



# DERRAME PLEURAL EOSINOFILICO FUGAZ COMO PRIMERA MANIFESTACION DE CARCINOMA PULMONAR

S. BELLO, F. CONGET, M. VILA, F. MORALES\*, M.A. DE GREGORIO\*\*,  
F. DUCE y F. SUAREZ

Servicio de Aparato Respiratorio. \*Servicio de Anatomía Patológica. \*\*Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

El derrame pleural eosinofílico es término aplicado a un líquido pleural con porcentaje de eosinofilia igual o superior al 10%. Aunque sus causas son extraordinariamente variadas, su asociación con carcinoma no es frecuente. Presentamos un paciente de 36 años que debutó con un derrame de estas características sin ninguna otra sintomatología y que se resolvió coincidiendo con la administración de corticoides, siendo catalogado de idiopático. 4 meses después reingresó con un derrame pleural metastásico de un adenocarcinoma que sólo la necropsia localizó a nivel pulmonar, demostrando también una invasión generalizada del organismo.

Se revisan los conocimientos actuales sobre la patogenia de la eosinofilia asociada a cáncer. Se discute la circunstancia del debut de la clínica con derrame pleural eosinofílico y su posterior desaparición antes de la manifestación definitiva del cáncer.

*Arch Bronconeumol 1986; 6:288-291.*

## Introducción

El líquido pleural contiene eosinófilos en su celularidad aproximadamente en el 7% de los casos<sup>1</sup>. La denominación de derrame eosinofílico se aplica, sin embargo, cuando el porcentaje de aquellos alcanza el 10% o más<sup>2</sup>. Sus causas son múltiples y variadas, y pueden citarse: procesos infecciosos (neumonía, tuberculosis, litiasis, parasitosis<sup>3</sup>, micosis), traumatismos torácicos, neoplasias pulmonares o pleurales, linfogranulomatosis maligna, infarto pulmonar, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática, eosinofilia tropical, sarcoidosis, panarteritis nodosa, síndrome hipereosinofílico, idiopático, neumotórax espontáneo, reacción a fármacos y enfermedades del colágeno.

Recibido el 10-12-1985 y aceptado el 3-3-1986.

## Eosinophilic pleural effusion associated with pulmonary carcinoma

Eosinophilic pleural effusion, is a term applied to pleural fluid containing 10% or more eosinophils. Although the causes vary enormously, its association with carcinoma is infrequent. We present a 36 year old patient who had a pleural effusion of these characteristics in absence of any other symptomatology which resolved itself coinciding with the administration of corticoids, being categorized as idiopathic. Four (4) months later he was rehospitalized with a metastatic pleural effusion of an adenocarcinoma which was demonstrated on autopsy as being pulmonary in origin and which also revealed generalized invasion of the organism.

We revise the current knowledge on the pathogenesis of eosinophilia associated with cancer. The appearance of the clinical picture with the eosinophilic pleural effusion in its later disappearance before definite manifestation of cancer is discussed.

El derrame pleural eosinofílico asociado a carcinoma no es frecuente. Se ha constatado un 4,9% de derrames pleurales eosinofílicos en una revisión de 245 enfermos con derrame pleural asociado a cáncer (12 pacientes), de los que seis (2,48%) tenían carcinoma pulmonar<sup>4</sup>.

## Observación clínica

Paciente de 36 años de edad, fumador de 40 cigarrillos al día, bebedor moderado, con historia laboral muy variada. Tenía historia clínica de bronquitis crónica, sin otros antecedentes de interés. Acudió a nuestro servicio por presentar un cuadro de un mes de evolución consistente en dolor punzante en costado izquierdo sin acompañarse de fiebre ni de tos ni expectoración, con astenia, hiporexia y pérdida ponderal de 2 kg. El paciente no había tomado medicación alguna antes de su ingreso y había continuado realizando su trabajo habitual. A la exploración física destacó el hallazgo de signos compatibles con derrame pleural izquierdo. La exploración cardiaca fue normal y el ab-

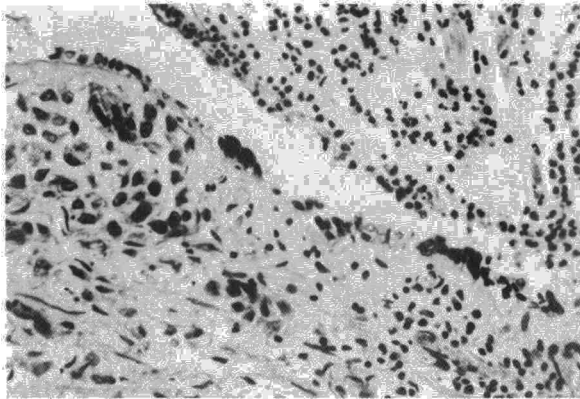
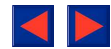


Fig. 1. Se aprecia una microfotografía de pared bronquial. En superficie, alternando con células cilíndricas normales, se observan células atípicas. En la lámina propia hay nidos epiteliales tumorales. H—E ( $\times 25$ ).

