acudió al servicio de urgencias por una neuralgia del trigémino presentando además en la exploración una paresia de miembro superior derecho. Unos días después reingresó por un cuadro febril. En los días sucesivos apareció afectación de múltiples pares craneales (V, III, VIII y VI derechos), paresia de MSD y paresia proximal izquierda. El líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar fue normal en cuanto a su celularidad, bioquímica, microbiología y citología. Una TAC craneal no mostró hallazgos significativos. Los distintos estudios microbiológicos resultaron negativos (de heces, hemocultivos), salvo una serología positiva por ELISA para el virus de la hepatitis C. Se realizó una biopsia de médula ósea observándose alteraciones compatibles con síndrome mieloproliferativo tipo mielofibrosis en fase celular. Una resonancia magnética nuclear craneal mostró signos de atrofia cerebral difusa de predominio cortical, sin captaciones patológicas del material de contraste (compuesto de gadolinio) ni signos sugestivos de infiltración meníngea.

Durante su estancia en el hospital desarrolló un derrame pleural. Ante ello se decidió realizar pleuroscopia para toma de biopsias. En la muestra obtenida del líquido pleural se observó un tipo de celularidad compatible con afectación por linfoma no hodgkiniano de bajo grado de malignidad de WF (linfoma linfocítico muy bien diferenciado con transformación plasmocitoide) (fig. 4). Las biopsias pleurales revelaron una infiltración difusa e intensa por linfocitos pequeños de aspecto maduro.

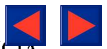
Posteriormente presentó un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, decidiéndose su traslado a UCI, donde falleció a causa de un distrés respiratorio.

Discusión

La neumonía intersticial linfoide (NIL), demostrada en nuestra paciente mediante biopsia pulmonar abierta (figs. 1 y 2), ha sido descrita como una entidad asociada a la ICV¹. Consiste en una infiltración pleomórfica difusa del intersticio pulmonar por parte de linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos. Sus manifestaciones radiológicas suelen corresponder a un infiltrado reticulonodular bilateral afectando predominantemente los campos inferiores, aunque también pueden aparecer infiltrados difusos con áreas de consolidación alveolar y de forma esporádica panalización. Son raros los derrames pleurales y las adenopatías. En nuestro caso se trataba de una mujer de 35 años de edad con un infiltrado intersticioalveolar (fig. 3). A pesar de que su etiología es desconocida, su asociación a otros procesos sistémicos como síndrome de Sjögren, lupus eritematoso diseminado, miastenia grave, anemia perniciosa, hepatitis crónica, etc.^{2,3}, y recientemente su descripción en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida¹⁹, han hecho pensar que se trata de un proceso mediado inmunológicamente. Aunque en la primera descripción²⁰ fue considerado como un proceso benigno, con relativa frecuencia los casos asociados a síndrome de Sjögren y a hipogammaglobulinemia^{2,4,5,21} presentan progresión a linfoma maligno o son linfomas desde un principio^{22,23}, aunque sobre este hecho existen opiniones contradictorias^{24,25}.

La inmunodeficiencia común variable (ICV) se manifestó en nuestra paciente con hipogammaglobulinemia, infecciones nasosinusales, otitis e infecciones respiratorias bajas de repetición, junto con un cuadro diarreico crónico. Aunque este último suele estar en relación con una giardiasis intestinal⁵, en nuestro caso no se consiguió su aislamiento. Sí detectamos un déficit de IgA mediante una biopsia intestinal y las pruebas de malabsorción resultaron normales. Su etiopatogenia es también desconocida en la actualidad, aunque se ha involucrado a trastornos funcionales de los linfocitos T^{6,7} o alteraciones a distintos niveles de la maduración de los linfocitos B^{8,9} e incluso se ha comentado la posibilidad de un trastorno cromosómico inducido por virus²⁶. Este cuadro se ha descrito en asociación con múltiples procesos sistémicos^{1,11,12,16} (timomas, alopecia *areata*, anemia hemolítica, atrofia gástrica, aclorhidria, anemia perniciosa y síndrome *esprúe-like* asociado o no a hiperplasia nodular folicular linfoide intestinal). Como complicaciones más frecuentes suelen aparecer giardiasis, coleditiasis, granulomatosis diseminada, amiloidosis, bronquiectasias, neumonía intersticial linfoide, pseudolinfoma, carcinoma gástrico y neoplasias linforreticulares^{1,13-15,17,18}.

En nuestro caso, desde el punto de vista inmunológico, se demostró la presencia de una hipogammaglobulinemia y el estudio de subpoblaciones linfocitarias reveló un descenso en el número de CD4, manifestado clínicamente como anergia cutánea, con inversión en el cociente CD4/CD8, y con un recuento de linfocitos B disminuido (hecho que parece estar más en relación con la hipogammaglobulinemia congénita^{27,28}). Este



hecho apoyaría la tesis de una anomalía en la síntesis de inmunoglobulinas inducida por una actividad predominante de linfocitos CD8 secundaria al descenso de células CD4²⁹. Sin embargo, se ha descrito en la literatura que la hipogammaglobulinemia per se podría interferir con la síntesis de inmunoglobulinas³⁰.

Resulta llamativo que el diagnóstico de linfoma no hodgkiniano se realizó mediante citología de líquido pleural (fig. 4). En la serie de Addis²² sobre 15 casos de enfermedad linfoproliferativa primaria pulmonar, sólo uno (6,6 %) presentó derrame pleural. Además, el diagnóstico se realizó aproximadamente 3 años después del diagnóstico de NIL, en el curso de un estudio neurológico por una multineuritis que afectaba predominantemente a pares craneales probablemente de origen paraneoplásico.

