

Departamento de Anatomía  
Patológica de la Ciudad Sanitaria  
de la Seguridad Social  
«1.º de Octubre». Madrid.

## PATOLOGIA DE LOS TUMORES BRONCOPULMONARES INFRECUINTES \*

G. A. Pérez-Espejo

### Introducción

El único nexu entre los distintos grupos de neoplasias que constituyen el objeto de la presente revisión es su rareza; quedan pues fuera de su ámbito los tumores más frecuentes, es decir aquellos que habitualmente se contemplan bajo el título genérico de carcinoma broncogénico o broncopulmonar. Pero si bien todos los tumores de que nos vamos a ocupar son tumores raros, no todos los tumores broncopulmonares raros van a ser estudiados aquí. En efecto, quedan excluidos algunos de ellos y en primer lugar los papilomas bronquiales, tumores que en su variedad múltiple, y sobre todo en los casos juveniles, desbordan los límites topográficos broncopulmonares constituyendo una manifestación de la papilomatosis generalizada del tracto respiratorio, y que en su variedad de lesión única en adultos plantean serios problemas no solo diagnósticos sino incluso de posible identidad nosológica con las formas papilares y bien diferenciadas del carcinoma broncogénico escamoso. En segundo lugar se excluye el amplio grupo de las proliferaciones linforreticulares (linfomas de diferentes tipos con su principal alternativa diagnóstica diferencial: los pseudolinfomas; plasmocitoma; leucemia; histiocitosis; granulomatosis linfomatoides), afecciones cuya localización

broncopulmonar es más raramente primaria que secundaria a enfermedad diseminada, y cuya problemática a nivel local se imbrica más íntimamente con cuestiones generales propias de enfermedades de sistema que en ningún otro tipo de neoplasia. Igualmente quedan excluidos los melanomas, cuya localización primaria en bronquios y pulmón es problemática o, en todo caso, absolutamente excepcional, no habiendo prácticamente referencias a la misma en la literatura de los últimos años. Asimismo quedan fuera de esta revisión general los raros tumores benignos y malignos mesenquimales puros y de vainas nerviosas de localización broncopulmonar (angiomas, fibromas y mixomas, lipomas, leiomiomas, etc. y sus correspondientes formas malignas o sarcomas, así como los tumores de células granulosas y los schwannomas benignos y malignos), cuyo estudio pormenorizado ocuparía acaso, dado el elevado número de entidades patológicas individuales, un espacio dilatado en exceso. Por fin también se excluyen, por no tratarse de tumores primarios broncopulmonares en sentido estricto, los mesoteliomas pleurales.

Teniendo en cuenta las exclusiones anteriormente consignadas, circunscribiremos esta revisión a un cierto número de tumores, todos ellos raros, de naturaleza muy variada y gran interés biopatológico, y que constituyen el núcleo fundamental de lo que clínicos y patólogos entienden habitualmente, sin

demasiado rigor sistemático, como tumores raros de localización broncopulmonar. La clasificación de este conjunto misceláneo de tumores no es fácil por cuanto la naturaleza e histogénesis de bastantes de ellos permanecen oscuras y la separación de las diferentes entidades no se ha realizado con arreglo a criterios siempre uniformes. La que figura a continuación —y que será la guía del estudio que sigue— es, más que una clasificación plenamente coherente, un índice u ordenación de los distintos tipos tumorales (en cuya identificación los criterios esenciales son el anatomopatológico o el anatomoclínico) complementado por una distribución primaria de los mismos en cinco grandes grupos diversamente definidos en base a conceptos relativos a la histogénesis, a la pretendida naturaleza de las diferentes neoplasias, a su estructura histológica e incluso a su comportamiento biológico.

1) *Apudomas broncopulmonares* (con excepción del carcinoma indiferenciado de células pequeñas):

- Carcinoma broncopulmonar.
- Tumorlet.
- Paranglioma pulmonar.

Apéndice: Entidades de naturaleza incierta que guardan relación, o han sido relacionadas, con los apudomas broncopulmonares:

- Los así llamados quemodectomas pulmonares diminutos.
- Tumor benigno de células claras del pulmón.

\* Exceptuando los papilomas bronquiales, las proliferaciones linforreticulares, y los tumores mesenquimales puros, de vainas nerviosas y melanocíticos.

II) Tumores de las glándulas bronquiales

- Carcinoma adenoide quístico o cilindroma broncopulmonar.
- Tumor mucoepidermoide broncopulmonar.
- Adenoma bronquial de glándulas mucosas.
- Tumor mixto bronquial tipo glándula salivar.
- Tumor de células acinosas broncopulmonar.
- Oncocitoma broncopulmonar.
- Adenoma bronquial con hechos polimorfos

III) Tumores broncopulmonares de naturaleza hamartomatosa postulada:

- Hamartoma broncopulmonar.
- Apéndice: Entidades que guardan relación, o han sido relacionadas, con hamartomas broncopulmonares:
  - Condroma broncopulmonar.
  - Síndrome (tríada) de condromas pulmonares, leiomiomas epitelioides gástricos y paragangliomas extraadrenales.
  - Hamartomas leiomiomatosos múltiples pulmonares.

IV) Tumores peculiares del pulmón de naturaleza incierta o debatida:

- Granuloma de células plasmáticas (histiocitoma) broncopulmonar.
- Angioma esclerosante del pulmón.
- Tumor bronquioloalveolar intravascular.

V) Tumores malignos broncopulmonares de apariencia histológica mixta, epitelial y mesenquimal:

- Carcinosarcoma broncopulmonar.
- Blastoma pulmonar.

Hay que señalar antes de pasar al análisis de cada tipo tumoral que el antiguo grupo de los adenomas bronquiales —constituido esencialmente por los carcinoides, los cilindromas y los mucoepidermoides— se ha desvanecido como categoría diagnóstica dada su heterogeneidad nosológica y falta de significación biopatológica precisa.

I. Apudomas broncopulmonares

Carcinoide broncopulmonar

Los carcinoides broncopulmonares no son tumores raros. Representan un 10-15 % de todos los carcinoides y aunque no alcanzan el 1 % entre todos los tumores de bronquios y pulmón<sup>1</sup>, suponen un 80-90 % del antiguo grupo de los adenomas bronquiales<sup>2-4</sup>. En la literatura existen numerosas series, al-

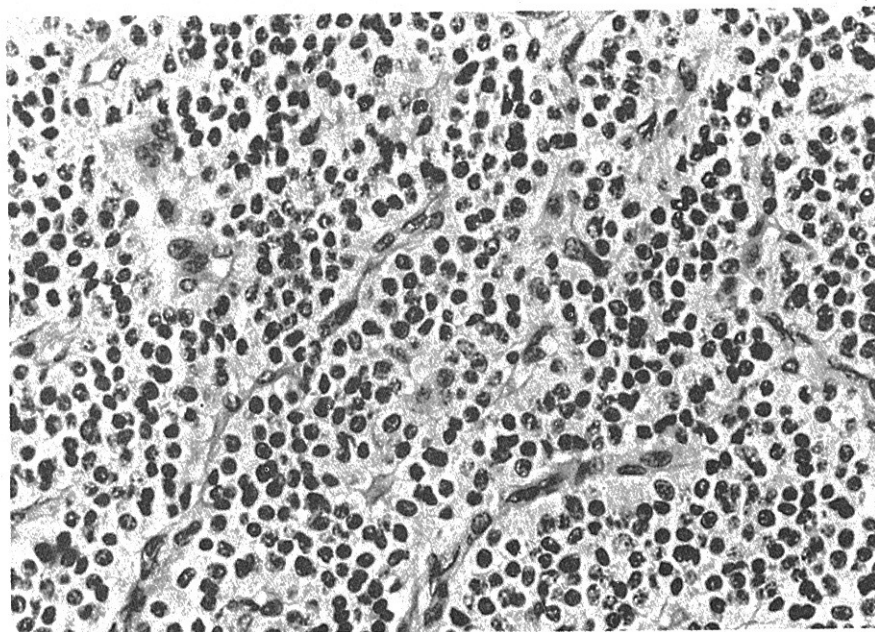


Fig. 1. Carcinoide bronquial de histología clásica con células regulares, de núcleos uniformes y redondeados. Disposición en gruesas trabéculas. (HE, 500 x).

gunas de ellas recientes<sup>2-8</sup> que totalizan varios centenares de casos.

La edad media de afectación es de 50 años<sup>1</sup> siendo en general tumor de adultos. Es raro en niños y adolescentes aunque se han podido recoger en la literatura hasta 1978 más de 25 casos<sup>3,4,5,9</sup>; también es raro después de los 70 siendo 86 años la edad más avanzada en la extensa serie de Godwin de 328 casos<sup>1</sup>. En cuanto al sexo no hay diferencias apreciables en las series publicadas, observándose ligero predominio en las mujeres con una relación M/F de 0,8<sup>1</sup>.

Por su localización los carcinoides bronquiales pueden ser *centrales* o *periféricos*. Los centrales se desarrollan en los bronquios principales, lobares o segmentarios y constituyen en todas las series la gran mayoría de los carcinoides bronquiales oscilando su frecuencia entre el 75 y el 95 % del total. Un porcentaje mucho menor, que oscila en las distintas publicaciones entre el 5 y el 25 % corresponde a los carcinoides periféricos, desarrollados en bronquios subsegmentarios o más distales<sup>3,5,6,7,10,11</sup>. Los carcinoides centrales son casi siempre tumores únicos; sin embargo, en la serie de Okike y cols., de 203 carcinoides broncopulmonares<sup>6</sup> hay por lo menos 2 casos de carcinoides centrales dobles, y uno triple, siempre ipsilaterales (dichos autores mencionan 10 casos más de carcinoides dobles ipsilaterales en un total de 168 centrales, lo que da un elevado porcentaje de centrales múltiples que

no hemos encontrado en ninguna otra serie consultada). Aunque los carcinoides periféricos son asimismo tumores únicos en su mayoría<sup>5,7,10-12</sup>, algunos casos han sido múltiples encontrándose 2, 3, 4 o más tumores afectando a un sólo lóbulo o a más de un lóbulo de uno o de ambos pulmones. Por lo menos 17 casos de carcinoides periféricos múltiples han sido recogidos en la literatura<sup>4,5,11,13</sup> y es interesante señalar que al menos 5 de dichos 17 casos presentaban, además de los carcinoides periféricos, numerosos tumorlets diseminados<sup>11,13-15</sup>. Asimismo tiene interés señalar que la afectación por sexos es distinta en los carcinoides periféricos múltiples y en los carcinoides únicos (tanto centrales como periféricos): mientras en estos últimos la relación M/F oscila entre 0,8 y 1, en los primeros se afectan más las mujeres siendo la relación M/F de 0,5. Volveremos a ocuparnos de estas cuestiones más adelante.

La diferente localización de los carcinoides comporta diferente expresión clínica. Los carcinoides centrales, aunque no infrecuentemente son asintomáticos<sup>13</sup> y sólo detectables por la aparición radiológica de una masa en la proximidad del hilio (incluso en un cierto número de casos<sup>6</sup> los hallazgos radiológicos son normales), en un porcentaje de casos que oscila entre el 25 %<sup>16</sup> y más del 60 %<sup>6</sup> tienen expresión clínica en forma de hemoptisis, tos y manifestaciones de obstrucción bronquial con neumonía recurrente,

abscesos, bronquiectasias, etc., o bien enfisema obstructivo<sup>4</sup>. Por el contrario los carcinoides periféricos son casi siempre asintomáticos (salvo hemoptisis)<sup>12,13</sup> y se presentan radiológicamente como imágenes nodulares intrapulmonares. En diversas publicaciones<sup>5,7,12</sup> se ha observado que la edad media de presentación de los carcinoides periféricos es más tardía, en unos 10 años, que la de los centrales; ello podría atribuirse a la ausencia de síntomas en los periféricos con relación a los centrales, lo que haría a estos últimos acudir antes a consultar.

Macroscópicamente los carcinoides *centrales* pueden ser<sup>5,6,8</sup> totalmente endobronquiales (son los más pequeños midiendo en general de 0,5 a 1,5 cm, y su frecuencia no sobrepasa el 15-20 % de todos los centrales), totalmente extrabronquiales sin prominencia endobronquial (suelen ser voluminosos con un diámetro medio en torno a 4 cm. y su frecuencia en algunas series alcanza el 20 % de todos los centrales), o bien intra y extrabronquiales simultáneamente, y frecuentemente con mayor componente extra que intrabronquial (tumores «en botón de camisa» o «en iceberg»; su tamaño suele oscilar entre 2 y 4 cm. y son los más frecuentes constituyendo aproximadamente el 60 % de todos los carcinoides centrales). Los tumores endobronquiales, así como el componente endobronquial de los tumores en iceberg, pueden ser polipoides o sesiles y se hallan recubiertos por mucosa a menudo lisa aunque puede llegar a ulcerarse. Los extrabronquiales, así como el componente extrabronquial de los tumores en iceberg, suelen ser redondeados u ovoideos, bien circunscritos aunque no encapsulados, de consistencia generalmente blanda y de color amarillo, grisáceo o pardo; en algunos casos, raros, constituyen masas obviamente infiltrantes que se extienden irregularmente al pulmón o, incluso, excepcionalmente, fuera de él. Los carcinoides *periféricos* aparecen como masas intrapulmonares con los caracteres de consistencia y color ya referidos y están en general bien delimitados (aunque a veces exhiben márgenes infiltrantes) sin guardar relación aparente con bronquios; en ocasiones tiene localización subpleural. Su tamaño es variable: convencionalmente se acepta un tamaño mínimo superior a 4 mm. para hablar de carcinoides<sup>17</sup> y su diámetro medio suele ser de 1,5 a 2,5 cm.<sup>7,12</sup>

Microscópicamente la mayor parte de los carcinoides bronquiales (en torno al 85 %) presentan una *estruc-*

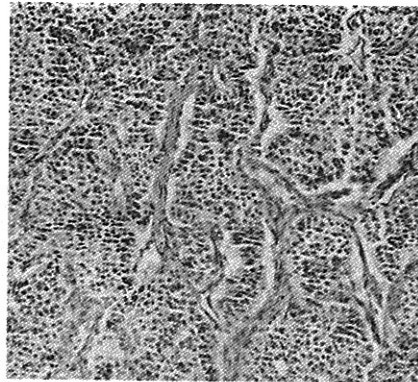


Fig. 2. Carcinoides bronquial de histología clásica. Disposición en mosaico. (HE, 80x).

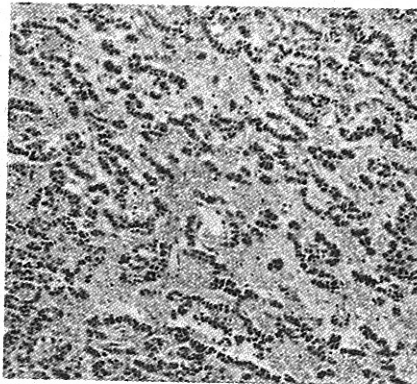


Fig. 3. Carcinoides bronquial de histología clásica. Disposición en trabéculas o cordones finos (HE, 80x).

tura histológica clásica (fig. 1) con células regulares, redondeadas o poligonales, medianas o pequeñas, de núcleos uniformes, redondeados o levemente ovoideos y sólo ocasionalmente pleomórficos, citoplasmas pálidos o eosinófilos, relación núcleo-citoplásmica baja y mitosis ausentes o excepcionales; las disposiciones celulares más frecuentes son en mosaico, cordonal o trabecular y adenoide (figs. 2, 3 y 4). El estroma es en general escaso, marcadamente vascularizado en áreas, con focos más o menos extensos de hialinización a veces (25 % en la serie de Gloor<sup>5</sup>), y metaplasia ósea hasta en un 11 % de casos<sup>5,7</sup> sugiriendo algún autor<sup>18</sup> que existe una relación directa entre la presencia de hueso y el tiempo de evolución o edad del tumor; Spencer ha señalado el hallazgo en muy raras ocasiones de tejido cartilaginoso<sup>19</sup>; en algunos, muy ocasionales casos se ha referido la presencia de amiloide en el estroma (Sterba, cit. en 5). Ocasionalmente se observan células de citoplasma amplio, bien delimitado, eosinófilo y granuloso, de morfología oncocitaria (fig. 5), dispersas en islotes por el tumor o constituyendo la mayor

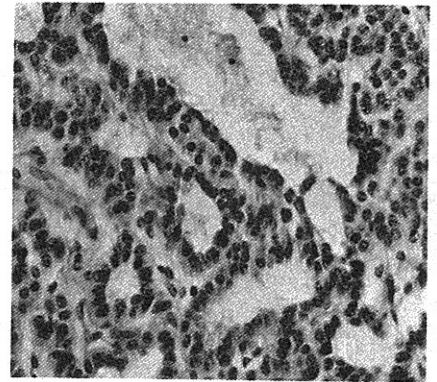


Fig. 4. Carcinoides bronquial de histología clásica. Disposición adenoide. (HE, 200x).

parte<sup>5,20</sup> o incluso la totalidad del carcinoides<sup>21</sup>, denominándose a la variedad con gran predominio de dichas células *carcinoides oncocítico*. También de modo ocasional es posible encontrar en estos tumores material mucoso tinguible con PAS o azul alcian, extracelular<sup>7</sup> o intracelular<sup>22</sup>.

Más raramente (en torno al 15 %) los carcinoides bronquiales presentan una estructura histológica diferente, con predominio de células ovoideas o fusiformes. Dichos *carcinoides fusocelulares* (fig. 6) están constituidos por una proporción elevada de células fusiformes u ovales, en general pequeñas (25μ de longitud media), de núcleos asimétricos ovoideos, con citoplasmas visibles aunque a menudo no bien teñidos y delimitados, y mitosis raras; no se evidencia en ellos atipia neta y sólo algunos ocasionales núcleos más cromáticos. Las células se disponen sin orientación precisa confiriendo al patrón estructural aspecto menos organizado que en los carcinoides clásicos y, a veces, en áreas muy vascularizadas, las células rodean espacios vasculares centrales. Recientemente<sup>23</sup> se ha llamado la atención sobre una rara variante de carcinoides fusocelular designada como de células grandes (*large spindle cell carcinoid*) cuyas células tienen citoplasmas grandes, alargados (longitud mínima 50μ) y eosinófilos, y núcleos ovoideos y regulares, sin mitosis, estando dispuestas en haces curvos y arremolinados, con algún cuerpo psammomatoso entre las células.

Los carcinoides centrales presentan en su gran mayoría estructura histológica clásica. Sólo en algunos pocos casos<sup>5</sup> se han observado carcinoides centrales de patrón fusocelular pudiendo afirmarse que no sobrepasan en cuantía el 5-10 % de los tumores centrales. Los carcinoides periféricos pueden ser de estructura clásica pero el patrón fusocelular es en ellos más fre-

cuente que en los centrales; aunque los porcentajes varían según los autores<sup>5,7,12</sup> y no es seguro que las cifras sean representativas dada su escasa frecuencia, puede aceptarse a título de orientación que los periféricos serían clásicos en un 50 % y fusocelulares en el 50 % restante.