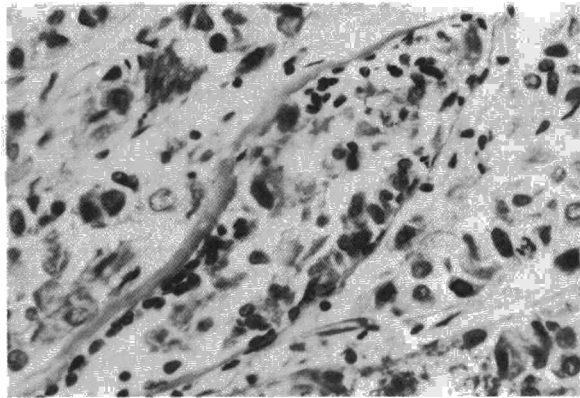


Fig. 2. Pueden verse células tumorales formando pseudoglandulas (H—E  $\times 40$ ).

domen blando, depresible sin visceromegalias ni masas palpables. No existían edemas maleolares ni adenopatías objetivables. Temperatura de  $36,5^{\circ}\text{C}$ , TA 105/60.

Analíticamente destacó una cifra de leucocitos de  $9500\text{ mm}^3$  con 10,4% de eosinófilos. VGS de 55 mm a la primera hora. La gasometría, estudio de la coagulación, ionograma y orina fueron normales. La investigación de parásitos con heces y la serología hidatídica e IgE específica a hidatidosis fueron negativas. IgE total de 23 IV/l. En el ECG se apreció un ritmo sinusal a  $63 \times'$ , con síndrome de preexcitación tipo L-G-L.

La radiografía de tórax mostró derrame pleural izquierdo y atelectasias laminares en pulmón izquierdo. En la toracocentesis se extrajo un líquido pleural amarillento con características bioquímicas de exudado, con un contenido celular en el que existía un 21,5% de eosinófilos. El cultivo del líquido pleural para micobacterias y hongos fue negativo. La citología de éste se informó como derrame pleural eosinofílico con reacción mesotelial sin signos de malignidad.

Se practicó biopsia a cielo cerrado mediante aguja de Cope, extrayéndose 4 fragmentos de pleura en los que se observaron zonas de fibrina con abundantes eosinófilos entre los que existían algunas células mesoteliales, siendo el diagnóstico anatómopatológico de pleuritis inespecífica. Se realizó broncoscopia, observándose mucosa edematosa y enrojecida en bronquio izquierdo, sobre todo a nivel del lóbulo inferior. Los orificios estaban permeables y no existían signos macroscópicos de malignidad. El examen microbiológico y el citológico del aspirado bronquial fueron negativos. Durante la estancia en el hospital presentó febrícula vespertina diariamente. Se instauró trata-

miento con corticoides a dosis de 40 mg de prednisolona diarios. A los 15 días de tratamiento mejoró su estado general, desapareciendo la febrícula, por lo que se le disminuyó la dosis de corticoides y se le dio de alta para control ambulatorio. Al mes siguiente fue visitado en consulta: el paciente estaba asintomático con buen apetito y su peso había aumentado en 3 kg. En la analítica había desaparecido la eosinofilia sanguínea y la VSG había disminuido a 20 mm a la primera hora. En la radiografía de tórax se objetivó la desaparición del derrame pleural, quedando pequeño pinzamiento del seno costodiafragmático izquierdo. Ante la buena evolución del proceso, se etiquetó de derrame pleural eosinofílico idiopático y se dio de alta definitivamente al paciente.