El caso que aportamos refleja las relaciones existentes, indudables pero todavía confusas, entre la NIL, la ICV y el posible desarrollo de linfoma maligno.

BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz MI. Lymphocytic infiltrative disorders. En: Schwartz MI, King TE Jr, editores. *Interstitial lung disease*. Filadelfia: B.C. Decker BC Inc, 1988; 293-299.
- Kradin RL, Mark EJ. Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum Pathol* 1983; 14:857-867.
- Vath RR, Alexander CB, Fulmer JD. The lymphocytic infiltrative lung diseases. En: Fulmer JD, editor. *Interstitial lung disease*. Clinics in Chest Medicine. Filadelfia: W.B. Saunders, 1982; 619-634.
- Strimlan CV, Rosenow EC III, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis. *Ann Intern Med* 1978; 88:616-621.
- Hermans PE, Díaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late onset immunoglobulin deficiency: clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 1976; 61:221-237.
- Reinherz EL, Geha R, Wohl ME, Morrimoto Ch, Rosen FS, Schlossman SF. Immunodeficiency associated with loss of T₄⁺ induce T cell function. *N Eng J Med* 1981; 304:811-816.
- Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1990; 144:3.762-3.769.
- De la Concha EG, Olhman G, Webster ADB, Asherson GL, Platts-Mills TAE. Quantitative measurements of T and B cell function in variable primary hypogammaglobulinaemia: evidence for a consistent B-cell defect. *Clin Exp Immunol* 1977; 27: 208-215.
- Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster AD, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56:239-248.
- Corren J. Acute interstitial pneumonia in a patient with Behçet's syndrome and common variable immunodeficiency. *Ann Allergy* 1990; 64:15-20.
- Twomey JJ, Jordan PH, Jarrold T, Trubowitz S, Rit ND, Conn HO. The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia. *Am J Med* 1969; 47:340-350.
- García MC, Fonseca E, Pascual D, Fontán G, de la Concha EG, Arnalich F, Ojeda JA. Hipogammaglobulinemia primaria y alopecia areata. *Med Clin (Barc)* 1983; 80:717-719.
- Waldmann TA, Strober W, Blaese RM. Immunodeficiency disease and malignancy various immunologic deficiencies of man and the role of immune processes in the control of malignant disease. *Ann Intern Med* 1972; 77:605-628.
- Vorechovsky I, Litzman J, Lokaj J, Hausner P, Poch Y. Common variable immunodeficiency and malignancy: a report of two cases and possible explanation for the association. *Cancer Immunol Immunother* 1990; 31:250-254.
- Hermans PE, Huizenga KA. Association of gastric carcinoma with idiopathic late onset immunoglobulin deficiency. *Ann Intern Med* 1972; 76:605-609.
- Godfrey S. Thymoma with hypogammaglobulinaemia in an identical twin. *Br Med J* 1964; 2:1.159-1.162.
- Muñoz JR, Berdún MA, Rubio T, Guerrero L, Mosquera D, Loren B, Fuentes F. Inmunodeficiencia común variable y granulomatosis diseminada. *An Med Intern (Madrid)* 1987; 4: 09-511.
- Verea HR, Domínguez L, Montero C, Martín MT, Masa JF, Amigo J, Fontán JM. Hipogammaglobulinemia variable común con amiloidosis reactiva. Un caso con deficiencia de células T₄⁺. *Med Clin (Barc)* 1985; 85:66-69.
- Heitzman ER. Pulmonary neoplastic and lymphoproliferative disease in AIDS: a review. *Radiology* 1990; 177:347-351.
- Carrington CB, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia (abstract). *Am J Pathol* 1966; 48:36a.
- Schuurman HJ, Gooszen HCh, Tan IW, Kluijn PM, Wagenaar SS, van Unnik JA. Low-grade lymphoma of immature T-cell phenotype in a case of lymphocytic interstitial pneumonia and Sjögren's syndrome. *Histopathology* 1987; 11:1.193-1.204.
- Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; 13:1-17.
- Kikawada K, Honda K, Sato A. A case of lymphoma which developed bone, liver, and skin lesions two years after the diagnosis of lymphoid interstitial pneumonia. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 29:250-257.
- Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987; 19:178-185.
- Vezendi S, Dobran I. Non-malignant lymphoid changes in the lung. *Pneumologie* 1990; 44:1.297-1.301.
- Haas OA. Centromeric heterochromatin instability of chromosomes 1,9 and 16 in variable immunodeficiency syndrome - a virus-induced phenomenon? *Hum Genet* 1990; 85:244-246.
- Cooper MD, Lawton AR, Bokman DE. Agammaglobulinemia with B lymphocytes specific defect of plasma cell differentiation. *Lancet* 1971; 2:791-794.
- Luquetti A, Newton CA, Webster DB. Cellular immunity in primary hypogammaglobulinemia. Evidence for a generalized lymphocyte defect in some patients with "common" variable hypogammaglobulinemia. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1981; 9:295-306.
- Pandolfi F, Quinti I, Frielingsdorf A, Goldten G, Busmco L, Aiuti F. Abnormalities of regulatory T-cell subpopulations in patients with primary immunoglobulin deficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 22:223-230.
- Blaese RM, Weiden PL, Doodley N, Koski I. Infectious agammaglobulinemia: transmission of immunodeficiency with grafts of agammaglobulinemia cells. *J Exp Med* 1974; 140:1.097-1.101.