El diagnóstico histológico de los carcinoides —aparte de las dificultades derivadas, en el material obtenido por biopsia endoscópica, de los artefactos por aplastamiento con la pinza, la exigüidad del tejido extraído, etc.— no suele presentar mayores problemas. Los carcinoides clásicos son característicos y en general evocan fácilmente el diagnóstico. Mayores dificultades entrañan los carcinoides fusocelulares que pueden confundirse con tumores fibrohistiocitarios, hemangiopericitomas, glomangiomas, leiomiomas y schwannomas celulares entre otros. Cabe la confusión diagnóstica entre un carcinóide con predominio oncocítico y un tumor de células granulosas. Recientemente se ha referido un patrón histológico en un carcinóide periférico<sup>12</sup> en que las células, ovoideas o redondeadas y de citoplasma eosinófilo y granuloso, se disponen en masas o filamentos alrededor de pequeños vasos, rodeando y emitiendo proyecciones papilares hacia espacios irregulares tapizados por células cuboideas bajas que se interpretan como neumocitos; este patrón histológico es capaz de evocar el del angioma esclerosante pulmonar y para establecer el diagnóstico diferencial entre ambos puede ser necesario recurrir al estudio ultraestructural.

Una ayuda valorable para el diagnóstico de los carcinoides en general es la demostración de gránulos citoplásmicos mediante técnicas de plata. Los resultados en las distintas series de carcinoides bronquiales son muy variables<sup>5,7</sup>, y en general puede aceptarse que son superponibles a los del resto de los carcinoides del intestino anterior (bronquios, estómago, duodeno, páncreas) los cuales han sido analizados por Soya y Tazawa<sup>24</sup>: sólo raramente contienen gránulos argentafines (en relación con la producción y almacenamiento de 5-OH-triptamina<sup>7</sup>); un 30-50 % de los casos contienen gránulos argirófilos (en relación con la producción y almacenamiento de 5-OH-triptofano por ausencia, presumiblemente, de L-aminoácido aromático decarboxilasa<sup>7</sup>); y un 50-70 % de los casos no son reactivos a las técnicas de plata. Gloor ha llamado la atención sobre la frecuencia con que se ven abundantes mastocitos en el estroma de los carcinoides centrales con com-

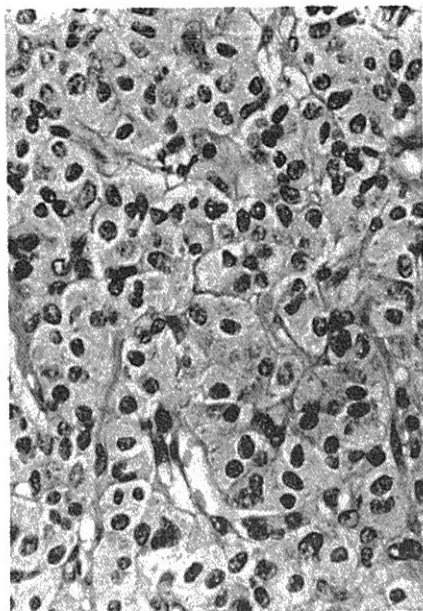


Fig. 5. Carcinóide bronquial. Área de morfología oncocítica con células de citoplasma amplio, eosinófilo y granuloso. (HE, 800x).

ponente endobronquial —en contraste con los tumores periféricos o extra-bronquiales en que generalmente no los hay y cuando los hay es en escaso número— haciendo observar que a veces los gránulos de los mastocitos son argirófilos o argentafines y pueden aparecer como células positivas a la plata en el intersticio o estroma tumoral<sup>5</sup>.

La utilidad diagnóstica de las técnicas de plata es pues limitada en los carcinoides bronquiales dado el alto porcentaje de tumores no reactivos. El estudio ultraestructural tiene sin embargo valor diagnóstico definitivo permitiendo evidenciar en los citoplasmas de las células tumorales los gránulos electrondensos rodeados de membrana característicos de las células APUD (gránulos neurosecretorios), generalmente de 1.000 a 3.000 Å<sup>0</sup> en los carcinoides centrales, y de 1.000 a 1.500 Å<sup>0</sup> en los carcinoides periféricos<sup>12,25</sup>.

El crecimiento de los carcinoides bronquiales es lento y ello es especialmente observable en series de carcinoides periféricos asintomáticos o paucisintomáticos que fueron seguidos durante mucho tiempo (hasta 9 años) desde su descubrimiento radiológico hasta su extirpación, sin modificación en la imagen radiográfica o con crecimiento mínimo o escaso<sup>10</sup>. Lo mismo puede decirse de los carcinoides centrales<sup>2-5</sup>. En cuanto a su evolución la gran mayoría de los carcinoides broncopulmonares permanecen limitados al estadio de enfermedad local. Sólo un 20 % presentan metástasis (a veces

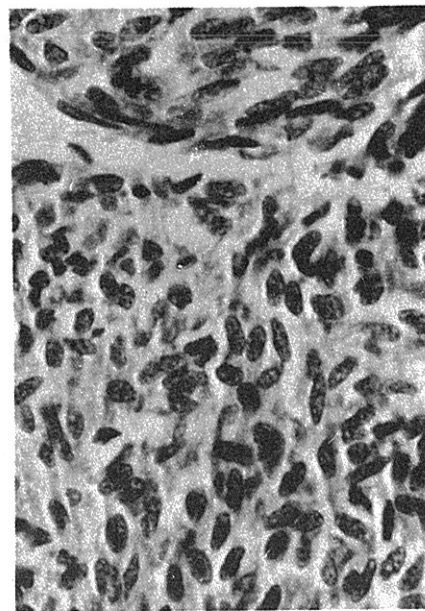


Fig. 6. Carcinóide bronquial fusocelular. Las células son fusiformes y se disponen sin orientación precisa (HE, 1000x).

después, incluso años después, de la extirpación del tumor primario) siendo exclusivamente regionales en el 15 % y distantes en el 5 % restante<sup>1</sup>; éstas deben considerarse como cifras elevadas, en los límites superiores señalados en la literatura<sup>3</sup>, y en la mayor parte de las publicaciones más recientes los porcentajes son inferiores, del 5 al 10 % de metástasis ganglionares regionales<sup>2-6</sup>, y del 0 al 5 % de metástasis a distancia. Las metástasis a distancia pueden afectar a hígado<sup>2,4,6</sup>, bazo<sup>6</sup>, suprarrenales<sup>5,6</sup>, cerebro<sup>2,4</sup>, huesos<sup>2,5</sup> (líticas<sup>4</sup> o blásticas<sup>26</sup>), pleura visceral<sup>7</sup>, pared torácica<sup>2,7</sup>, pared abdominal<sup>6</sup>, y tejidos alejados del aparato locomotor<sup>6</sup>; pueden haber asimismo metástasis mediastínicas<sup>2,4</sup> así como recurrencias locales a veces masivas<sup>4,7</sup>. Como localizaciones metastásicas raras pueden citarse la encía<sup>27</sup>, la coroides<sup>28</sup>, y el iris<sup>29</sup>.

La posibilidad de larga supervivencia con metástasis ganglionares regionales aparece repetidamente señalada en la literatura<sup>2,4</sup>, incluso en casos con grandes masas recurrentes o metastásicas (hasta 15 años en un caso de Salyer y cols.<sup>7</sup>), y ello justifica la actitud terapéutica, aceptada de modo general, de reseca las metástasis linfáticas lo más radicalmente posible; sin embargo, la aparición de metástasis a distancia ensombrece de modo dramático el pronóstico de estos tumores como grupo. Unas cifras fiables de supervivencia a los 5 años y de la influencia de la extensión del tumor sobre la misma son

las suministradas por Godwin<sup>1</sup> sobre la base de 328 carcinoides broncopulmonares: supervivencia global, 87%; supervivencia de los casos localizados, 96%; supervivencia con metástasis ganglionares regionales, 71% (ello muestra la escasa influencia de las metástasis exclusivamente regionales en la tasa de supervivencia); supervivencia con metástasis distantes, 11% (evidencia de la gran influencia de la extensión a distancia sobre dicha tasa). Estas cifras son comparables a las de las series más limitadas ya señaladas.

Los datos evolutivos y pronósticos examinados corresponden a series globales de carcinoides con gran predominio de formas centrales y pueden considerarse en la práctica expresivos de la evolución de los tumores de dicha localización. La evolución de los carcinoides periféricos no es sin embargo tan conocida y han sido variablemente considerados, según los autores, como «benignos»<sup>13</sup> o «de conducta pretendidamente más agresiva» (opinión recogida por Bonikos y cols.<sup>12</sup>) que sus homónimos centrales. Hay casos referidos de carcinoides periféricos con metástasis ganglionares regionales y, de modo ocasional, a órganos distantes<sup>10-12</sup>. En una serie reciente de 71 carcinoides se afirma, sin especificar más datos, que no hay relación entre el pronóstico y el carácter central o periférico del tumor<sup>2</sup>. Por otra parte en la serie de 31 carcinoides periféricos de la Clínica Mayo<sup>6</sup> las supervivencias a los 5 y 10 años (87 y 83% respectivamente) son muy semejantes o algo inferiores tan sólo a las de los carcinoides centrales (96 y 88% respectivamente). Probablemente deba concluirse, al menos de modo provisional y a la espera de datos más completos, que la evolución de los carcinoides periféricos es comparable a la de los centrales.

Los tumores que responden a las descripciones histológicas presentadas líneas arriba pueden llamarse, en su conjunto, *carcinoides típicos*<sup>6</sup> para separarlos de los llamados carcinoides atípicos que serán comentados después; pues bien, dentro de los carcinoides típicos no se han encontrado criterios histológicos que se correlacionen claramente con la capacidad metastatizante y que permitan predecir un grado mayor o menor de agresividad biológica en la conducta de un tumor dado<sup>2-7</sup>; no hay pues evidencia de diferente conducta biológica en relación con la estructura histológica clásica o fusocelular de los carcinoides broncopulmonares y tanto uno como otro tipo pueden o no metastatizar sin aparente relación con su patrón histo-

lógico. Un factor que ha intentado correlacionarse con el pronóstico es el tamaño del tumor. En una reciente publicación de Hadju y colaboradores, con 41 carcinoides broncopulmonares, se indica que de los tumores mayores de 2,5 cm., el 85% metastatizaron y el 65% condujeron a la muerte del paciente<sup>30</sup>. Sin embargo la mayor parte de los trabajos no se refieren explícitamente al tamaño como dato de valor pronóstico (sólo Okike y cols. señalan que el tamaño no tiene influencia sobre la supervivencia<sup>6</sup>). Como por otra parte el porcentaje total de metástasis en la serie de Hadju y cols. (51%) está muy por encima de las cifras dadas en la mayoría de las publicaciones, es probable que en la misma haya una elevada proporción de carcinoides atípicos (ver más adelante). Hasta que no exista demostración inequívoca, en grandes series, de la importancia pronóstica del tamaño, sólo puede aceptarse tal factor como una posibilidad. Por fin, otro factor pronóstico que se ha intentado utilizar, también por Hadju y cols, es la profundidad de la invasión tumoral: en 28 casos profundamente invasivos encontraron 21 (75%) con metástasis, mientras que no hallaron metástasis en ninguno de 13 casos sólo superficialmente invasivos<sup>30</sup>; al igual que se dijo antes, este hallazgo no aparece confirmado por otros autores<sup>2</sup>.

Los carcinoides broncopulmonares son tumores originados en células de tipo Kulchitsky situadas junto a la membrana basal de las glándulas bronquiales (Bensch y cols., cit. en 7), y entre las células del epitelio superficial de los bronquios pequeños y bronquiolos<sup>7,25</sup>; los derivados de las células ubicadas en las glándulas de bronquios principales, lobares o segmentarios serían carcinoides centrales, y los derivados de células situadas en las glándulas de bronquios subsegmentarios o más distales o en el epitelio superficial de bronquios pequeños o bronquiolos serían carcinoides periféricos. Las células bronquiales de tipo Kulchitsky pertenecen al amplio sistema celular bautizado por Pearse como sistema APUD y cuyos tumores reciben la denominación genérica de apudomas.

El sistema APUD (de Amine Precursor Uptake Decarboxilating) estaría integrado por numerosas células, distribuidas por diversos puntos del organismo, y caracterizadas *fisiológicamente* por su capacidad para producir aminas biológicas (mediante la captación y decarboxilación por una aminoacidodecarboxilasa de sus precursores) así como para producir y secretar

péptidos con acción biológica general u hormonal; *morfológicamente* por poseer en su citoplasma gránulos «neurosecretorios»; e *histogenéticamente* por su origen postulado neuroectodérmico, a partir de la cresta neural<sup>31</sup>. A dicho sistema pertenecerían numerosas familias celulares algunas de las cuales aparecen diseminadas en distintas vísceras mientras que otras constituyen agregados celulares con personalidad histológica neta e incluso órganos anatómicamente discernibles. Se postula la pertenencia a dicho sistema para: *las células argentafines y argirófilas del tubo digestivo, aparato respiratorio, timo y páncreas* (células de tipo Kulchitsky, enteroargentafines, enteroargirófilas, enterocromafines o células Ec, capaces de producir 5-OH-triptamina, 5-OH-triptófano, histamina o péptidos-quininas como la denominada motilina, kalicreína, etc.); *las células «endocrinas» del tubo digestivo* (células G de antro e intestino delgado, elaboradoras de gastrina; células A de fundus y también posiblemente de intestino delgado, elaboradoras de gastrina; glucagon; células EG de intestino delgado y grueso elaboradoras de inmunorreactividad «glucagon-like»; células D de estómago e intestino delgado, elaboradoras de somatostatina; células D1 o H de estómago e intestino, verosíblemente elaboradoras de un llamado péptido intestinal vasoactivo o VIP; células S de estómago e intestino, elaboradoras de secretina; células I de estómago e intestino, elaboradoras de colecistoquinina; células K de estómago e intestino, elaboradoras del llamado péptido inhibidor gástrico o GIP; células F de estómago e intestino delgado y grueso, elaboradoras del llamado péptido pancreático o PP; células P, posiblemente elaboradoras de un péptido neurotransmisor llamado sustancia P; y otras células, X, N, de actividad menos conocida)<sup>32,33</sup>; *las células endocrinas de los islotes de Langerhans y/o dispersas en la porción exocrina del páncreas*<sup>32</sup> (células A, elaboradoras de glucagon; células B, elaboradoras de insulina; células D, de somatostatina; células D1, de VIP; células F, de PP; y otras células, P, X, más dudosamente); *las células de la médula suprarrenal* (elaboradoras de catecolaminas); *las células tipo I de los paraganglios* (elaboradoras de noradrenalina y dopamina); *las células parafoliculares del tiroides o células C* (elaboradoras de calcitonina); *las células de la adenohipófisis elaboradoras de GH, ACTH, MSH y prolactina*; y *las células de las glándulas paratiroideas* (elaboradoras de parathormona). Son células relacio-

nadas con el sistema APUD, si bien no pertenecientes al mismo de acuerdo con los criterios definidores de sus componentes, los melanocitos, las células de Schwann y las neuronas del sistema nervioso autónomo<sup>31,33</sup>. El parentesco entre las células del sistema APUD y las células nerviosas viene reforzado por el hecho de que algunos péptidos son producidos tanto en células APUD como en neuronas (somatostatina, sustancia P, gastrina o péptido «gastrin-like» y VIP)<sup>31,33</sup>.

Los tumores de las células del sistema APUD pueden ser —a menudo lo son— hiperfuncionantes y ocasionar síndromes clínicos por hiperproducción de las sustancias referidas. En la llamada adenomatosis múltiple endocrina (MEA) se asocian tumores de diferentes células del sistema, refiriéndose un MEA tipo I (Wermer) en que se asocian adenomas de hipófisis, paratiroides, islotes de Langerhans y —presumiblemente de modo secundario— de la corteza suprarrenal, y un tipo II (Sippey) en que se asocian feocromocitomas, carcinoma medular de tiroides y un síndrome de neuromas mucosos múltiples; son posibles superposiciones entre ambos tipos; en algún caso se han asociado carcinoides a estos complejos sindrómicos pluriglandulares<sup>31,34</sup>. El síndrome de MEA tipo II es un ejemplo de complicado desorden de derivados neuroectodérmicos, como asimismo lo es la neurofibromatosis de Recklinghausen en que se asocian schwannomas múltiples con alteraciones pigmentarias cutáneas (manchas café con leche) y, en un cierto número de casos, feocromocitomas. Estas asociaciones tumorales, que testimonian el parentesco de sus células de origen, han dado pie a la denominación colectiva de neurolofomas (de lofos, en griego: cresta) para un amplio conjunto de tumores pretendidamente derivados de la cresta neural, o más generalmente, del neuroectodermo, y que incluiría los tumores derivados de neurocitos (ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas y neuroblastomas), los tumores de vainas nerviosas o schwannomas —también, posiblemente, los llamados schwannomas o mioblastomas de células granulosas, aunque su naturaleza sigue siendo incierta—, los tumores de los melanocitos (melanomas) y los tumores del sistema APUD o apudomas (Pearse y Pollack, 1974, cit. en 31). Sin embargo, hay que subrayar que la comunidad embriológica de las células referidas como pertenecientes al sistema APUD no está plenamente demostrada, y para muchas de ellas el origen neuroectodérmico no

pasa de ser una mera postulación o hipótesis. Tal sucede con las células «endocrinas» del tubo digestivo, aparato respiratorio, timo y páncreas; y también con las células adenohipofisarias o paratiroides, aunque en menor medida por lo que respecta a estas últimas ya que existe cierto soporte, derivado de estudios embriológicos recientes, a favor de su posible origen neuroectodérmico. En cuanto a las células de la médula suprarrenal, paraganglios, parafoliculares tiroideas y melanocitos, sí existe evidencia de su origen en la cresta neural<sup>31,33</sup>.

Los tumores de las células del sistema APUD pueden ser capaces de producir no sólo la(s) sustancia(s) —amina biológica o péptido— que sus células de origen fabrican en condiciones normales, sino otras (una o más de una) sustancias o «actividades» que en situación normal son elaboradas por otras células miembros del sistema. Esto ocurre con todos los tumores de las células APUD y, desde luego, puede suceder con los carcinoides broncopulmonares.

Al contrario de lo que ocurre con otros apudomas, los carcinoides broncopulmonares no se acompañan con frecuencia de síndromes «endocrinos» derivados de la producción y secreción de aminas o péptidos con acción general u hormonal. Así, en la serie de 203 casos de Okike y cols.<sup>6</sup> sólo hay tres ejemplos de síndrome carcinoide (1,5%), en la serie de 79 casos de Goldstraw y cols.<sup>2</sup> sólo hay dos ejemplos (2,2%), y no hay ninguno en las restantes consultadas, todas con numerosos casos<sup>4,5,7</sup>. No obstante hay ya referidos por lo menos 20 casos de síndrome carcinoide por tumor broncopulmonar, que cursaron con accesos típicos violáceos y recortados (asociados a la producción y secreción de 5-OH-triptamina, con eliminación urinaria aumentada de 5-HIAA), o atípicos, pronunciados y prolongados, en placas rojas y «geográficas» (debidos a la producción, además o en vez de 5-OH-triptamina, de 5-OH-triptófano e histamina —con eliminación urinaria aumentada de 5-H IAA e histamina— junto con péptidos-quininas de tipo kalicreína que transforman un kininógeno plasmático en lisil-bradiquinina la cual es a su vez hidrolizada por una aminopeptidasa plasmática dando lugar a bradiquinina)<sup>35</sup>; los accesos pueden asociarse a diarrea, broncoespasmo e incluso placas fibróticas endocárdicas que, al contrario de lo que sucede en el síndrome carcinoide intestinal con metástasis hepáticas, afectan al corazón izquierdo (válvula mitral)<sup>5,36</sup>; el sín-

drome carcinoide suele aparecer más a menudo en caso de metástasis, sobre todo hepáticas, incluso pasados años de la extirpación del carcinoide bronquial primario<sup>5</sup>.