A los 4 meses volvió a ingresar por reaparición del dolor con las mismas características que al comienzo, presentando asimismo disnea de esfuerzo. Refería astenia, anorexia y pérdida de 9 kg de peso. La exploración física reveló semiología de derrame pleural izquierdo y hepatomegalia no dolorosa de 4-5 traveses. Analíticamente se apreció un recuento leucocitario de 11870, con fórmula normal. VSG de 105 mm a la primera hora. GOT de 91, GGT de 250 y fosfatasa alcalina superior a 350. Alfa 2 globulinas de 17,3%. Se realizó pleuroscopia en la que se apreció la existencia de nódulos blanquecinos de 2-5 cm de diámetro en pleura diafragmática y seno costodiafragmático izquierdo. El líquido pleural extraído reunía características de exudado, con 100% de linfocitos, con valores de alfa-fetoproteína inferiores a 4,5 nanogramos/mililitro y de antígeno carcino-embriionario de 2345 ng/ml (en sangre fue de 5952 ng/ml). La citología de éste fue informada como metástasis pleural masiva de un adenocarcinoma. Las biopsias de los nódulos revelaron también metástasis de un adenocarcinoma.

Se inició el despistaje del tumor primitivo, realizándose estudio ORL, estudio radiológico gastrointestinal, fibrogastroscopia, enema opaco, nueva fibrobroncoscopia (con citología de esputos y de aspirado bronquial), urografía de eliminación, tacto prostático con punción-biopsia prostática, siendo todas estas exploraciones negativas. La gammagrafía hepática objetivó múltiples defectos de captación, sugestivos de procesos expansivos intrahepáticos compatibles con metástasis múltiples. La RX de tórax mostró patrón intersticial difuso bilateral con derrame pleural izquierdo.

En el transcurso del ingreso presentó flebotrombosis en pierna izquierda y cuadros compatibles con embolismos pulmonares, que a pesar del tratamiento anticoagulante no remitieron, presentando parada cardiorrespiratoria y exitus en uno de estos episodios. En la necropsia se encontró en el pulmón izquierdo una tumoración situada en un subsegmento subsidiario del segmento 6, de unos 2,5 cm de diámetro, de color blanquecino y consistencia firme-elástica. Su estudio histopatológico demostró que se trataba de un adenocarcinoma broncogénico. Se constató igualmente la existencia de carcinomatosis linfagítica en ambos pulmones. Se observaron metástasis en hígado, peritoneo, ambas suprarrenales, pared del ventrículo izquierdo, pericardio, tabique interventricular, ganglios linfáticos mediastínicos, periaórticos abdominales, peripaneocráticos. Existía infiltración de timo y pleura parietal.

## Comentarios

La asociación de reacciones eosinofílicas con carcinomas, sugerida en primer lugar por Isaacson y Rapaport en 1946<sup>5</sup>, parece ocurrir con gran frecuencia en el carcinoma broncogénico<sup>6</sup>. Goetzl et al, aislaron un tetrapéptido con acción quimiotáctica de los eosinófilos de tres carcinomas broncogénicos anaplásicos<sup>7</sup>. No está claro si este factor podría incrementar el recuento de eosinófilos en sangre periférica o estimular a la médula que sufriría una hiperplasia eosinofílica. Basten et al<sup>8</sup>, por su parte, sugirieron que los carcinomas, como

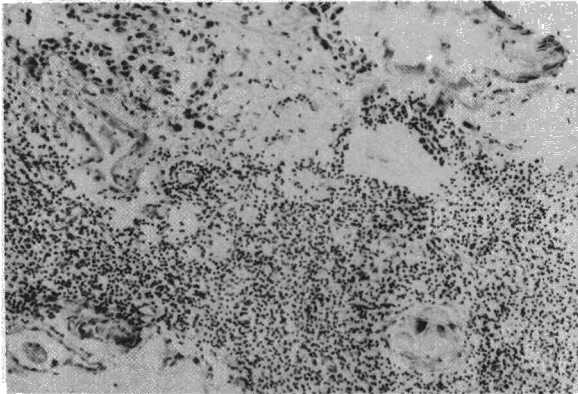
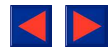


Fig. 3. Visión microscópica del timo. En la zona inferior derecha se observa un corpúsculo de Hassal. En el cuadrante superior izquierdo puede apreciarse infiltración tumoral. (H - E  $\times$  2,5).