Entre los péptidos con acción hormonal (o «actividades») normalmente producidos por otras células del sistema APUD, cuya elaboración ha sido referida en carcinoides broncopulmonares, la más frecuentemente implicada es la ACTH, acompañándose de un síndrome de Cushing, a menudo con hipokalemia, y también con hiperpigmentación de áreas expuestas y zonas de presión que se atribuye a la producción de péptidos con acción estimulante de los melanocitos («actividad» MSH); cerca de una veintena de casos de dicho síndrome hay comunicados en la literatura, los cuales aparecen recogidos en las referencias de los trabajos de Salyer y cols.<sup>7</sup> y Rodger-Sullivan y cols.<sup>37</sup>. Hay además, casos referidos de acromegalia<sup>38,39</sup> hiperinsulinismo (Shames y cols., cit. en 5), hiperproducción de calcitonina (Brouet, cit. en 5; Milhaud y cols., cit. en 36) y prostaglandinas<sup>36</sup>, así como adrenalina y noradrenalina (Hinterberger, cit. en 5), y adenomatosis múltiple endocrina<sup>40</sup>.

La nosografía de los apudomas broncopulmonares no se agota con el carcinoide típico cuyos aspectos básicos acaban de describirse. En efecto, las células de tipo Kulchitsky son el origen aceptado de otras proliferaciones broncopulmonares de las cuales la más frecuente es el carcinoma indiferenciado de células pequeñas (con sus distintas variedades: de células fusiformes, poligonales y linfocitoides), tumor de gravísimo pronóstico, en el que se demuestran ultraestructuralmente gránulos «neurosecretorios»<sup>41,42</sup>, cuya asociación a síndromes endocrinos muy variados es sobradamente conocida<sup>36</sup>, y del que no se hará aquí estudio promenorizado porque sobrepasa los límites fijados en el presente artículo.

Si el carcinoide broncopulmonar típico, tumor de excelente pronóstico en su conjunto, y el carcinoma indiferenciado de células pequeñas, de evolución rápidamente ominosa, son tumores originados a partir del mismo tipo de células, es teóricamente concebible que existan tumores derivados de las mismas células, cuyos caracteres biológicos estén, por así decirlo, a medio camino entre uno y otro, constituyendo una forma intermedia en un teórico espectro de tumores broncopulmonares de células de tipo Kulchitsky cuyos polos extremos serían las neoplasias citadas. Esta presunción se ajusta a la rea-

lidad y hoy es un hecho bastante generalmente aceptado la existencia de una forma intermedia de neoplasia broncopulmonar de células tipo Kulchitsky que ha sido bien definida por Arrigoni y colaboradores, y denominada por estos autores *carcinoide atípico*<sup>43</sup>. Los carcinoides atípicos vendrían caracterizados por la presencia de uno o más de los cuatro siguientes criterios histológicos<sup>43</sup>: 1) actividad mitótica aumentada (una mitosis por 1-3 campos de mayor aumento), aún en presencia de un patrón carcinoide bien ordenado con células regulares y pequeñas. 2) densidad celular aumentada, con pleomorfismo, irregularidad e hiperromatismo nuclear, prominencia nucleolar y relación núcleo-citoplásmica anormalmente alta. 3) celularidad aumentada con desorganización arquitectural y amontonamiento celular; este tercer criterio parece equivoco por sí solo<sup>7</sup> y no es citado en una reciente publicación sobre carcinoides broncopulmonares del grupo de la Clínica Mayo<sup>6</sup>, institución de la que también provenían los casos de Arrigoni y cols.<sup>43</sup> 4) áreas de necrosis tumoral. No se considera el carácter fusocelular en sí mismo —en ausencia de mitosis aumentadas u otros de los hechos señalados— como criterio de atipismo, pero en los carcinoides atípicos se observan con frecuencia células fusiformes. Los cambios histológicos referidos pueden ser extensos en el tumor o bien sólo focales, siendo necesario el estudio de numerosos cortes para su hallazgo. Arrigoni y cols.<sup>43</sup> estudiaron, en 1972, 23 carcinoides atípicos seleccionados con los criterios histológicos dichos, no encontrando caracteres macroscópicos especiales en los mismos salvo un tamaño medio superior al de los carcinoides típicos (4 cm. los atípicos<sup>43</sup>, y 2,2 cm. los típicos<sup>6</sup>), y pudiendo aparecer tanto en localización central como periférica, más o menos repartidos al 50%. En 1976 el grupo de la Clínica Mayo había visto 6 casos más (29 en total) y la realidad de la personalidad biopatológica del carcinoide atípico así como la importancia de su diagnóstico, vienen dadas por los resultados de esta serie conjunta:<sup>6</sup> aparecieron metástasis en el 66% y la supervivencia a los 5 años fue del 57%, cifras netamente diferenciadas de las que más arriba han sido citadas para el carcinoide broncopulmonar típico; por otra parte, aunque la supervivencia con metástasis regionales fue, en algún caso, prolongada, incluso durante muchos años, la supervivencia media en los casos fatales fue corta, de 27 meses<sup>43</sup>. La frecuencia del carcinoide

atípico en la citada serie conjunta<sup>6</sup> es de 12,5% del total de carcinoides, y 14,5% de la cifra de carcinoides típicos. Por los casos de carcinoide atípico en otras publicaciones<sup>3,4,7</sup>, podría concluirse a título de orientación que de cada 8-25 carcinoides broncopulmonares uno sería atípico; se trata pues de un tumor muy poco frecuente.

El mérito del grupo de la Clínica Mayo consiste esencialmente en haber establecido unos criterios diagnósticos —concretamente histológicos— que permiten discernir un grupo de carcinoides de mal pronóstico en conjunto, del grupo mucho más numeroso de carcinoides broncopulmonares típicos cuya evolución es muy favorable considerado globalmente. Que algunos carcinoides bronquiales tienen una evolución especialmente agresiva, es algo que ya había sido comprobado en series publicadas anteriormente como la de Goodner y cols., cit. en 2 (de 21 casos, con cifras del 43% de metástasis linfáticas distantes, 42% de metástasis hematógenas y supervivencia a los 5 años del 51%), o la de Smith, de 1969, cit. en 2 (de 16 casos, con 26% de metástasis regionales linfáticas y 30% de metástasis hematógenas). Pero, a pesar de que ya Goodner y cols. (cit. en 7) intentaron una separación histológica de los carcinoides en grados, hasta el trabajo de Arrigoni y cols., no se consiguió establecer una correlación clinicopatológica sobre criterios suficientemente reproducibles y con resultados lo bastante claros; y desde luego aparece como probable o verosímil que las series citadas de carcinoides bronquiales de evolución más agresiva, fueran particularmente abundantes en carcinoides atípicos.

El concepto y la denominación de carcinoide atípico parece haber hecho fortuna y se emplea corrientemente en la literatura, lo que no significa que no se sigan expresando dudas, a veces implícitamente, sobre el exacto valor de dicho diagnóstico. Así, Grunek y colaboradores<sup>3</sup> subrayan que dos casos —que cumplieran los criterios diagnósticos de los carcinoides atípicos— no presentaban metástasis regionales en la intervención ni signo alguno de recidiva o metástasis, 2 y 11 años después; y Lawson y cols.<sup>4</sup>, aunque defienden la realidad del carcinoide atípico (incluso sugieren una curiosa denominación alternativa para el mismo: la de carcinoma carcinoide) insisten en la posibilidad de supervivencias prolongadas con metástasis linfáticas regionales incluso en los carcinoides atípicos, ilustrando dicha noción con 3 casos propios. Quien estas líneas

escribe, piensa que las críticas a la realidad de una neoplasia tan poco frecuente como el carcinoide atípico deben tomarse con reservas. Un tumor que en conjunto tiene un índice de metástasis del 66% y una supervivencia a los 5 años del 57%, da margen más que suficiente para que la conducta de casos aislados pueda ser cualquiera, favorable o desfavorable sin que por ello tenga que ponerse en duda la realidad biopatológica del mismo o la validez de sus criterios diagnósticos. Hasta ahora no se ha publicado una serie suficientemente amplia que critique con fundamento los trabajos del grupo de la Clínica Mayo, y por el contrario, parece cada vez más firmemente establecida la idea de que el carcinoide atípico debe considerarse como una forma tumoral bastante definida que los patólogos deben incorporar a sus categorías diagnósticas. Es preciso, sin embargo, reconocer que su diagnóstico histológico pueda ser difícil. Si bien cabe pensar que no ofrezca mayor problema en el caso de un carcinoide con patrón y celularidad bien ordenados aunque con actividad mitótica aumentada, la situación puede ser distinta en caso de que, junto a las mitosis, haya patrón desorganizado, gran densidad celular, necrosis, atipias nucleares y relación núcleo-citoplásmica elevada; en tales casos puede parecerse el tumor a la variedad poligonal o fusocelular del carcinoma indiferenciado de células pequeñas, y si bien se señala que la distinción entre ambos es usualmente fácil basándose sobre todo en la abundancia de citoplasma en el carcinoide atípico<sup>7</sup>, las dificultades que pueden encontrarse, sobre todo si el material remitido al anatomopatólogo consiste en una biopsia bronquial, son reconocidas y estimadas como justificadas por los propios autores de la Clínica Mayo<sup>6</sup>.

#### Tumorlet

Otra forma de neoplasia que debe incluirse como un miembro más dentro de los apudomas broncopulmonares es el llamado *tumorlet*. Whitwell (cit. en 17) dio en 1955 el nombre de tumorlets a unas diminutas proliferaciones pulmonares las cuales han sido objeto de estudios recientes y sobre cuyo origen en células del sistema APUD se ha sido creando un considerable acúmulo de evidencias.

La frecuencia de los tumorlets no puede ser fácilmente evaluada ya que en la inmensa mayoría de los casos no tienen expresión clínica y son un hallazgo en el estudio anatomopatológico.

Probablemente su frecuencia varía en relación con la minuciosidad y extensión del examen anatomopatológico de los pulmones y de ello puede ser buena muestra la alta frecuencia (20 %) con que se encontraron en la extensa serie de 102 piezas quirúrgicas de pulmón con bronquiectasias publicada por Cunningham<sup>44</sup>. La cifra dada por Ranfaing y cols. en 1978, de 184 casos publicados, no revela probablemente la frecuencia real de los tumorlets<sup>45</sup>. Resulta, sin embargo, interesante subrayar, además de la elevada edad media de los pacientes con tumorlets<sup>44</sup>—dato que es escasamente valorable dado el mutismo clínico-biológico de los mismos casi en la totalidad de los casos—, el predominio femenino<sup>45</sup>: 2/3 de los casos se han descubierto en mujeres (relación varones/mujeres de 0,5).

Los tumorlets aparecen en la gran mayoría de los casos en pulmones afectados por una patología inflamatoria crónica o cicatricial previa, sobre todo bronquiectasias, y también abscesos crónicos, áreas de fibrosis pulmonar localizadas o diseminadas infartos pulmonares<sup>17,37,45</sup> e incluso, raramente, cicatrices en torno a tumores como ocurrió en un caso de Churg y Warnock<sup>17</sup> en que se halló un tumorlet en una voluminosa cicatriz que rodeaba a un hamartoma pulmonar. Recientemente han sido referidos 11 casos en pulmones sin evidencia de lesiones anteriores, en una extensa revisión de 7.800 autopsias en las que se encontraron 6 casos más sobre cicatrices pulmonares previas<sup>17</sup>; por lo menos hay noticia de otros 5 casos de tumorlets<sup>17,37,46,47</sup> no desarrollados sobre patología anterior. Así pues, aunque la gran mayoría se desarrollan sobre pulmones previamente alterados por patología inflamatoria crónica o fibrosis y hasta hace poco tiempo se consideraba que sólo aparecían en dicho contexto, en algunos casos no es así y se desarrollan tumorlets sobre pulmones sin patología previa. La gran mayoría de los tumorlets son múltiples. Existen algunos casos únicos<sup>17</sup>, pero dado el tamaño diminuto de la lesión no puede asegurarse que en dichos casos no hayan pasado desapercibidos otros tumorlets que podrían haberse puesto de manifiesto con un estudio anatomopatológico más exhaustivo del pulmón.

La apariencia histológica de los tumorlets es muy característica (figs. 7 y 8). Están situados periféricamente en el pulmón, incluso subpleurales, y consisten en nidos de células como las de los carcinoides, pequeñas, redondeadas o

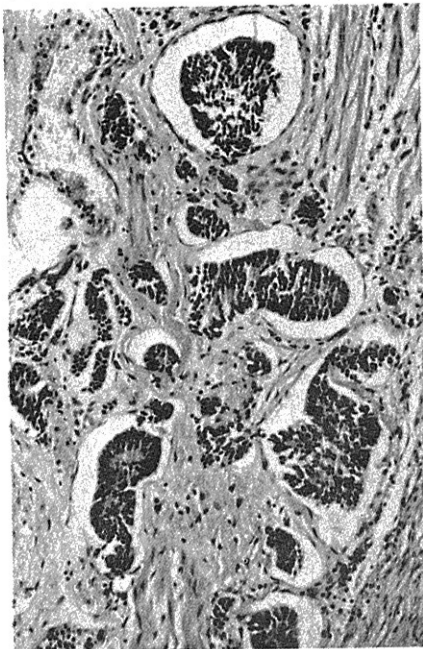
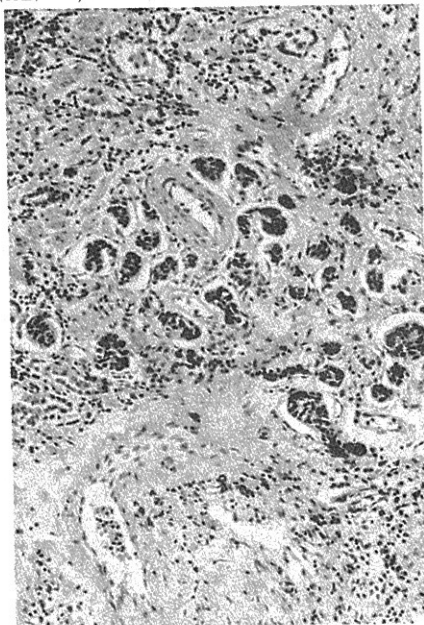


Fig. 7. Tumorlet sobre tejido fibroso con hiperplasia de músculo liso. Los nidos aparecen retraídos y rodeados por un espacio claro. Las células son pequeñas, redondeadas o fusiformes y en algún nido se observa tendencia a la empalizada en la periferia. (HE, 80x).

fusiformes, con citoplasmas de bordes mal definidos, claros o eosinófilos, y núcleos regulares sin atipias ni mitosis; las células se disponen a veces en empalizada en la periferia de los nidos y, en sus porciones centrales, las células

Fig. 8. Tumorlet en relación con una pequeña arteria. Se observa fibrosis con cubicación del epitelio alveolar en la parte superior de la figura. (HE, 80x).



fusiformes se alinean más o menos paralelamente o forman remolinos. Los nidos celulares se agrupan en acúmulos, generalmente de 2 a 20 nidos y el tumorlet que resulta es de tamaño microscópico, lo cual es lo más frecuente. Sin embargo, a veces los acúmulos están constituidos por varias decenas, e incluso centenares de nidos<sup>45</sup> y el resultado es un tumorcito macroscópicamente detectable aunque diminuto; en relación con este punto hay que subrayar que el límite superior de tamaño para poder hablar de tumorlet no está bien establecido (como más adelante veremos) mencionándose un diámetro máximo de 3 mm.<sup>46</sup> o 4 mm.<sup>17</sup> pero habiendo algún caso en la literatura de hasta 8 mm.<sup>45</sup> Los nidos que constituyen el tumorlet están situados en general en un estroma fibroso y a menudo aparecen retraídos dando la sensación de alojarse en el seno de espacios linfáticos.

El aspecto histológico descrito es el característico y diagnóstico de los tumorlets, y común a todos ellos, pero interesa describir determinados hechos adicionales que varían según el contexto en que la proliferación se desarrolla. En aquellos tumorlets que aparecen sobre patología pulmonar previa (figs. 7 y 8), el tejido pulmonar sobre el que se desarrolla la lesión presenta fibrosis y fibroelastosis, infiltración inflamatoria, posiblemente hiperplasia de músculo liso y a menudo cubicación del epitelio de los espacios aéreos distales con engrosamiento y fibrosis de los septos<sup>45</sup>, pudiendo incluso coincidir con focos de proliferación atípica del epitelio bronquiolar; en estas áreas de arquitectura tan profundamente alterada es difícil advertir relación clara del tumorlet con estructuras pulmonares normales en las que pudiera haberse originado. Por el contrario, en aquellos casos que se desarrollan sin patología pulmonar previa, los tumorlets se observan en la vecindad de los bronquiolos o pequeños bronquios y de las arterias pulmonares. En algunos casos se ha visto el nacimiento directo del tumorlet en bronquiolos o bronquios pequeños, menores de 2 mm. de diámetro, a partir de áreas de aparente «hiperplasia» de células «basales» situadas por debajo del epitelio (entre éste y la basal) que forman prominencias en placa, nodulares o polipoides hacia la luz del bronquio o bronquiolo pudiendo llegar a obstruirla<sup>17,46,48</sup>. Dichos focos de «hiperplasia» de células «basales» —totalmente semejantes a las células de las lesiones que nos ocupan— pueden verse aisladamente pero en algunos casos se observan en la pa-



red de un bronquio tumorlets cuyos nidos se desprenden de, o están en continuidad con, dichas áreas de «hiperplasia» e infiltran la pared bronquial, el tejido peribronquial y el parénquima pulmonar adyacente evocando una respuesta inflamatoria y sobre todo una proliferación fibroelástica notable que constituye el estroma del tumorlet y que a veces ha sido encontrada engrosando la pared no bronquios pequeños con sólo «hiperplasia basal» sin tumorlet infiltrante<sup>46</sup>. En otros casos aparecen los tumorlets en el seno de un tejido fibroso, en relación inmediata con una arteria pulmonar pequeña, sin que pueda observarse bronquio o bronquiolo alguno<sup>17,46</sup>. Se interpretan estas imágenes como el resultado de la destrucción, por la proliferación celular, del bronquio o bronquiolo correspondiente, siendo esta lesión el paso siguiente de la anteriormente descrita; serían pruebas a favor de esta interpretación la observación, en cortes seriados, de un bronquio o bronquiolo normal más allá del tumorlet, así como el hallazgo, en casos raros, de restos de cartilago incluidos en la lesión<sup>46</sup>; la presencia de una arteria en el seno o en las márgenes del tumorlet sería asimismo evidencia de la existencia previa de un bronquio o bronquiolo<sup>17</sup>. Por fin en otros casos los tumorlets nacen de áreas de «hiperplasia» de células «basales» en bronquios terminales a partir de las cuales los nidos celulares se extienden a las paredes de bronquiolos respiratorios y conductos alveolares, así como a los septos interalveolares en los cuales dichos nidos aparecen recubiertos por células del epitelio alveolar; éstos tumorlets se asocian con escasa fibrosis<sup>46</sup>.

Hay que subrayar que las imágenes descritas no sólo se observan en tumorlets desarrollados sobre pulmón no previamente dañado sino también, a veces, en pulmones con patología previa<sup>48</sup>; sobre todo la hiperplasia de células basales es un hecho conocido como frecuentemente presente en los pulmones que albergan tumorlets, desde hace años<sup>7</sup>. Si su descripción pormenorizada se ha realizado sobre casos sin patología pulmonar previa ello es sin duda debido a que en los pulmones cicatriciales, la destrucción de la arquitectura impide a menudo establecer relaciones histológicas fiables, pero, desde luego, tanto en áreas no dañadas de pulmones con patología anterior<sup>17</sup> como incluso en el seno de las áreas dañadas<sup>48</sup> es posible encontrar tumorlets con los caracteres descritos en los que se desarrollan sobre pulmón previamente normal. Todo ello abona

la creencia, hoy aceptada de modo general, de que los tumorlets, sea cualquiera el contexto de presencia o ausencia de patología pulmonar previa en que aparezcan, se desarrollan a partir de áreas de «hiperplasia» de células «basales» situadas a nivel de bronquios pequeños y de bronquiolos. ¿Y qué tipo de células son éstas que constituyen los focos de «hiperplasia» y los tumorlets? Los estudios ultraestructurales han mostrado que se trata, en todos los casos examinados, de células provistas de gránulos neurosecretorios intracitoplásmicos, semejantes<sup>46,48</sup> o sólo ligeramente más pequeños<sup>17</sup> que los de las células de tipo Kulchitsky o las células de los tumores carcinoides; hay creciente concordancia entre los distintos autores en asignar el origen de los tumorlets a la proliferación de células de tipo Kulchitsky situadas en el epitelio de los bronquios pequeños y bronquiolos.

La expresión clínica de los tumorlets por sí mismos, ha sido considerada nula hasta hace muy poco tiempo. Se trataba de hallazgos anatomopatológicos en piezas quirúrgicas o pulmones de autopsia, afectos en su inmensa mayoría de enfermedad previa, y aún en los casos en que no había patología pulmonar previa seguían siendo hallazgos sin expresividad clínica alguna. Bien es cierto que se habían detectado metástasis en ganglios hiliares en algunos casos<sup>49</sup>, pero sin repercusión clínica, ni extensión linfática lejana, ni limitación de la supervivencia. Sin embargo, en los últimos años han sido comunicados casos, desde luego excepcionales, de tumorlets con expresión clínica. Merece destacarse el caso de Skinner y Ewen<sup>47</sup> de un joven de 20 años con un patrón radiográfico miliar en ambos campos pulmonares —que la biopsia pulmonar demostró correspondía a centenares de tumorlets menores de 2 mm. (con amiloide en el estroma)—, leve enfermedad restrictiva pulmonar, metástasis en ganglios cervicales, ausencia de síndrome carcinóide, negatividad en la búsqueda de un posible primario extrapulmonar, y buen estado general que se mantenía 2 años después del diagnóstico. Otro caso es el publicado recientemente por Miller y cols.<sup>13</sup>, de una mujer de 53 años con historia de 8 años de tos y disnea, imágenes nodulares pulmonares múltiples, y enfermedad pulmonar restrictiva y obstructiva moderada; la biopsia pulmonar mostró numerosos tumorlets y las lesiones nodulares correspondían a carcinoides periféricos (ver más adelante).

En ambos casos la enfermedad res-

trictiva fue atribuida<sup>13</sup> a ocupación del parénquima por las lesiones múltiples y a la respuesta fibrosa, desmoplásica, local, asociada a los tumorlets y secundaria —no previa— a los mismos ya que el parénquima intermedio era normal. La enfermedad obstructiva en el segundo caso fue interpretada como consecuencia de la obstrucción —y destrucción— por los tumorlets, de pequeños bronquios y bronquiolos. Por fin, recientemente se ha publicado<sup>37</sup> el caso de un hombre de 39 años con tumorlets diseminados en ambos pulmones y metastásicos a mediastino, hígado, bazo y pulmón, sin evidencia de primario extrapulmonar ni clínicamente ni en la autopsia, y con un síndrome de hiperproducción de ACTH ectópica asociado a un contenido de péptidos «ACTH-like» en el tejido de una metástasis ganglionar mediastínica, compatible con la producción del péptido por el tumor.

Para concluir esta presentación de los hechos conocidos sobre el tumorlet hay que recordar la frecuente asociación de los mismos con carcinoides periféricos múltiples: de 17 casos de carcinoides periféricos múltiples de la literatura, no menos de 5 se asociaban a tumorlets asimismo múltiples, sin evidencia de inflamación o fibrosis pulmonar previa. La asociación de los tumorlets con otros tumores broncopulmonares derivados de células del sistema APUD ha sido sólo muy ocasional; en un caso<sup>46</sup> se observaron tumorlets múltiples sin fibrosis pulmonar previa acompañando a un carcinoma indiferenciado de células pequeñas de situación hilar; hay otro caso referido de asociación de tumorlets múltiples en un lóbulo pulmonar con un carcinóide central típico en el correspondiente bronquio lobar, aunque en este caso el carcinóide central se asociaba con bronquiectasias y abscesos en dicho lóbulo<sup>18</sup>. Por fin hay que señalar la asociación —probablemente incidental o casual— de 2 tumorlets solitarios en sendos pulmones de dos pacientes sin fibrosis previa, con los llamados quemodectomas pulmonares diminutos<sup>17</sup>.

Que la naturaleza de los tumorlets es neoplásica, es una noción ya admitida de modo general y está basada sobre dos datos esenciales que son su estructura histológica infiltrativa y su capacidad metastatizante. Y sin embargo, durante años fueron considerados (Whitwell, cit. en 17) como meramente lesiones hiperplásicas reactivas basándose en ciertos hechos y argumentos cuyo valor vamos a discutir someramente. El primer argumento es el contexto de patología pulmonar previa en

el que aparecen los tumorlets. Puede aducirse contra el mismo que se han observado casos en pulmones sin patología anterior, pero, aún en el caso de que así no fuera, el hecho de que se desarrollen sobre patología inflamatoria crónica o cicatricial no sería argumento decisivo contra su naturaleza neoplásica ya que determinados tumores indudables, como los adenocarcinomas o carcinomas adenoescamosos pulmonares periféricos, se desarrollan en un alto porcentaje de casos sobre cicatrices o áreas de transformación estructural en panal de abejas. Otro argumento esgrimido en favor de la naturaleza hiperplásica de los tumorlets ha sido su multiplicidad. Aunque este hecho no es necesariamente constante —hay casos referidos de tumorlets solitarios— incluso en caso de serlo carecería de valor ya que el origen multicéntrico de algunos tumores es un fenómeno admitido y los múltiples primarios de la misma naturaleza se observan en algunas neoplasias, por ejemplo en los carcinoides periféricos. Un tercer argumento ha sido la ausencia de expresión clínica de los tumorlets. Ya se comentó más arriba, cómo se han descrito casos con patrón miliar y enfermedad pulmonar restrictiva y obstructiva atribuibles a los tumorlets múltiples y a la fibrosis desmoplásica secundaria —no anterior— a los mismos. Incluso algunos autores<sup>37</sup> han llegado a interrogarse sobre la posibilidad de que los fenómenos inflamatorios crónicos y cicatriciales, bronquio y bronquiolectasias, etc., que tan a menudo son el terreno patológico en que se encuentran los tumorlets, fueran secundarios a la obstrucción y destrucción bronquial por los mismos tumorlets que vendrían, de éste modo, a ser anteriores y causa —aunque no detectados— y no posteriores y consecuencia, de la patología pulmonar inflamatoria o cicatricial. Por fin, un cuarto argumento ha sido la estabilidad clínica de los casos con metástasis en ganglios regionales sin riesgo para la supervivencia, lo cual podría hacer pensar que se tratase de un fenómeno biológico no metastásico propiamente dicho con todo lo que ello implica sino algún tipo de inclusión, hiperplasia de restos celulares previos encarcerados en ganglios, etc., hechos todos ellos descritos en ganglios linfáticos en relación con restos tiroideos, conductos mamaros, estructuras epiteliales salivares y nidios de células névicas. Podría responderse a ello que las metástasis de algunos tumores indudables, como por ejemplo el carcinoma broncopulmonar típico, pueden mantenerse estables y una vez

extirpadas no suponen riesgo importante para la vida en un alto porcentaje de casos. Pero es que además hay al menos un caso —el de Rodgers-Sullivan y cols. de la Clínica Mayo—<sup>37</sup> en que los tumorlets metastatizaron extensamente a mediastino, ambos pulmones, mesenterio, hígado, bazo y riñones, y causaron la muerte del paciente; es decir que, aunque sea de manera excepcional se puede dar un comportamiento en los tumorlets sumamente agresivo e inequívocamente neoplásico.

Existe un importante acópio de razones en apoyo de que los tumorlets sean considerados como una forma peculiar de apudomas broncopulmonares, más concretamente como una variedad de carcinoides periféricos<sup>17</sup>. La primera razón es la gran semejanza o identidad ultraestructural de sus células, con gránulos neurosecretorios, con las que constituyen los carcinoides; ambos, los carcinoides periféricos y los tumorlets, se originarían en células de tipo Kulchitsky de los bronquiolos y bronquios pequeños. Otra razón sería la asociación entre carcinoides periféricos múltiples y tumorlets. Como ya quedó dicho, al menos 5 de 17 casos de carcinoides periféricos múltiples revisados, se acompañaban de tumorlets sin que hubiera evidencia de inflamación o cicatriz pulmonar condicionante. Esta elevada incidencia de tumorlets en los pacientes con carcinoides periféricos múltiples (casi el 30 %) no puede dejar de ser significativa de una estrecha relación entre ambos, y más siendo tanto unos como otros lesiones raras. Habla también a favor de tal relación el predominio femenino en ambos, con relaciones M/F de 0,5 tanto en unos como en otros. Y finalmente, es un hecho que las fronteras anatomopatológicas entre el tumorlet y el carcinoma periférico no son precisas. Puesto que histológicamente son superponibles, la única diferencia teórica entre ambos sería el tamaño cuyo límite superior se ha establecido en 3 ó 4 mm. para los tumorlets de modo convencional, aunque hay algún caso de mayor tamaño aceptado como tal dado el contexto de patología pulmonar previa en que se desarrolló así como su nula repercusión sobre el paciente habiendo sido descubierto como hallazgo anatomopatológico<sup>45</sup>. Ahora bien, en los casos en que aparecen asociados carcinoides periféricos múltiples y tumorlets, y sobre todo en los excepcionales casos como el de Miller<sup>13</sup> con nodulillos diseminados de 1 a 7 mm. en la biopsia, y nódulos de hasta 12 mm. en la radiografía, resulta imposible decir qué nodulillos son tumorlets y cuáles

les carcinoides periféricos, dónde empieza una cosa y acaba otra, y muestran claramente la artificiosidad de las dimensiones establecidas como límites entre ambas a pesar de que son medidas útiles, que disciernen bien los tamaños de la inmensa mayoría de los casos de estas dos formas de apudomas o carcinoides periféricos tan profundamente emparentadas entre sí, pero cuya diferente individualidad clinicopatológica es, sin embargo, manifiesta en casi todas las ocasiones justificando su mantenimiento como dos entidades distintas; no obstante, al objeto de subrayar su naturaleza, y dado que la palabra tumorlet es poco significativa (tan sólo quiere decir tumorcito), se han propuesto recientemente para estas proliferaciones las designaciones de *carcinoides bronquial tipo tumorlet*<sup>17</sup> y *tumorlet carcinoma*<sup>46</sup>.

#### *Paranglioma pulmonar*

Proseguimos el capítulo de los tumores de células APUD de localización broncopulmonar, comentando el problema de los *parangliomas pulmonares*. Han existido dudas incluso sobre la existencia de tales tumores y ello por distintas razones no siendo la menos importante el hecho de que aún no hay una demostración morfológica inequívoca de la presencia de paranglios en el pulmón normal aunque datos fisiológicos permitan creer en la existencia de quimiorreceptores pulmonares. Los paranglios o «glomera» referidos en 1968 por Blessing y Hora en pulmones de recién nacidos, localizados en su mayoría en la adventicia de las arterias pulmonares, y preferentemente en los puntos de bifurcación de las mismas<sup>50</sup>, tienen una estructura histológica altamente sugestiva de tales pero no han sido estudiados histoquímicamente ni ultraestructuralmente y por lo tanto no hay demostración absoluta de que sean realmente paranglios<sup>51</sup>. Por otra parte, el parecido histológico e incluso ultraestructural de los parangliomas con los carcinoides hace más que posible la confusión diagnóstica entre unos y otros<sup>7,50</sup>. Si a ello se añade la posibilidad de metástasis pulmonares de parangliomas de otras localizaciones, es fácil comprender por qué debe exigirse suma cautela para sentar el diagnóstico de paranglioma primario pulmonar.

Del estudio de la patología general de los parangliomas<sup>52</sup> se desprenden una serie de criterios para establecer dicho diagnóstico, a saber: 1) Una estructura histológica típica de paranglioma. 2) Caracteres ultraestructura-

les propios de los paragangliomas, incluyendo, por supuesto, como dato esencial la presencia de gránulos neurosecretorios generalmente de 1.000 a 1.500 A°. 3) La demostración de catecolaminas (noradrenalina) en el tumor, bien por extracción y determinación química, o bien empleando métodos histoquímicos de los que el más sensible y selectivo es la fluorescencia verdosa o amarillo-verdosa de las células tumorales al examen con luz ultravioleta de cortes congelados y desecados sometidos a la acción de vapor de formol caliente<sup>31,52</sup>; las técnicas de plata sólo a veces son positivas y además carecen de especificidad diagnóstica; y la reacción cromafín, que es sólo significativa (en cuanto a contenido o ausencia de contenido en catecolaminas) cuando es positiva, suele ser negativa en los paragangliomas por lo que no sirve en general de base diagnóstica<sup>52</sup>. Un método alternativo de identificación de aminas sería su marcaje isotópico y subsiguiente localización en autoradiografía<sup>31</sup>. Es necesario subrayar la importancia de la demostración de catecolaminas; en ausencia de dicha demostración un presunto paraganglioma pulmonar primario podría etiquetarse como máximo de altamente sugestivo pero no de plenamente diagnóstico. Cabría añadir como un criterio macroscópico posiblemente útil la adherencia del tumor a la adventicia de un vaso pulmonar, en correspondencia con la localización más frecuente de los paraganglios intrapulmonares descritos por Blessing y Hora; este dato macroscópico ha llegado incluso a proponerse como requisito esencial para el diagnóstico<sup>50</sup> si bien cabe aducir que los hechos conocidos sobre la anatomía e identidad de los paraganglios intrapulmonares no son todavía lo suficientemente firmes como para excluir ante un tumor el diagnóstico de paraganglioma sólo en base a la situación del mismo.

Sólo en un caso de la veintena aproximada de tumores referidos con el diagnóstico de paraganglioma pulmonar primario, se han demostrado catecolaminas por extracción y fluorescencia; el tumor además era funcional y el paciente presentaba hipertensión (Blessing y cols., cit. en 51). En los casos restantes no se ha demostrado la presencia de catecolaminas (no ha sido investigada en los mismos) y por lo tanto caben reservas sobre su real identidad. Nueve de dichos casos, con una documentación clínica y patológica aceptable, han sido revisados por Singh y cols.<sup>50</sup> y sus datos fundamentales se exponen seguidamente. Las

edades de los pacientes oscilaron entre 43 y 69 años y hubieron 2 varones y 7 mujeres. Todos los casos fueron asintomáticos y se descubrieron de modo incidental (tres mujeres tenían hipertensión sin más especificaciones que pudo ser tan solo una asociación casual o bien guardar relación con sus neoplasias). Todos los tumores fueron únicos y periféricos (cinco subpleurales), y midieron de 1 a 7 cm., siendo redondeados, ovoideos o lobulados y apareciendo bien delimitados y encapsulados. Las imágenes histológicas fueron concordantes con el diagnóstico de paraganglioma; en dos casos habían bronquiolos en el seno del tumor y en un tercero se observó relación íntima con un bronquiolo, lo que condujo a los autores de la revisión a pensar que estos tres casos eran probablemente carcinoides, ilustrando de este modo la inseguridad que existe sobre la real naturaleza de estos tumores y la necesidad de ser estrictos en el diagnóstico.

El hallazgo de un tumor de situación pulmonar con los criterios diagnósticos de paraganglioma debe obligar, antes de etiquetarlo como primario, a excluir que pueda tratarse de la metástasis pulmonar de un paraganglioma de otra localización, eventualidad ésta que sería más frecuente que la de que fuese realmente un primario pulmonar<sup>50</sup>.

La microscopía no serviría como ayuda a la distinción ya que los paragangliomas malignos y metastatizantes (aproximadamente un 5-10 % de todos ellos) no presentan en general diferencias histológicas con los que no metastatizan. Por otra parte, aunque los paragangliomas metastáticos en pulmón suelen dar imágenes múltiples, extensas, incluso ocasionalmente miliares<sup>53,54</sup>, cabe la posibilidad de metástasis única. Sería, por consiguiente, obligada la investigación de un posible primario en otras localizaciones, y sobre todo en corpúsculos carotídeos, tanto clínica como angiográficamente, así como la observación o seguimiento del paciente por un período de tiempo, a la busca de la eventual aparición clínica tardía de un tumor primario en localización más típica de paraganglioma.

#### *Los así llamados quemodectomas diminutos*

Una prueba suplementaria de que el diagnóstico de paraganglioma —y muy particularmente en pulmón— debe basarse en el cumplimiento estricto de los criterios antes citados y no meramente en la apariencia histológica, viene suministrada por la incertidumbre que existe en torno a la naturaleza de los

así llamados quemodectomas pulmonares diminutos («minute pulmonary chemodectomas»), *microquemodectomas* o *quemodectomatosis pulmonar* (el término quemodectoma es sinónimo de paraganglioma). De esta lesión, descrita por Korn y colaboradores en 1960<sup>55</sup>, hay varias referencias en la literatura reciente<sup>51,56,57</sup> con nuevos casos que sumados a los publicados anteriormente —y que han sido revisados por Churg y Warnock—<sup>51</sup> no alcanzan un centenar. Como se trata de lesiones minúsculas y asintomáticas su verdadera frecuencia es difícil de establecer ya que, sin duda, su hallazgo depende en parte de la minuciosidad y extensión del estudio anatomopatológico de los pulmones; la incidencia en necropsias ha presentado, probablemente en relación con ello, variaciones que han oscilado entre un caso por cada 360 autopsias<sup>51</sup> hasta 1 por cada 25 estudios port-mortem (Spain y cols., cit. en 51). Se han encontrado con mucha mayor frecuencia en mujeres: en un conjunto de 81 casos<sup>51</sup> habían 68 mujeres y 13 varones lo que da una relación M/F de 0,2. Se ha dicho que si la búsqueda de estas lesiones fuese exhaustiva, cabría esperar una incidencia de 1 caso por cada 20 autopsias femeninas<sup>51</sup>. En cuanto a la edad, se han descrito en prácticamente todas las décadas desde la segunda (16 años) hasta la novena (85 años), pero la mayoría de los casos se agrupan entre los 50 y los 80 años.

Estas lesiones carecen de expresión clínica por sí mismas y son hallazgos en el estudio anatomopatológico de los pulmones. La patología pulmonar asociada ha sido variada: <sup>51,56</sup> bronquitis crónica y/o enfisema, en el 30-40 %; enfermedad tromboembólica pulmonar antigua o reciente y con o sin infarto pulmonar, en una proporción que ha oscilado entre el 23 y el 50 %; y otras variadas afecciones (congestión pasiva, fibrosis pleural, fibrosis intersticial difusa, neumonía, bronquiectasias, granulomas, carcinoma broncopulmonar, etc.), en porcentajes no significativos; en algunos, pocos casos, no se ha encontrado patología pulmonar. En cuanto a patología asociada no pulmonar<sup>51</sup>, se encuentra enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria con fibrosis miocárdica y/o infarto miocárdico reciente o antiguo, enfermedad reumática, hipertensión, cor pulmonale, etc), en un alto porcentaje que puede llegar a superar el 50 %; neoplasias malignas de distinta localización (cáncer de esófago, estómago, páncreas, ovario y trompa, leucemia, sarcomas de partes blandas), en el 25 %; y otras afecciones (hepatitis, cirrosis.

púrpura trombopénica, pielonefritis, peritonitis), en proporción no significativa; en algún caso no existe patología extrapulmonar alguna.