Fig. 4. Aspecto pleuroscópico de las metástasis del adenocarcinoma. Se observan nódulos de distintos tamaños en la superficie de la pleura diafragmática.

las parasitosis, podrían producir eosinofilia induciendo en el huésped respuestas inmunes en las que estarían involucrados linfocitos T, o bien que el extracto de tumor promoviera el desarrollo de linfocitos T en la médula ósea. También se ha descrito un factor eosinofilo-poyético probablemente de los linfocitos, que parecen ser los mediadores de la respuesta eosinófila en la infestación por parasitosis. En contra de estas últimas teorías, Slungaard et al<sup>9</sup> depleccionando células T de la médula no atenuaron la capacidad eosinopoyética del tumor, lo que sugiere que este proceso podría ser independiente de las células T. Estos autores proponen la existencia de una hormona hematoeosinopoyética que estimularía la formación de eosinófilos por medio de sus precursores medulares, al igual que los tumores rena-

les y hepáticos secretan eritropoyetina causando eritrocitosis. Un año más tarde estos mismos autores<sup>10</sup> caracterizaron como una glicoproteína de 45.000 Daltons, mediante cromatografía.

Sea por el mecanismo que fuere de los descritos por diferentes autores, los tumores pulmonares y no pulmonares, pueden producir eosinofilia periférica al igual que las parasitosis, incluyendo las de localización no pulmonar. Los cánceres que más comúnmente se asocian a eosinofilia en sangre periférica son los procedentes de epitelio mucosecretor (bronquio, intestino, útero, páncreas) y en la enfermedad de Hodgkin, y tanto más cuanto más extensos son éstos y sus metástasis.

Pensamos que en el caso presentado el derrame pleural eosinofílico fue secundario al adenocarcinoma demostrado en la necropsia, ya que no se pudo objetivar otra causa capaz de producirlo (no se hallaron parasitosis ni hubo antecedentes de toma de fármacos, ni traumatismos torácicos ni infecciones ni de las otras causas capaces de producirlo).

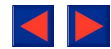
Parece lógico pensar que hubo dos tipos de derrame pleural. El primero era eosinofílico, acompañado de eosinofilia periférica. La biopsia no demostró metástasis pleurales y además desapareció tanto el derrame como la eosinofilia periférica coincidiendo con el tratamiento con corticoides. El segundo fue secundario a metástasis pleurales, como demostraron tanto la citología de líquido pleural como la biopsia. Además en este segundo derrame no se hallaron eosinófilos ni había eosinofilia en sangre periférica.

Parece probable que hubo un elemento que alteró la producción de los supuestos factores eosinofílicos por el tumor o la actuación de éstos sobre la médula ósea.

¿Es posible que los corticoides por mecanismo no conocido fueran el elemento antes señalado? Es evidente que no podemos responder a esta pregunta, aunque el curso evolutivo de este paciente podría sugerirlo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Chretien J, Olio G. Les pleuresies à eosinophiles. *Poumon Coeur* 1963; 19:19-
2. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chretien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 1979; 34:106-112.
3. Vila M, Bello S, Conget F, Duce F, Suarez FJ. Derrame pleural eosinofílico asociado a hidatidosis abdominal. *Med Clin (Barc)* 1983; 81:881.
4. Adelman M, Albelda S, Gottlieb J, Haponic EF. Valor diagnóstico de la eosinofilia del líquido pleural. *Am J Med (Ed Esp)* 1984; 20:369-373.



5. Isaacson NH, Rapaport P. Eosinophilia in malignant tumors: Its significance. *Ann Intern Med* 1946; 25:893-902.
6. Healy TM. Eosinophilia in bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1974; 291:794.
7. Goetzl EJ, Tashjian AH, Rubin RH, Austen KF. Production of a low molecular weight eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor by anaplastic squamous cell carcinomas of human lung. *J Clin Invest* 1978; 61:770-780.
8. Basten A, Boyer MH, Beeson PB. Mechanism of eosinophilia. 1. Factors affecting the eosinophil response of rats to *Trichinella spiralis*. *J Exp Med* 1970; 131:1271-1287.
9. Slungaard A, Vercellotti G, Zanjani E, Ascensao J, Jacob HS. Tumorinduced eosinophilia and endocardial fibrosis: Evidence for ectopic eosinophilopoietin production and O<sub>2</sub>—radial— mediated endothelial damage. *Clin Res* 1982; 30:569A.
10. Slungaard A, Ascensao J, Zanjani E, Jacob HS. Pulmonary carcinoma with eosinophilia. Demonstration of a tumor-derived eosinophilopoietic factor. *N Engl J Med* 1983; 309:778-781.
11. Beeson PB. Cancer and eosinophilia. *N Engl J Med* 1983; 309:792-793.