Aproximadamente en la mitad de los casos las lesiones son únicas y en la otra mitad múltiples —de 2 a 8 o más— pudiendo ocasionalmente llegar a ser muy numerosas<sup>56</sup>. Pueden afectar a un sólo lóbulo aunque podrían localizarse en más de un lóbulo de uno o de ambos pulmones. Macroscópicamente pueden ser visibles si son numerosas, como nódulos pulmonares minúsculos, blanquecinos o grisáceos, como cabezas de alfiler, al corte del parénquima pulmonar o más raramente en situación subpleural; su diámetro oscila entre 100 $\mu$  y 1-2 mm.<sup>51,52</sup> aunque muy ocasionalmente se han encontrado nódulos de hasta 4 mm.<sup>52</sup> Si las lesiones son únicas o escasas la regla es que no sean detectadas macroscópicamente y sólo se descubran en el estudio histológico.

Microscópicamente están constituidos por grupos celulares situados siempre en el intersticio pulmonar y frecuentemente en la vecindad de, o en torno a, una pequeña vena, pero no guardan relación con arterias ni bronquiolos<sup>56</sup>. Como consecuencia de la proliferación los septos interalveolares se ensanchan y en las partes centrales de la lesión pueden llegar a obliterar los espacios aéreos formando una masa sólida aunque con frecuencia permanecen espacios grandes incluso en el centro; en la periferia, los septos interalveolares ensanchados dan al conjunto un aspecto irregularmente radiado o estrellado (las lesiones no están delimitadas con nitidez ni presentan cápsula alguna). Las células que constituyen el tumor se disponen en bandas con núcleos alargados y mas o menos paralelos, o bien en formaciones concéntricas o arremolinadas, con núcleos alargados en la periferia y ovoideos en la parte central, siempre vesiculosos o de cromatina fina, regulares y con nucléolos pequeños. Los citoplasmas son grandes, eosinófilos, de límites generalmente mal delimitados. Churg y Warnock han señalado la presencia ocasional de células de citoplasmas vacuolados y núcleos picnóticos, que interpretan como fenómenos degenerativos<sup>51</sup>. Los nidos celulares desplazan los capilares alveolares los cuales quedan en su periferia. En algunos casos se han observado células tumorales en el espesor de la pared de las pequeñas venas, con apariencia infiltrativa; asimismo, en alguna rara ocasión, se han visto nódulos hialinos, eosinófilos, o laminados y no calcificados, en la parte central de los nidos, así como fibrosis en-

volviendo a los mismos<sup>51</sup>. Los nidos están en general separados entre sí por reticulina escasa con o sin capilares, y algunas fibras reticulares penetran entre sus células. Las técnicas para la demostración de argirofilia o argentafinidad han sido negativas.

La naturaleza e histogénesis de estas minúsculas proliferaciones son inciertas. El parecer más extendido, tan sólo basado en la similitud histológicas a nivel óptico con una estructura paraganglionar, ha sido el de considerarlas quemodectomas<sup>52</sup> o hiperplasias de los quimiorreceptores intrapulmonares<sup>57</sup>. El hallazgo de un alto porcentaje de enfermedad tromboembólica pulmonar y enfermedad cardiovascular en los sujetos que albergan estas lesiones ha sido interpretado como un apoyo a dicha teoría, razonándose que la puesta en marcha de la hiperplasia, o acaso neoplasia, se operaría a través de la hipoxia. No obstante, las dudas existentes sobre la real presencia de paraganglios en el pulmón —ya comentadas— junto al hecho de que las enfermedades tromboembólicas y cardiovasculares son causa frecuente de muerte en pacientes de edad avanzada —la edad de mayor incidencia de estas pequeñas lesiones— restan valor de evidencia al argumento y, por lo mismo, la postulada naturaleza paraganglionar de estas estructuras no reconoce otro fundamento que el aspecto histológico. Las investigaciones ultraestructurales no han contribuido a corroborarla. Costero y cols. en 1972, no hallaron gránulos neurosecretorios en las células de éstos tumores<sup>51,56</sup> y abandonando la hipótesis sobre su origen paraganglionar se inclinaron a considerarlos como restos hamartomatosos mesoteliales (pleurales). Mas recientemente Kuhn y Askin<sup>56</sup> y Churg y Warnock<sup>51</sup> han confirmado la ausencia de gránulos neurosecretorios y han hallado gran similitud ultraestructural entre estas lesiones y las granulaciones aracnoideas o los meningiomas (prolongaciones celulares interdigitadas en «puzzle», desmosomas frecuentes, fibrillas intracitoplásmicas abundantes de 60 ó 100 A<sup>0</sup>, vesículas pinocitósicas, ausencia de membrana basal, y endotelio capilar completo o no fenestrado), sin encontrar semejanza alguna con los paraganglios o paragangliomas así como tampoco con las células mesoteliales o mesoteliomas. Los citados autores, aunque consideran en relación con sus resultados la existencia de meningiomas extracraniales hipotéticamente derivados de células aracnoideas emigradas junto con los nervios (incluso uno de ellos<sup>56</sup>

hace referencia a dos tumores pulmonares grandes y solitarios con la estructura microscópica óptica de un meningioma), no llegan a pronunciarse sobre la histogénesis de los minúsculos «quemodectomas» pulmonares si bien los hallazgos ultraestructurales son argumentos poderosos en contra de su postulado origen en células de paraganglios. Y no solamente sus células de origen, sino incluso la naturaleza —neoplásica versus hiperplásica— de éstas proliferaciones sigue sometida a discusión, habiéndose sugerido que puedan ser una «respuesta hiperplásica no específica de algún elemento normal, aún no identificado, del intersticio pulmonar, a muchas formas de lesión»<sup>51</sup>.

*Tumor benigno de células claras del pulmón («sugar» tumor o tumor «de azúcar»)*

El tumor benigno de células claras del pulmón fue sucintamente descrito, y así denominado, por Liebow y Castleman en 1963, en uno de los extractos («abstracts») del American Journal of Pathology<sup>58</sup>, y ocho años más tarde los mismos autores comunicaron una serie de 12 casos, la más extensa que hasta ahora se ha publicado. Posteriormente el tumor ha sido objeto de contados artículos en cada uno de los cuales no se aporta sino un solo caso y que sumados a los citados totalizan 17; se trata pues de un tumor de extraordinaria rareza<sup>59-63</sup>.

La edad de los pacientes ha sido muy variada oscilando entre 28 y 66 años. No existen diferencias importantes en cuanto al sexo, si bien en los pocos casos publicados hay ligero predominio femenino. En todos los casos han sido lesiones únicas. Por su localización se trata invariablemente de lesiones periféricas situadas en cualquier lóbulo pulmonar.

Lo más usual es que no tengan expresión clínica aunque ocasionalmente pueden presentar tos y hemoptisis<sup>63</sup>. Radiológicamente aparecen como masas periféricas redondeadas, de densidad homogénea y bien delimitadas. En todos los casos los tumores han hecho honor a su nombre con un comportamiento biológico escrupulosamente benigno, sin metástasis ni recidivas tras la extirpación; por otra parte se trata de lesiones de crecimiento lento aunque en algún caso el aumento de tamaño de la masa ha sido más rápido (caso de Harbin<sup>60</sup> cuyo diámetro se dobló en menos de 2 años).

Macroscópicamente son masas intraparenquimatosas, sin conexión de-

tectable con el árbol bronquial, cuyos diámetros han oscilado entre 1-1,5 y 6,5 cm. Las masas son más o menos redondeadas, bien delimitadas, no encapsuladas o provistas de cápsula fina y con frecuencia incompleta; su superficie externa es lisa, lobulada o nodular; su consistencia es blanda; al corte ofrecen una superficie homogénea, grisácea-blanquecina o rojiza, sólo ocasionalmente con áreas amarillentas de necrosis<sup>63</sup>.

Microscópicamente (figs. 9 y 10) están constituidos por masas y gruesas trabéculas de células grandes, en general poligonales y a veces alargadas, de límites bien definidos, citoplasmas claros y núcleos pequeños únicos (ocasio-

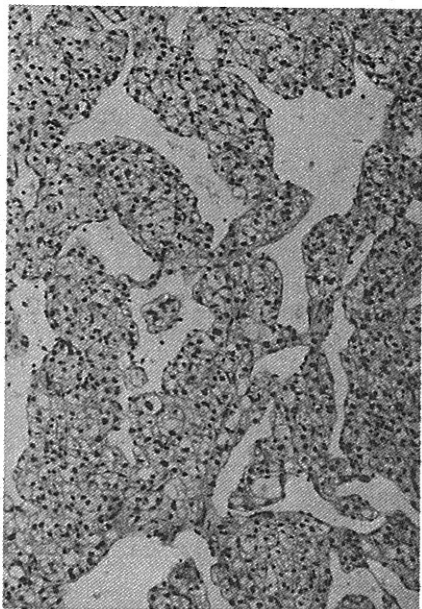


Fig. 9. Tumor benigno de células claras del pulmón. Espacios vasculares finos, irregulares y ramificados de aspecto sinusoidal; trabéculas de células claras. (HE, 80x) (Gentileza del Dr. M. Nistal).

nalmente dobles, muy raramente múltiples), a veces nucleolados y sin atipias. No se observa actividad mitótica o es excepcional. Las masas y trabéculas celulares están separadas por abundantes espacios vasculares finos, irregulares y ramificados, de aspecto sinusoidal, en cuya pared se ha señalado la posible existencia de focos de hialinización<sup>19</sup>. Los citoplasmas contienen abundante glucógeno; no contienen grasa o sólo en cuantía mínima. En algunos casos se han visto bronquios pequeños en el seno del tumor. Se ha referido la presencia de áreas de necrosis en dos casos<sup>59,63</sup>. Puede haber algún depósito intersticial de calcio<sup>19</sup>. Los tumores, no encapsulados, tienen límites bien definidos con el parénquima pulmonar vecino.

El tumor benigno de células claras del pulmón debe diferenciarse del carcinoma pulmonar de células claras y de la metástasis de un carcinoma de células claras de origen renal. El carcinoma de células claras del pulmón es un tipo tumoral de significación dudosa que se encuadra dentro del grupo de los carcinomas indiferenciados de células medianas o grandes, que casi siempre es periférico y que se interpreta variablemente como un tipo de adenocarcinoma o de epidermoide; sus células tienen aspecto claro o acuoso y a veces contienen glucógeno. Sería un dato morfológico clave para el diagnóstico diferencial la presencia de atipia citológica, mitosis, etc., en el carcinoma,

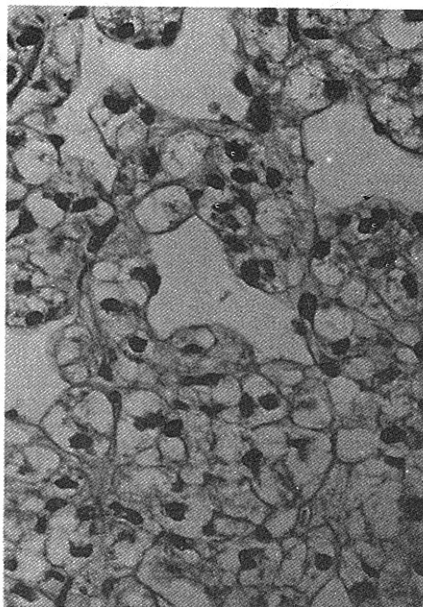


Fig. 10. Tumor benigno de células claras del pulmón. Células claras, de límites bien definidos y núcleos pequeños y sin atipias. (HE, 800x) (Gentileza del Dr. M. Nistal).

pero a pesar de todo ello, en casos concretos pueden surgir problemas diagnósticos. Como quiera que el carcinoma renal de células claras presenta no infrecuentemente grados mínimos o nulos de atipia citológica, y por otra parte es del todo superponible arquitecturalmente al tumor benigno de células claras del pulmón, el diagnóstico diferencial entre ambas neoplasias es siempre problemático. No es dato de valor diagnóstico decisivo la existencia de hemorragia y/o necrosis ya que ambos fenómenos pueden verse tanto en uno como en otro tumor. En la práctica, el hallazgo de la imagen del tumor benigno de células claras en el pulmón conllevaría casi por principio —de hecho ha conllevado en la mayor parte de

los pacientes—<sup>60</sup> una investigación clínica y radiológica en busca de un primario renal. El solo hecho morfológico de valor diagnóstico definitivo es ultraestructural y consiste en la presencia en el «sugar tumor» de glucógeno monogranular o en rosetas en el interior de vesículas citoplásmicas rodeadas de membrana<sup>59-61,63</sup>; estas vesículas con glucógeno no se observan en el carcinoma renal (en el que los gránulos de glucógeno son libres) ni, al parecer, en ningún otro tipo de tumor conocido<sup>63</sup>, y sólo se han observado, además de en el tumor que nos ocupa, en los hepatocitos de la glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe en relación con ausencia de alfa-glucosidasa ácida<sup>60,63</sup>.

La naturaleza de estos tumores es una cuestión no resuelta. Los hallazgos ultraestructurales de Becker y Soifer, de gránulos intracitoplásmicos semejantes a los neurosecretores, en una cierta proporción, muy escasa, de células del «sugar tumor», indujo a estos autores a pensar que se trataba de una forma peculiar de carcinoide<sup>59</sup>. Apoyan esta tesis Harbin y colaboradores los cuales han encontrado también gránulos idénticos a los neurosecretores en un caso recientemente publicado<sup>60</sup>; ambos casos mostraron gránulos argirófilos intracitoplásmicos en pequeño número, con las técnicas apropiadas. Sin embargo, Hoch y cols., basándose en los hallazgos ultraestructurales observados en un caso, han sugerido que las células del tumor son de naturaleza muscular lisa o pericítica<sup>61</sup>, y por lo tanto la histogénesis de estas neoplasias sigue siendo cuestión abierta a debate.

## II Tumores de las glándulas bronquiales, tipo tumores de glándulas salivares

### *Carcinoma adenoide quístico o cilindroma broncopulmonar*

El carcinoma adenoide quístico broncopulmonar es, a pesar de su rareza, el más frecuente de los tumores de glándulas bronquiales tipo tumores de glándulas salivares. Es posible hacerse una idea aproximada de su incidencia considerando que representa dentro del antiguo grupo de los adenomas bronquiales, un porcentaje que oscila entre el 4 y el 19 % del total en diferentes series<sup>2</sup>; en la serie, muy amplia, de casi 300 adenomas tratados en la Clínica Mayo a lo largo de 50 años<sup>64</sup>, el carcinoma adenoide quístico representó un 7 %. Las publicaciones relativas a este tumor suelen referirse a un número de casos que en general no

sobrepasa la decena en cada una de ellas<sup>2</sup>, y a veces es de sólo dos o tres<sup>3,4</sup>; la serie más extensa consultada es la comunicada en dos publicaciones complementarias por los autores de la Clínica Mayo<sup>64,65</sup>, que totaliza 20 casos seguidos por períodos de tiempo muy prolongados.

El tumor afecta preferentemente a sujetos adultos y de edad avanzada, con una edad media superior en alguna serie a la del carcinoma (57 años de media en los casos de Goldstraw<sup>2</sup>); en otras, la edad media fue sensiblemente igual a la del carcinoma (aproximadamente 50 años, con límites de 31 y 72 años<sup>64,65</sup>). Puede darse aunque muy raramente en niños y Verska y cols.<sup>66</sup> encontraron tres casos comunicados en pacientes menores de 16 años hasta 1968. En cuanto al sexo no existen diferencias apreciables.

En todos los casos se ha tratado de tumores únicos y en la casi totalidad se encuentran en situación central afectando a los bronquios principales o lobares y extendiéndose no raramente los más proximales a región de carina y porción inferior de la tráquea<sup>2,3,64</sup> (asimismo la localización primaria traqueal es frecuente, y en algunas series de cilindromas del tracto respiratorio inferior ha supuesto casi la mitad<sup>2</sup>, o incluso más de la mitad<sup>8</sup> de los casos; los tumores traqueales bajos pueden extenderse a uno o ambos bronquios<sup>3,64</sup>). Sólo muy raramente se han observado cilindromas de localización más periférica (bronquios segmentarios o más distales): en la serie de la Clínica Mayo<sup>64,65</sup> solamente un caso de los 20 asentaba en un bronquio segmentario. Los cilindromas se encuentran más frecuentemente en el lado derecho que en el izquierdo aunque la diferencia es escasa.

Clínicamente<sup>2,64,65</sup> casi todos los casos son sintomáticos y presentan historia respiratoria (en general prolongada, con una duración media de 3 a más de 4 años) en relación con obstrucción bronquial, expresándose con tos, hemoptisis, pérdida de peso, disnea y dolor torácico en orden decreciente de frecuencia, así como, a veces, episodios de neumonía. Raramente pueden no causar síntomas y ser hallazgos radiológicos. Excepcionalmente pueden debutar con síntomas atribuibles a metástasis lejanas (un caso de Payne y cols.<sup>65</sup> con metástasis en hipófisis y región quiasmática). Radiológicamente se expresan con atelectasia o neumonía obstructiva segmentaria, lobar o incluso de todo el pulmón; también pueden expresarse como masas de localización central o hilar; es raro que no

presenten anomalía radiológica. Los excepcionales casos periféricos aparecen como una masa intrapulmonar. Por su localización central la inmensa mayoría son accesibles al broncoscopio.

Macroscópicamente<sup>64,65</sup> se trata de tumores infiltrantes que producen elevaciones nodulares o polipoides de la mucosa bronquial afectando a toda o a parte de su circunferencia y extendiéndose tanto proximal como distalmente de modo variable pero a veces muy amplio. En casi todos los casos el tumor infiltra en profundidad el espesor de la pared bronquial y se extiende al parénquima pulmonar pudiendo llegar a constituir masas de límites mal definidos, con frecuencia claramente infil-

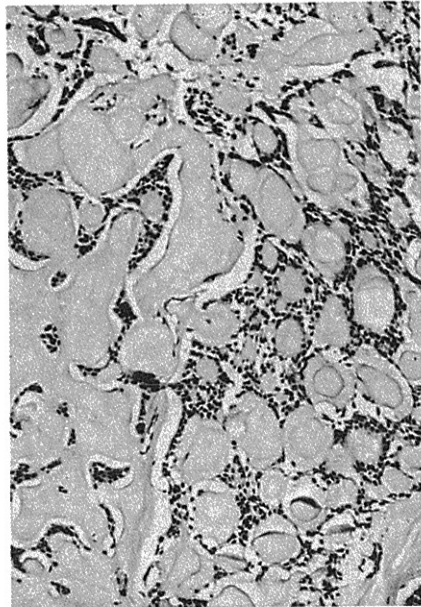


Fig. 11. Carcinoma adenoides quístico. Abundante material de estroma hialino y eosinófilo. (HE. 80x).

trantes, de consistencia blanda o elástica y color blanquecino, en cuyo seno pueden quedar atrapados bronquios de pequeño tamaño, y que pueden en su crecimiento llegar a incluir ganglios linfáticos peribronquiales y adherirse a vasos (venas)<sup>64</sup> de grueso calibre.

Microscópicamente el cuadro es el típico de los carcinomas adenoides quísticos de glándulas salivares o tracto respiratorio superior (figs. 11 y 12). Consiste en nidos y masas de células uniformes, de tamaño pequeño y núcleos cromáticos, con citoplasma casi siempre escaso y mal definido (a veces claro) y aspecto basaloide, que presentan mitosis en número variable pero en general escaso. Las masas están por así decirlo «perforadas» por

cavidades o quistes redondeados u ovales («cilindros»), de límites netos, con frecuencia rellenos de material de estroma hialino y eosinófilo, PAS positivo débil; no se trata de espacios glandulares sino de cavidades que contienen un material semejante a membrana basal (en glándulas salivares)<sup>67</sup>, y que confieren a las masas celulares en cuyo seno asientan aspecto cribiforme. El material de los cilindros puede no tener la morfología descrita sino apariencia mucinosa. Asimismo es posible que el material de estroma sea particularmente abundante y las células se dispongan en cordones anastomosados o no e irregulares. El tumor es siempre infiltrante, destruye el cartilago y es frecuente que presente invasión peri-

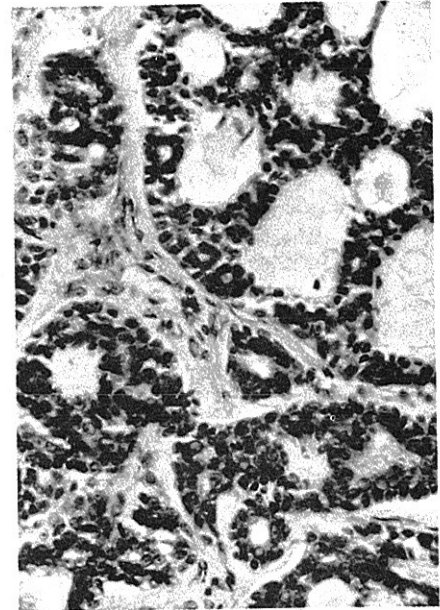


Fig. 12. Carcinoma adenoides quístico. Nidos de células uniformes, pequeñas y cromáticas. Imagen cribiforme. (HE, 500x).

neural. No existen estudios ultraestructurales de los cilindromas bronquiales, por lo menos en los últimos años; en su localización en glándulas salivares las células mioepiteliales se han descrito como componente importante del tumor<sup>68</sup>.

Es frecuente que la infiltración microscópica de la submucosa bronquial no sea detectable a simple vista y de ahí la necesidad del examen histológico extemporáneo de los bordes de resección bronquial; a menudo el tumor se extiende de este modo a la tráquea e incluso al bronquio contralateral. La agresividad del cilindroma bronquial se muestra además claramente en la notable frecuencia con que se observan, en el momento del diagnóstico, metástasis

en ganglios hiliares (casi en el 50 % de los casos)<sup>2,64,65</sup> y extensión mediastínica (más del 30 % de los casos<sup>64,65</sup>); la extensión traqueal y mediastínica impide en aproximadamente la mitad de los casos un tratamiento quirúrgico completo, es decir con pretensión curativa, obligando a cirugía incompleta o paliativa o a tratamiento conservador. Se observan metástasis linfáticas o hematógenas a distancia, en algún momento de la evolución del tumor, en porcentajes de casos que varían y que han alcanzado en algunas series hasta el 30 %<sup>2</sup>. Las metástasis en órganos distantes pueden darse excepcionalmente al principio (caso más arriba citado) y raramente en el plazo de un año del diagnóstico, pero en general son fenómeno tardío que aparece a los 2, 4, 5 y hasta 12 años del diagnóstico<sup>64,65</sup>; afectan a hígado, riñones y más raramente otros órganos (pulmón, etc.)<sup>19</sup>.

En los casos no sometidos a cirugía radical (y en los que por lo tanto no se erradica todo el tumor) la supervivencia es muy variable pudiendo ser prolongada y oscilando entre menos de 1 y más de 12 años<sup>64,65</sup>; la muerte suele deberse a malignidad recurrente o metastásica, o a infección (sepsis) asociada. Los casos sometidos a cirugía radical han ofrecido supervivencias de hasta 16 años<sup>64</sup>, y aunque esta forma de terapia es la única que en principio ofrece lógica esperanza de curación, no pone totalmente al abrigo de metástasis tardías, incluso muchos años después de la resección (8 años en un caso de Payne y cols.<sup>65</sup>). Considerado en su conjunto, cabe pues decir —y en ello hay acuerdo unánime de todos los autores que se han ocupado del tema— que el carcinoma adenóide quístico broncopulmonar es un tumor maligno de evolución lenta cuyos efectos biopatológicos no pueden medirse en su verdadera dimensión en el plazo de 5 años de manejo habitual en oncología ya que son posibles, e incluso frecuentes, casos de muy prolongada evolución que al fin concluyen con la muerte del paciente a causa del tumor; así, en los 20 casos de la Clínica Mayo la supervivencia en conjunto de en torno al 50 % a los 5 años, descendió al 20 % a los 12 años, siendo atribuible la mayoría de las muertes en dicho período a manifestaciones tardías de la neoplasia<sup>64</sup>.

Los carcinomas adenoides quísticos bronquiales se originan en las glándulas de la mucosa bronquial. La histogénesis precisa de estos tumores —tanto en ésta como en otras localizaciones: glándulas salivales, lagrimales, tracto respiratorio superior— es cuestión debatida considerándose probable que

deriven de los tramos más distales (intercalares) de los conductos excretorios<sup>68</sup>.

#### *Tumor mucoepidermoide broncopulmonar*

El tumor mucoepidermoide sigue en frecuencia al carcinoma adenóide quístico entre los tumores de las glándulas bronquiales tipo tumores de glándulas salivares. Es el tercero, y menos frecuente, de los tipos tumorales que integran el antiguo grupo de los adenomas bronquiales, y dentro del mismo supone una proporción que puede evaluarse en algo más del 3 %<sup>64</sup>. El número de casos comunicados no alcanza probablemente el centenar y las series publicadas, al igual que ocurre con el cilindroma, están constituidas por una cifra limitada de casos que sólo en muy contadas ocasiones es superior a cinco. La exposición que sigue está basada en 69 casos, revisados directamente de la literatura (57 casos<sup>3,64,65,69-74</sup>), o bien indirectamente a través de revisiones de otros autores (12 casos<sup>72</sup>).

Es tumor que afecta de preferencia a adultos y personas de edad avanzada teniendo su máxima incidencia entre los 40 y 70 años. Por encima y debajo de estos límites la frecuencia disminuye lentamente observándose casos tanto en la década de los 20 y 30 años como de los 70; aunque raramente, también se han observado en la infancia y adolescencia, y se han recogido ejemplos a los seis<sup>64</sup>, diez<sup>72</sup> y once años<sup>64</sup>. En cuanto al sexo, de 59 casos en que conocemos este dato habían 37 varones y 22 mujeres (relación M/F de 1,7).

Todos han sido tumores únicos. Sobre 55 tumores cuya localización precisa hemos podido recoger, casi todos (53, es decir el 96 %) fueron tumores centrales, y de ellos la gran mayoría (37, o sea el 70 %) estaban situados en bronquios lobares mientras que un número más reducido afectaba únicamente o en parte a bronquios principales (12, o sea el 22,5 %), o bien únicamente o en parte a bronquios segmentarios (4, o sea el 7,5 %). Sólo en dos casos (4 % del total) el tumor fue de localización periférica constituyendo masas sin relación con bronquios macroscópicamente detectables. El pulmón derecho se afectó más frecuentemente (35 casos) que el izquierdo (20 casos).

La clínica es superponible a la descrita para el cilindroma, con una duración de los síntomas que puede ser raramente de 3, 4 y hasta 15 o incluso 30 años, pero que en la gran mayoría de

los casos no sobrepasa un año y medio o dos años y con frecuencia se cuenta por meses. Excepcionalmente los pacientes son asintomáticos (sólo 3 casos de los 69 revisados). Asimismo la expresión radiológica es superponible a la referida para el carcinoma adenóide quístico, con atelectasia o neumonía obstructiva, masas hiliares o centrales y, en los raros casos de esta localización, masas periféricas. Casi todos son accesibles al examen broncoscópico.

Macroscópicamente los tumores centrales pueden ser exclusivamente endobronquiales, de desarrollo tanto endo como extrabronquial, o, raramente, totalmente extrabronquiales; de 42 casos en que conocemos este dato, fueron endo y extrabronquiales 21 (50 %), endobronquiales 18 (43 %) y extrabronquiales 3 (7 %). Los tumores —o componentes— endobronquiales constituyen prominencias intraluminales que en la mayor parte de los casos son lisas o levemente lobuladas, sesiles o polipoides, y llegan a menudo a ocluir la luz bronquial; la masa intraluminal puede extenderse ocasionalmente de modo digitiforme o cilíndrico<sup>73</sup> alcanzando incluso bronquios distintos a aquél en que se origina; en estos casos no se describe en general ulceración de la mucosa bronquial que recubre el tumor. Las dimensiones de las formaciones endobronquiales han oscilado entre 0,5 y 3 o más cm. En algunos casos (concretamente hemos encontrado 16, todos endo y extrabronquiales simultáneamente), el componente endobronquial no presenta el aspecto polipoide descrito sino una apariencia granulosa o irregular con posible necrosis, erosión o ulceración, y se trata con frecuencia de lesiones amplias<sup>64,69,71,74</sup>. El componente extrabronquial de los tumores compuestos de parte intra y parte extraluminal tiene extensión variable, desde muy pequeña y difícil de detectar macroscópicamente, hasta 5 o más cm.; los tumores de desarrollo totalmente extrabronquial, han tenido diámetros de hasta 4,5 cm. Se han comunicado casos de hasta 12 cm. de diámetro, sin precisar su localización, central o periférica, o su relación con la pared bronquial<sup>3</sup>. Las formaciones extrabronquiales aparecen bien circunscritas, de contorno redondeado, superficie lisa, lobulada o nodular, y no presentan encapsulación o sólo raramente y en forma de condensaciones fibrosas no completas. Los cortes macroscópicos, tanto de las formas o componentes endo como extrabronquiales, muestran una superficie variada, grisácea-blanquecina o amarillenta, sólida, con áreas salpica-

das de quistes de tamaño variable y contenido gelatinoso; ocasionalmente se ven quistes voluminosos. La consistencia de estos tumores es variable, blanda o firme. Los raros tumores periféricos no están bien descritos: de los dos a que antes se hizo referencia uno, situado en lóbulo superior izquierdo, medía 15 cm. y se describió como «masivo»<sup>69</sup>; el otro medía 6 cm. y, aparte de estar situado en lóbulo superior derecho, la descripción que de su ubicación se consigna es equívoca<sup>71</sup>.

Microscópicamente los tumores mucoepidermoides bronquiales están caracterizados, al igual que sus homónimos de glándulas salivares, por una mezcla íntima de diversos elementos celulares: células epidermoides que pueden llegar a ser claramente escamosas, células mucosecretoras PAS positivas y diastasa resistentes, y un componente en cuantía variable de células basales, células intermedias o transicionales y células claras. Estas distintas células se disponen en masas, acúmulos o cordones, o bien en formaciones tubulares y quísticas tapizadas por elementos cuboideos o mucosecretoras. Las estructuras celulares que forman el parénquima tumoral están situadas en un estroma abundante o escaso en el que a veces se pueden coleccionar masas de mucina. En las formas endobronquiales la neoplasia puede alcanzar, pero sin sobrepasarlo, el cartílago bronquial que si es transgredido en aquellas con componente extrabronquial; en las puramente extrabronquiales el cartílago puede aparecer infiltrado o no histológicamente por el tumor.

Los tumores mucoepidermoides bronquiales puede clasificarse en grados al igual que los de localización salivar<sup>75,76</sup>, atendiendo a la celularidad, atipia citológica, cromatismo y morfología nuclear, y actividad proliferativa expresada en el número de mitosis. Algún autor<sup>64</sup> ha delimitado tres grados basándose en los parámetros citados; por lo común, sin embargo, las referencias de la literatura son poco explícitas en este sentido y como máximo suelen distinguir casos bien diferenciados con pocos o nulos signos de atipia citológica y casos pobremente diferenciados en que dichos signos de atipia son netos o marcados (figs. 13 y 14). La clasificación en grados numerados y progresivos de atipia o «malignidad» histológica ha rendido servicios en la correlación clinicopatológica en distintos campos de la oncología, y en el área de los tumores mucoepidermoides de glándulas salivares parece este proceder decididamente establecido por su

utilidad<sup>75,76</sup>. Por lo que se refiere a la localización bronquial hemos hecho un esfuerzo para clasificar los casos de la literatura (poco expresiva relativamente en este punto), por lo menos a grandes rasgos, en bien diferenciados y poco, mal o pobremente diferenciados, a partir de las descripciones microscópicas o del pronunciamiento diagnóstico de los autores; de 47 casos con algunos datos histológicos sobre los que basarse, hemos hallado 28 bien diferenciados y 19 mal diferenciados. Por otra parte, tratando de establecer una correlación macro-microscópica, es posible observar que, salvo excepciones, la regla es que las masas endo-

cipio fáciles de diagnosticar, las formas pobremente diferenciadas pueden entrañar serias dudas diagnósticas, sobre todo en biopsias. Del llamado carcinoma de células medianas o grandes con contenido mucinoide, se diferenciarían teóricamente por la ausencia en este último de típicas células mucosecretoras y de evidente diferenciación epidermoide, aunque no puede por menos de admitirse que en el diagnóstico final emitido por el patólogo cabe seguramente mucha subjetividad. Algo parecido puede suceder con el carcinoma adenoescamoso bronquial; si para el diagnóstico de componente adenocarcinomatoso nos conformamos

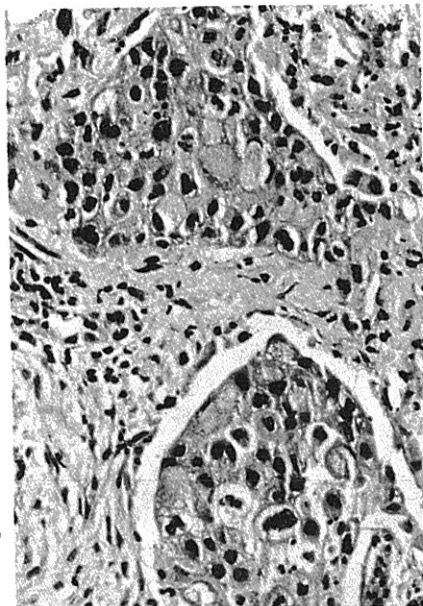


Fig. 13. Tumor mucoepidermoide bronquial con marcados signos de atipia. En las dos masas tumorales ilustradas se observa mezcla íntima de células mucosecretoras y elementos escamosos. (HE, 500x).

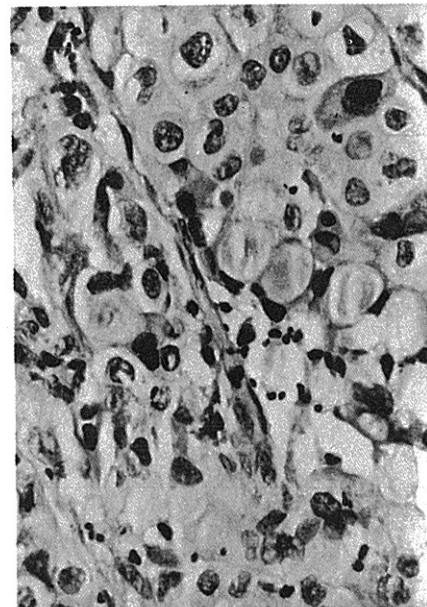


Fig. 14. Tumor mucoepidermoide bronquial con marcados signos de atipia. Células mucosecretoras (de morfología en anillo de sello y citoplasmas grisáceos), mezcladas con células escamosas. (HE, 1000x).

bronquiales polipoides y lisas correspondan a tumores histológicamente bien diferenciados, y las masas endobronquiales irregulares o granulosas a neoplasias pobremente diferenciadas; si se acepta esta correlación para aquellos casos cuyos detalles histológicos no son conocidos y se añaden éstos a las cifras ya dadas, se alcanza fácilmente un porcentaje mínimo del 60 % de casos bien diferenciados contra un máximo del 40 % de mal diferenciados.

Es preciso subrayar antes de concluir con la estructura microscópica, las dificultades diagnósticas histológicas del tumor mucoepidermoide bronquial. Si bien las formas bien diferenciadas deben ser consideradas en prin-

con la producción de mucina<sup>77</sup>, los problemas diagnósticos con el mucoepidermoide son claramente posibles; si exigimos la presencia de túbulos y formaciones de morfología glandular, y además el tumor es productor de mucina, como quiera que en casos de tumor mucoepidermoide pueden verse formaciones tubulares, es posible de nuevo el problema diagnóstico. Estas dificultades han llevado a algunos autores<sup>70</sup> a preguntarse si todos los tumores comunicados como mucoepidermoides bronquiales pobremente diferenciados o de alto grado de malignidad histológica<sup>71,74</sup> son realmente tales, y si algunos por lo menos no podrían ser carcinomas broncogénicos bi-



fásicos pobremente diferenciados. El autor de estas líneas estima que hay que ser exigente con el diagnóstico de tumor mucoepidermoide pobremente diferenciado si es que queremos tener cierta garantía en el mismo. La presencia de focos de tumor mucoepidermoide típico bien diferenciado junto a las áreas mal diferenciadas, o de quistes tapizados por epitelio mucinoso, es un criterio decisivo. En su ausencia es preciso exigir la existencia de un número suficientemente expresivo de células claramente mucosecretoras, de citoplasmas grisáceos o azulados en hematoxilina-eosina y rellenos de material PAS positivo, mezcladas con el componente celular transicional o epidermoide con marcada atipia. No debería bastar la mera presencia de material PAS positivo en algunas células en forma de gotas o gránulos, o en la luz de algunos túbulos, o en el intersticio (en aquellos casos, insistimos, pobremente diferenciados). Con estos criterios quizá se excluyan algunos tumores mucoepidermoides pero habrá más garantías de que los tumores así diagnosticados lo sean realmente.

La evolución de los tumores mucoepidermoides bronquiales puede examinarse a partir de los siguientes datos, obtenidos de 64 casos de la literatura. Aparte de 7 casos (algo más del 10 %) que fallecieron en el curso operatorio o postoperatorio o murieron de causas no directamente relacionadas con el tumor o fueron diagnosticados en autopsia, hubieron 34 casos (53 %) de supervivencias entre 9 meses y 28 años sin evidencia de tumor en el momento del último control; en 14 (22 %) el seguimiento osciló entre 9 meses y 5 años, y en 20 (31 %) entre 5 y 28 años; en todos se practicó cirugía, generalmente radical (lobectomía, neumonectomía). En 23 casos (en torno al 37 %) los pacientes murieron en un plazo que osciló de 3 a 18 meses, directamente por causa del tumor, todos con metástasis (ganglios linfáticos, mediastino, hígado, huesos, cerebro, pleura, pulmón) y la mayoría con tumor en la localización original ya que sólo 6 fueron sometidos a resección pulmonar. Si intentamos establecer una correlación entre grado histológico y evolución, encontramos que los 34 supervivientes tenían tumores bien diferenciados mientras que de los 23 fallecidos por el tumor un 85 % tenían neoplasias pobremente diferenciadas y sólo en un 15 % (3 casos) eran bien diferenciadas. Recíprocamente, de 41 casos de tumores bien diferenciados, y dejando aparte cuatro muertes postoperatorias o no directamente relacionadas con el

tumor, 34 (es decir el 82 %) sobrevivieron y sólo 3 (8 %) fallecieron por causa maligna con metástasis; y de 23 casos de tumores pobremente diferenciados, aparte tres muertes postoperatorias, etc., 20 pacientes (90 %) murieron por el tumor, asimismo con metástasis. Los datos consignados parecen claramente indicar que la mayoría de los tumores mucoepidermoides bronquiales (en torno al 60 % del total) tienen una estructura histológica bien diferenciada, y el 80 % o más de estos casos evolucionan bien con la cirugía siendo su comportamiento no metastatizante (no sabemos lo que ocurriría dejados a su evolución natural aunque en un caso no operado por causas técnicas<sup>65</sup> el paciente falleció a los cuatro años del diagnóstico, por supuración pulmonar, no hallándose metástasis en la necropsia y estando el tumor sólo presente en su localización bronquial); sin embargo, una pequeña proporción (más o menos el 10 %) de tumores bien diferenciados pueden producir metástasis, y la muerte del paciente, sin que pueda predecirse por la histología dicha evolución. Por otra parte, un porcentaje de mucoepidermoides que probablemente no sobrepasa el 40 % del total, tiene una estructura histológica pobremente diferenciada, y en estos casos la gran mayoría (90 %), si no la totalidad, evolucionan con metástasis y producen la muerte en un plazo generalmente de menos de un año y medio.

Histogenéticamente se acepta que los tumores mucoepidermoides bronquiales, al igual que los de glándulas salivares, se originan de las células epiteliales de los conductos excretores de las glándulas bronquiales. Es posible, aunque no se ha demostrado claramente, que algunos casos deriven del epitelio superficial<sup>73</sup>; esta posibilidad es también considerada por algún autor para los mucoepidermoides de las glándulas salivares menores mientras que otros se inclinan por creer que nacen bajo el epitelio superficial aunque puedan llegar en su extensión a fundirse con él<sup>68</sup>.

#### *Adenoma bronquial de glándulas mucosas*

El llamado *adenoma bronquial de glándulas mucosas* es un tumor de gran rareza. Kroe y Pitcock<sup>78</sup> hallaron tan sólo diez casos publicados hasta 1967 a los que añadieron uno propio; con posterioridad tenemos conocimiento de sólo dos más<sup>79,80</sup> que totalizan trece casos comunicados. La edad de los pacientes ha oscilado entre 8 y 66 años habiendo por lo menos un en-

fermo de cada década, de la primera a la séptima, pero resulta llamativo que cinco de los pacientes tenían menos de 20 años (tres niños de 8, 11 y 12 años, y dos adolescentes de 14 y 16 respectivamente). De los trece pacientes ocho eran varones y cinco mujeres. En todos los casos se ha tratado de tumores únicos; salvo uno, todos eran de localización central y asentaban en los bronquios principales o lobares de cualquier lóbulo pulmonar; sólo un caso era periférico<sup>81</sup> y estaba situado en el lóbulo medio sin que pudiera demostrarse conexión con ningún bronquio macroscópicamente detectable.

Su repercusión clínica y radiológica ha sido la usualmente asociada a irritación u obstrucción bronquial, y en algún caso, el tumor ha sido detectado radiológicamente como una masa redondeada y bien delimitada<sup>80</sup>.

Macroscópicamente<sup>78,80</sup> en todos los casos se trataba de tumores con prominencia endobronquial sesil o polipoide, a veces totalmente oclusivos, y cuyo tamaño oscilaba entre menos de 1 y unos 3,5 cm. Al corte eran sólidos y de límites bien definidos, casi todos limitados al crecimiento endobronquial y sólo ocasionalmente asociados a un componente de desarrollo extrabronquial bien circunscrito; en el caso periférico<sup>81</sup> se trataba de una masa intraparenquimatosa bien delimitada.

Microscópicamente<sup>78,80</sup> el tumor está constituido por estructuras netamente adenoides, o agrupaciones celulares más sólidas —masas o cordones— pero con luces en algún punto. Las células son grandes, de citoplasmas generalmente claros, contornos con frecuencia poligonales y límites bien definidos; sus núcleos son vesiculosos y regulares, sin atipias ni actividad mitótica; ocasionalmente las células presentan granulaciones basófilas intracitoplásmicas, PAS positivas<sup>80</sup>. Algunas estructuras glandulares pueden aparecer dilatadas quísticamente, con aplanamiento celular. En las luces es frecuente el hallazgo de material de secreción y, a veces, de concreciones eosinófilas; el material de secreción se tiñe con azul alcian, es metacromático con el azul de toluidina y negativo al PAS, lo que indica su contenido en mucopolisacáridos ácidos; las concreciones, al contrario, son PAS positivas y negativas con las restantes técnicas. En torno al tumor pueden haber áreas de condensación de tejido fibroso, pero en su seno el estroma es generalmente escaso. El epitelio bronquial suprayacente suele estar conservado. En ningún caso se han demostrado metástasis en los ganglios de la pieza operatoria.

La evolución de estos tumores no ha sido suficientemente controlada. De los once casos objeto del artículo de Kroe y Pitcock<sup>78</sup> (diez de la literatura y uno propio), sólo cuatro tienen consignación de su evolución: en dos, no había recurrencias ni metástasis a los 11 meses y 3 años respectivamente de practicarse lobectomía o amplia resección local, y en los dos restantes hubo recurrencias locales repetidas; en los otros casos no se ha señalado control postoperatorio. El caso de Emory y cols.<sup>79</sup> evolucionó de modo benigno. En el de López de la Riva y cols.<sup>80</sup> no se dan datos en este sentido. Es evidente por todo lo dicho que el conocimiento que se tienen sobre la biología de este tumor es bastante fragmentario y no hay datos seguros en cuanto a su evolución y pronóstico; sin embargo, el parecer general es que se trata de una neoformación de comportamiento benigno<sup>78-80</sup>.

Es uniformemente aceptado que este tumor se origina en las glándulas mucosas bronquiales y llama la atención que no tiene un parangón, al menos bien definido, en las clasificaciones de los tumores de glándulas salivares; a juzgar por su estructura histológica parece tener personalidad suficiente como para no asimilarlo —por lo menos de entrada, y mientras no sepamos más del mismo— a otros tipos tumorales, por ejemplo a los mucoepidermoides.

#### *Tumor mixto bronquial, tipo glándula salivar (adenoma pleomorfo bronquial)*

Los restantes componentes del grupo de los tumores de las glándulas bronquiales tipo tumores de glándulas salivares, son absolutamente excepcionales. Del *tumor mixto bronquial tipo glándula salivar (adenoma pleomorfo bronquial)* sólo se conocen dos casos<sup>82</sup>. Uno de ellos, en una mujer de 50 años, era un tumor en «iceberg» localizado en el bronquio intermediario, con una porción endobronquial de 1 × 0,5 cm. y otra extrabronquial de 2 cm. que llegaba al hilio pulmonar; tras una lobectomía inferior y media se produjo una recurrencia tardía en el muñón acompañada de implantes tumorales en hilio, diafragma y mediastino, lo que obligó a neumonectomía y extirpación de implantes tras cuya intervención no hubo recurrencias ni metástasis en cuatro años más en que la enferma fue controlada. El otro caso correspondía a un varón de 47 años con un tumor, también en «iceberg», en un bronquio lobar superior, que mostraba un componente endobronquial de 1,5 cm.; tras la lobectomía no

hubo más signos de tumor en 11 años de control. Ambos casos eran histológicamente típicos de tumor mixto, no encapsulados o incompletamente, y mostrando estructuras epiteliales y células mioepiteliales en un estroma fibroso, hialino, mixoide o mixocondroide. No es posible, por su extraordinaria rareza, sacar conclusiones de valor pronóstico sobre los tumores mixtos bronquiales, si bien la evolución del primero de los casos referidos avalaría acaso la tentación de extrapolar al tumor bronquial los caracteres biológicos de su frecuentísimo homónimo en glándulas salivares con su conocida tendencia a la recidiva atribuible, entre otras cosas, a la ausencia focal de cápsula, al carácter nodular de la neoplasia y a su capacidad de crear implantes a partir de células «sembradas» en el curso de una manipulación quirúrgica o en otras circunstancias. Es indudable que estos tumores se originan de las glándulas bronquiales y su identidad morfológica con los tumores mixtos de las glándulas salivares es completa.

#### *Tumor de células acinosas broncopulmonar*

Igualmente sólo se conocen dos publicaciones con sendos casos de *tumor de células acinosas broncopulmonar*. El primero de ellos<sup>83</sup> afectaba a un varón de 63 años y era un tumor periférico, intraparenquimatoso, sin relación aparente con bronquios macroscópicamente accesibles, de 4,2 cm. de diámetro, lobulado y bien circunscrito aunque no encapsulado, de consistencia blanda y presentando al corte una superficie maciza y homogénea de color blanquecino-rosado. Microscópicamente mostraba la estructura de este tipo de tumores, con escaso estroma y cordones o masas —con o sin luces de aspecto acinar— constituidos por una población de células regulares y sin atipias que en un 90 % eran claras y con sólo ocasionales gránulos PAS positivos, y en un 10 % presentaban citoplasma oscuro y basófilo PAS positivo y azul alcian negativo. Tras lobectomía acompañada de disección de ganglios hiliares —que no contenían metástasis— el enfermo fue controlado y permanecía sin evidencia de tumor al cabo de 2 años. El segundo caso<sup>84</sup> estaba situado en el bronquio intermediario de una niña de 12 años y era un tumor enteramente endobronquial, de unos 2 cm. de diámetro, que había producido infecciones recurrentes. Histológicamente el tumor estaba constituido por trabéculas y masas de células predomi-

nantemente claras con escasos gránulos PAS positivos y azul alcian negativos. La niña permanecía libre de tumor al cabo de 1 año de practicarse una lobectomía media e inferior en la que no se hallaron metástasis hiliares. El diagnóstico fue confirmado en ambos casos por el hallazgo ultraestructural de gránulos secretorios, rodeados de membrana, semejantes a los gránulos de zimógeno de las células acinares serosas.

Al igual que ocurría con el tumor mixto bronquial, poco o nada puede decirse de éste en cuanto a evolución y pronóstico debido a su rareza, pero si trasladamos a la localización bronquial lo que se sabe de estos tumores en glándulas salivares, cabe esperar que sólo un pequeño porcentaje se comporten como malignos —con agresividad local, recurrencias y/o capacidad metastatizante— y que no exista relación aparente entre la conducta biológica y la histología salvo en casos con áreas netamente indiferenciadas. Dada la imprevisibilidad de su conducta en la localización salivar (que llega hasta la posibilidad de aparición de metástasis muy tardías, incluso muchos años después de haber sido extirpado el tumor y no haber dado ninguna otra evidencia clínica de su existencia en dicho intervalo), parece razonable actuar con radicalidad en la localización broncopulmonar tal y como se hizo en los dos casos que han sido referidos.

#### *Oncocitoma broncopulmonar*

Son también excepcionales los *oncocitomas broncopulmonares*, con sólo otros dos casos publicados. Uno de ellos<sup>85</sup> era un tumor en «iceberg» de 3,5 cm. de diámetro, en un varón de 68 años. El tumor estaba bien delimitado y presentaba una superficie de corte amarillenta oscura, homogénea y maciza. Histológicamente era típico de oncocitoma, estando constituido por masas y cordones de células de variable tamaño y límites bien definidos, con citoplasmas eosinófilos y granulados; y ultraestructuralmente se observó la característica hiperplasia mitocondrial con formas distorsionadas. Se practicó lobectomía y en un año de control postoperatorio no se evidenciaron recidivas ni metástasis. El segundo caso<sup>86</sup> era un tumor intraparenquimatoso en el lóbulo inferior derecho de un varón de 22 años. El tumor estaba bien delimitado y medía 3 cm. de diámetro, siendo de consistencia firme y superficie de corte parda-rojiza, y estando cubierto en parte por una delgada cápsula. Histológicamente el cuadro era asimismo típico de oncocitoma y al mi-

croscopio electrónico se observó la hiperplasia mitocondrial con alteraciones cualitativas de las mitocondrias. No se han suministrado datos sobre la evolución de este caso. Pueden repetirse a propósito del oncocitoma bronquial análogas consideraciones a las que se hicieron más arriba en relación con el tumor mixto y con el tumor de células acinosas; y razonando como allí se hizo, cabe esperar que sea una lesión benigna dada la benignidad de su homónima en glándula salivar.

Tiene interés no concluir este apartado sin antes hacer algunas consideraciones sobre la naturaleza de los oncocitos y oncocitomas. Se acepta que los oncocitos no son una especie celular particular sino una apariencia morfológica correspondiente a un estado funcional<sup>20</sup> no conocido aunque se ha hablado de una suerte de «senescencia» celular con «agotamiento» de sistemas enzimáticos radicados en las mitocondrias como compensación al cual sobrevendría la hiperplasia mitocondrial<sup>85</sup>. En relación con ello, se acepta que los oncocitos pueden derivar de las células epiteliales ductales, mucosas y serosas glandulares, así como también de las células mioepiteliales<sup>87</sup>, y de células de otras localizaciones como las foliculares tiroideas (de Hürthle o Askanazy), y paratiroideas (oxífilas), pudiendo aceptarse en principio la posibilidad teórica de cambio oncocítico para células de la más variada localización. Del mismo modo puede darse el cambio oncocítico en células tumorales, afectando en mayor o menor extensión a la población celular neoplásica, e incluso a la totalidad de la misma en cuyo caso tal tumor podría denominarse oncocitoma en sentido amplio<sup>86</sup>, como ejemplos pueden citarse los adenomas (o carcinomas) tiroideos de células oxífilas, los cistadenomas papilares linfomatosos de Warthin, algunos casos de tumores carcinoideos en los que el cambio oncocítico es prácticamente total, y los oncocitomas propiamente dichos tipo glándula salivar. Sin embargo, y como ya ha quedado implícitamente dicho, la denominación oncocitoma, en sentido estricto, queda en la práctica limitada a los tumores de glándulas salivares o similares (entre ellas las bronquiales) de población celular oncocítica total con la estructura y disposición en masas y cordones sólidos que más arriba se ha descrito, y cuya exacta célula de origen no es conocida a ciencia cierta no siendo rechazable la posibilidad de que se trate de más de una célula. A nivel broncopulmonar habría que tratar de eliminar la posibilidad de un carcinoide oncoci-

tario buscando, en campos múltiples, áreas de carcinoide más típico no oncocítico, o recurriendo a la microscopía electrónica la cual demostraría, junto a la hiperplasia mitocondrial, gránulos neurosecretorios si bien en número reducido<sup>20</sup> hecho este último que puede llegar a plantear dudas en el diagnóstico diferencial ultraestructural que han sido comentadas por Santos Briz y cols.<sup>86</sup>.

#### *Adenoma bronquial con hechos polimorfos*

Para terminar el análisis del grupo de adenomas de las glándulas bronquiales, se hará una sucinta referencia a un tumor comunicado como *adenoma bronquial con hechos polimorfos*<sup>88</sup>, que estaba localizado en un bronquio segmentario del lóbulo superior derecho y tenía morfología en «iceberg», presentando buena delimitación sin encapsulación y 2,5 cm. de diámetro. Histológicamente presentaba, bajo un epitelio bronquial indemne, una estructura compleja con áreas papilares o adenopapilares de células cuboideas o columnares (algunas ciliadas) y células mucossecretoras, áreas compactas de células oncocitoides, y otras de células claras parecidas a las de los tumores mucoepidermoides; las técnicas de plata fueron negativas; no había atipia citológica y sólo algunas, contadas mitosis. Tras la lobectomía el paciente evolucionó bien, sin recidivas ni metástasis, en tres años y medio de control postoperatorio. Akhtar y cols.<sup>88</sup> consideraron al comunicar el caso que el tumor derivaba de células pluripotenciales de los conductos de las glándulas bronquiales y lo valoraron como benigno. Es de notar que, aunque ocasionalmente se ven estructuras adenopapilares en quistes parotídeos así como de glándulas salivares menores, el adenoma bronquial que se acaba de describir no tiene parangón bien definido en la patología tumoral salivar.

### **III. Tumores broncopulmonares de naturaleza hamartomatosa postulada**

#### *Hamartoma broncopulmonar*

Los *hamartomas broncopulmonares* son, junto con los carcinoideos, los más frecuentes de los tumores broncopulmonares «raros». Algunas cifras pueden dar cierta idea de su incidencia; Le Roux encontró 27 hamartomas en una extensa serie de 3.000 tumores broncopulmonares lo que supone un 0,9 %, cifra comparable a la dada por Godwin<sup>1</sup> para el carcinoide en relación al total

de tumores de pulmón y bronquios y que es algo inferior al 1 %; Bateson, en 1965, recogió 457 hamartomas comunicados en la literatura<sup>89</sup>; posteriormente hay varias series publicadas con 16 casos<sup>90</sup>, 30 casos<sup>91</sup>, etc, cifras que indican que no se trata en modo alguno de un tumor infrecuente.

Son tumores que prácticamente siempre se encuentran en adultos y la mayor incidencia se da entre los 50 y los 60 años. Sólo excepcionalmente se han observado en niños y el caso más joven de la bibliografía consultada era un niño de 13 años<sup>91</sup>. En relación con el sexo, se afecta predominantemente el masculino con una relación M/F casi de 3<sup>89</sup>.

Por su localización los hamartomas pueden ser *intrapulmonares* y *endobronquiales*. Los intrapulmonares están situados en el espesor del parénquima y a menudo tienen una ubicación subpleural; no guardan prácticamente nunca relación detectable con bronquios tanto macroscópica como microscópicamente. Los hamartomas intrapulmonares se reparten en todos los lóbulos más o menos igualmente. Los hamartomas endobronquiales, por el contrario, son tumores que se desarrollan totalmente hacia la luz de bronquios macroscópicamente detectables. La frecuencia de ambos tipos es muy distinta. La gran mayoría de los hamartomas son intrapulmonares y sólo una pequeña minoría que en general no alcanza el 10-12 % son endobronquiales<sup>91-94</sup>; sin embargo, en la gran revisión de Bateson<sup>89</sup>, 89 de 457 casos, es decir un 19 %, eran endobronquiales pero esta cifra no puede considerarse como real ya que está elaborada sobre casos previamente publicados y los hamartomas endobronquiales, precisamente por su rareza, son más frecuentemente comunicados que los intrapulmonares (incluso como casos aislados)<sup>94-96</sup>, apareciendo sus porcentajes respecto al total probablemente inflados. Los hamartomas endobronquiales están más o menos igualmente repartidos en ambos pulmones (Zeidler y Vogt-Moikopf, cit. en 96).

La práctica totalidad de los hamartomas, tanto del uno como del otro tipo, son lesiones únicas. En algunos casos excepcionales los hamartomas intrapulmonares pueden ser múltiples como sucedía en un caso de Bateson<sup>97</sup> con 4 tumores, y dos casos más, anteriores, citados por dicho autor, con 3 y 2 hamartomas intrapulmonares respectivamente. También, y como hechos excepcionales, se ha comunicado la asociación en sendos pacientes de una hamartoma endobronquial y otro<sup>96</sup> u

otros<sup>98</sup> intrapulmonares, así como la coexistencia en un paciente de múltiples hamartomas «en las paredes de grandes y pequeños bronquios» (Gudjberg, cit. en 19), y la coexistencia en una enferma de un voluminoso hamartoma intrapulmonar subpleural con varios hamartomas endobronquiales a distintos niveles del árbol bronquial<sup>99</sup>.

La expresión clínica de los hamartomas varía de acuerdo con la localización. Los hamartomas intrapulmonares son asintomáticos por sí mismos y sólo se descubren en el curso de un examen radiológico casual o por otra afección —donde aparecen como opacidades redondeadas— siendo incluso, en un porcentaje no pequeño, hallazgos de autopsia<sup>92</sup>; sólo en casos excepcionalmente voluminosos<sup>93,99</sup> pueden dar síntomas, por ejemplo de compresión esofágica con disfagia. Por el contrario, los hamartomas endobronquiales se manifiestan por síntomas de obstrucción bronquial con atelectasia o neumonía; radiológicamente son visibles los cambios secundarios a la obstrucción bronquial pero no la lesión bronquial propiamente dicha<sup>94-96</sup> salvo en algún caso aislado en que sí puede ser visible a rayos X<sup>90</sup>.

Macroscópicamente los hamartomas intrapulmonares son masas irregularmente redondeadas u ovoideas, muy nítidamente delimitadas del parénquima que las rodea del que son fáciles de enuclear (la mayoría dejan al ser desalojados una cavidad de pared lisa y brillante<sup>92</sup>), presentando una superficie externa generalmente lobulada, de color grisáceo-blancuecino o más o menos amarillento dependiendo de la proporción de los tejidos que componen el hamartoma, y una consistencia generalmente firme y a menudo cartilaginosa; al corte el aspecto macroscópico puede también variar de acuerdo con los tejidos predominantes pero en la gran mayoría de los casos se observan nódulos o lóbulos blancuecinos de apariencia cartilaginosa, a veces con focos de consistencia cálcica u ósea de variable extensión. En algunos casos, raros, pueden presentar aspecto mucosoide o gelatinoso así como focos de degeneración quística. Las dimensiones de estos tumores son muy variables, desde escasos milímetros<sup>92</sup> hasta formas gigantes de 25-30 cm.<sup>93</sup>; la mayoría miden entre 1 y 5-6 cm. de diámetro<sup>90,91,99</sup>. En algunos, muy pocos casos (3 de 32 en la serie de Bateson<sup>89</sup>) existe un pedículo que dificulta la enucleación total y que une con firmeza el tumor al pulmón. Se ha descrito un caso de hamartoma extralobar de 14 cm. de diámetro en un niño de 13 años,

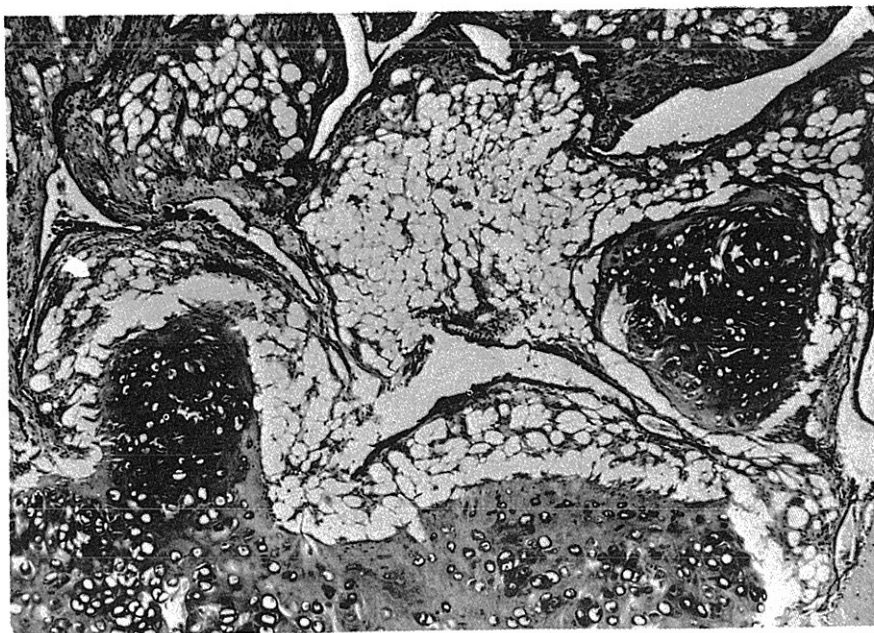


Fig. 15. Hamartoma intrapulmonar. Lóbulos de cartilago hialino y tejido adiposo separados por bandas conectivas con hendiduras epiteliales ramificadas. (HE, 80x).

que aparecía como una formación intrapleurales unida por un pedículo a la superficie pleural del lóbulo inferior izquierdo<sup>91</sup>. Los hamartomas endobronquiales son tumores de desarrollo exclusivamente intrabronquial donde forman una prominencia sesil o polipoide de tamaño variable que obstruye parcial o totalmente la luz bronquial y cuyo contorno general es redondeado o irregularmente ovoideo adaptándose a la morfología del bronquio; su tamaño es variable, desde pocos milímetros<sup>96</sup> hasta 3,5 cm.<sup>90,95</sup>; aparecen como masas de superficie lisa o bien como formaciones lobuladas o irregulares, de color y consistencia variables según los tejidos constituyentes, si bien en la gran mayoría de los casos tienen consistencia cartilaginosa.

Microscópicamente los hamartomas intrapulmonares presentan una estructura nodular constituida por lóbulos de cartilago hialino separados por bandas de tejido conectivo en las que existen hendiduras tapizadas por epitelio (fig. 15). El cartilago es a veces más celular que el cartilago bronquial normal, sus células son algo más grandes y pueden observarse algunas raras formas binucleadas<sup>90</sup> pero no existe en ellas pleomorfismo, atipia ni actividad mitótica. El cartilago puede calcificarse (30 % de los casos de Butler y Kleinerman<sup>90</sup>). El tejido conectivo es en general laxo y mixoide pero puede presentar grados variables de fibrosis; rodea las áreas cartilaginosas de modo semejante a un pericondrio y suele haber transición

gradual entre las células conectivas y el cartilago<sup>92</sup>. El componente epitelial consiste en hendiduras alargadas, a veces obviamente ramificadas, con luz real o virtual, tapizadas por un epitelio que puede ser columnar ciliado monoestratificado, cuboideo, aplanado, o de todos estos tipos incluso en distintos lugares del mismo tumor; raramente se observa, en focos, epitelio pseudoestratificado ciliado<sup>90</sup> o epitelio mucosecretor y PAS positivo. Es frecuente observar, en las hendiduras o espacios con luz real, pequeñas proyecciones papilares intraluminales constituidas por tejido conectivo tapizado por epitelio<sup>92</sup> (fig. 16). Las hendiduras epiteliales llegan a la periferia del tumor y, en algunos casos, comunican con un espacio que separa el tumor del tejido pulmonar vecino, pudiendo observarse a veces los lóbulos más periféricos del tumor recubiertos por el epitelio que de este modo llega a tapizar el espacio peritumoral y se continúa con el que reviste las hendiduras<sup>92</sup>. Además de lo descrito —que es la estructura típica del hamartoma intrapulmonar— pueden observarse otros tejidos en los lóbulos del tumor<sup>89</sup>: tejido conectivo laxo, en casi la totalidad de los casos; tejido adiposo, aproximadamente en el 40 %; hueso en el seno del cartilago (a veces directamente en el tejido fibroso), en el 12 %; médula ósea en el 3 %; músculo liso en el 20 %; e infiltrados linfocitarios con o sin plasmáticas y con o sin formación de folículos linfoides, en el

20 %. El cartílago, con ser componente de la inmensa mayoría de los hamartomas intrapulmonares, no es sin embargo absolutamente constante, y en la revisión de Bateson<sup>89</sup> hay referencias a varios casos (por lo menos nueve) constituidos por tejido conectivo fibroso, o muy laxo y mixoide, con hendiduras epiteliales y sin cartílago; uno de los casos de Butler y Kleinerman<sup>90</sup> estaba también constituido por tejido fibroso como único componente mesenquimal, y otro caso de los mismos autores presentaba sólo tejido conectivo y músculo liso (siempre, no hace falta decirlo, con hendiduras epiteliales); en fin, tres casos de Roenspies y col.<sup>99</sup> carecían de cartílago y presentaban como componente mesenquimal tejido fibroso acompañado o no de músculo liso, y presentando además la particularidad de que el componente epitelial era escaso, con aspecto glandular y mucosecretor. Otras veces el componente cartilaginoso, aunque no falta, es mínimo, predominando el tejido adiposo (4 casos al menos, recogidos de la literatura por Bateson<sup>89</sup>), un tejido conectivo mixoide<sup>100</sup>, o tejido conectivo, adiposo y muscular liso<sup>100</sup>, y conteniendo sólo pequeños islotes cartilaginosos. Así pues, no es absolutamente constante el cartílago, si bien su frecuencia es tan elevada —próxima al 100 %— que se justifican las denominaciones de hamartoma condromatoso, condrohamartoma, condroadenoma y adencondroma con que ha sido designado este tumor en la literatura<sup>19</sup>. En algunos casos se observan además glándulas mucosas<sup>89</sup>. En otros se ven estructuras epiteliales tubulares o espacios revestidos por epitelio, de forma irregular y apariencia glandular<sup>92</sup>. En el seno de estos tumores no se descubre pigmento antracótico. En algunos casos, poco frecuentes, se ha demostrado histológicamente conexión del tumor con la pared de un bronquio pequeño (13 casos de la extensa literatura revisada por Bateson<sup>89</sup>).

Es posible —dicho sea incidentalmente— que la lesión llamada por Spencer<sup>19</sup> hamartoma pulmonar local de tipo periférico (descrita como usualmente múltiple y subpleural y considerada por dicho autor como un tipo especial de hamartoma atribuible a vicio o error en el desarrollo del mesénquima periférico pulmonar), no sea otra cosa que un hamartoma intrapulmonar sin cartílago, constituido por tejido fibromixoide o de aspecto mesenquimal indiferenciado y estructuras epiteliales revestidas parcialmente por epitelio mucosecretor; no se ha encontrado ninguna otra referencia en la lite-

ratura que justifique plenamente separar este tipo de lesión como distinto dentro del grupo de los hamartomas intrapulmonares.

Los hamartomas *endobronquiales* tienen una constitución histológica semejante, aparte de las naturales diferencias derivadas de su situación intraluminal. El cartílago es también en ellos el componente mesenquimal más frecuente, casi constante, y los restantes tejidos se encuentran en porcentajes de casos más o menos superponibles a los ya señalados para el hamartoma intrapulmonar<sup>89</sup>. Sin embargo,

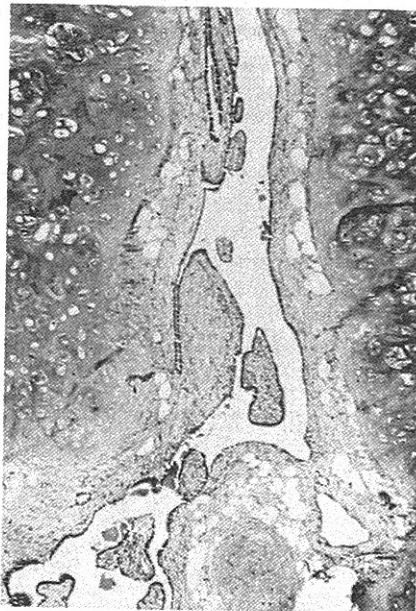


Fig. 16. Hamartoma intrapulmonar. Proyecciones papilares de tejido conectivo tapizado por epitelio en la luz de las hendiduras. (HE, 80x).

en los hamartomas endobronquiales es más frecuente que el tumor constituya una masa cartilaginosa redondeada u ovoidea, sin lobulaciones, y más raro encontrar tumores lobulados, con varios centros cartilaginosos separados por bandas conectivas como es lo habitual en los hamartomas intrapulmonares. Por otra parte, la mayoría de los hamartomas endobronquiales carecen de hendiduras epiteliales y sólo una minoría las presentan, bien sin conexión demostrada con el epitelio superficial, o bien en continuidad con el mismo y comunicando la luz de las hendiduras con la luz bronquial (el 25 % de los hamartomas endobronquiales presentan hendiduras epiteliales y el 75 % no las presentan<sup>89</sup>). En los casos con epitelio, los caracteres de éste son semejantes a los descritos en el hamartoma intrapulmonar. También en

los hamartomas endobronquiales pueden observarse estructuras tubuloglandulares irregulares, glándulas mucosas y pequeñas proyecciones papilares hacia la luz de hendiduras, como ya se refirió en los hamartomas intrapulmonares. Tampoco contienen pigmento antracótico. En ninguno de los casos propios de Bateson<sup>92</sup> ni de Butler y Kleinerman<sup>90</sup> pudo demostrarse continuidad entre el cartílago de los tumores y el de los anillos bronquiales. Al igual que ocurre con los hamartomas intrapulmonares, el cartílago, aún siendo prácticamente constante, no lo es de modo absoluto (en la literatura consultada sólo hay 3 casos<sup>89</sup> de predominio lipomatoso, y 1 caso<sup>98</sup> con tejido fibroso como único componente mesenquimal, todos ellos sin evidencia de cartílago), y en algunos ejemplos, muy raros, aunque hay cartílago es en cuantía mínima (6 casos<sup>89</sup> referidos hasta 1965, y otros 2 casos posteriores<sup>94,95</sup>). Valen pues las mismas consideraciones sobre la elevadísima frecuencia de cartílago que en estos tumores para justificar la denominación de condroma bronquial que algunos autores les han dado<sup>19</sup>.

La evolución de los hamartomas broncopulmonares es benigna. Aunque su crecimiento es sumamente lento —y por ello en la mayor parte de los casos las radiografías repetidas a intervalos de tiempo no acusan aumento de tamaño— es evidente que crecen como se demuestra por la ausencia de lesiones en radiografías anteriores de pacientes portadores de hamartomas, así como por la constatación, si bien sólo en contados casos, de aumento del diámetro de las opacidades pulmonares (Jensen y Schjodt, cit. en 19, 92, 93, 99). En algunos ejemplos el crecimiento es notable como sucedió con un hamartoma masivo, de 30 cm., comunicado por Petheram y Heard<sup>93</sup> que creció hasta dicho tamaño en 16 años, o con otro de Sagel y Ablow (cit. en 99) que triplicó su diámetro en 16 meses; no obstante, en general el aumento de volumen es lento habiéndose dicho que la tasa de crecimiento es mayor cuanto mayor es el tamaño del tumor<sup>19</sup>. El crecimiento de los hamartomas es expansivo y no infiltrante.

En cuanto a la pretendida malignización de los hamartomas, hay que afirmar que está poco documentada y su realidad es problemática. Sólo son conocidos dos casos de adenocarcinomas originándose en sendos hamartomas —uno intrapulmonar<sup>101</sup> y otro endobronquial<sup>102</sup>— o por lo menos con suficientes hechos como para que tal origen resulte muy sugestivo; en otros

tres casos de carcinomas así etiquetados, revisados por Hayward y Carabasi, el sugerido desarrollo sobre hamartomas no pasa de ser una posibilidad con relativamente escaso fundamento morfológico<sup>101</sup>. El cambio sarcomatoso es, si cabe, todavía más discutible que el carcinomatoso; en la revisión citada sólo se encontraron dos casos y no seguros<sup>101</sup> ya que si bien ambos eran hamartomas ciertos, la calificación de sus componentes mesenquimales como sarcomas se basó en apariencias histológicas seguramente problemáticas que no fueron interpretadas unívocamente por todos los patólogos que estudiaron dichos casos. Puede pues afirmarse que aunque el cambio maligno en los hamartomas —en forma de (adeno) carcinoma o de distintas variedades de sarcoma— es teóricamente posible, en la realidad debe ser, si existe, un hecho de suma rareza, y es preciso extremar las precauciones y ser muy exigente con los hallazgos histológicos (evidencia indiscutible de hamartoma así como de tumor maligno, con mutua relación y proporción cuantitativa que sean al menos muy sugestivas de desarrollo del segundo en el primero) antes de establecer tal diagnóstico.

La naturaleza de los hamartomas dista de estar definitivamente dilucidada. Según la hipótesis más admitida (hasta el punto de haber dado su nombre a estas lesiones) serían hamartomas en el sentido de Albrecht<sup>19</sup> es decir malformaciones de aspecto macroscópico tumoral constituidas por una mezcla anormal, en cantidad y/o disposición, de los distintos componentes tisulares del órgano correspondiente, debidas a una alteración o error en el desarrollo; en el caso del pulmón se trataría de una alteración localizada en el desarrollo de las yemas o brotes bronquiales. A esta hipótesis se adhieren de modo explícito autores como Spencer<sup>19</sup> o Roenspies y cols.<sup>99</sup> y sigue siendo la concepción más generalizada sobre estos tumores; se fundamenta obviamente en la mezcla tisular de la mayor parte de los casos, con representación, aunque en cuantía y disposición erróneas, de todos los tejidos que normalmente se encuentran en los bronquios y que serían derivados del epitelio endodérmico de la yema bronquial y del mesénquima que se condensa en torno a la porción conductora del árbol respiratorio para formar sus estratos externos. Según otra hipótesis, propuesta por Möller en 1933 (cit. en 19, 92) y apoyada por Willis<sup>19</sup> los hamartomas broncopolmonares serían una forma de tumor mixto del epitelio

bronquial o bronquiolar, con inducción metaplásica del conectivo subepitelial en orden a formar tejido cartilaginoso y otros tejidos mesenquimales; aparte de los autores citados no se han encontrado, en la literatura revisada, adherentes a esta segunda concepción de los hamartomas que parece ser la menos comúnmente aceptada. Por fin, según una tercera hipótesis temáticamente propuesta y defendida por Bateson desde 1965<sup>89,92,97</sup> los hamartomas serían tumores del tejido conectivo de la pared bronquial. Los hamartomas endobronquiales, nacidos en el tejido conectivo de la pared de los bronquios grandes, serían más frecuentemente mononodulares y constituirían un solo macizo tisular mesenquimal desarrollado bajo el epitelio bronquial que lo recubriría sin presentar otro tipo de relación con el mismo. Sólo en contados casos endobronquiales sería el tumor multinodular, y el subsiguiente desarrollo y expansión de cada uno de los nódulos (de morfología general papilar y recubiertos por epitelio) llevaría, por coalescencia de los mismos, a que porciones de epitelio quedaran incluidas o encarceradas constituyendo hendiduras de morfología variable que en algún punto podrían comunicar con la luz bronquial y que adoptarían un patrón morfológico —junto con el tejido mesenquimal que las rodea— evocador de los fibroadenomas de mama. Los hamartomas intrapulmonares se desarrollarían a partir del conectivo de la pared de bronquios pequeños, distales, y serían casi sistemáticamente multinodulares y por lo tanto de estructura lobular compleja, con abundantes hendiduras epiteliales encarceradas cuyas luces podrían comunicar en la periferia del tumor con la luz del diminuto bronquio en que se habría desarrollado el hamartoma, la cual correspondería<sup>92</sup> al espacio que separa los tumores del tejido pulmonar vecino y que en algunas ocasiones es posible ver tapizado por epitelio no sólo «sobre» los nódulos o lóbulos tumorales sino también «bajo» el parénquima pulmonar que los rodea.

Así pues, los hamartomas tendrían crecimiento preferentemente mononodular y estructura simple en los bronquios grandes, y preferentemente multinodular con estructura polilobulada y compleja en los bronquios pequeños distales; parece colegirse del último artículo de Bateson<sup>92</sup> que la estructura sería tanto más simple cuanto más grande es el bronquio y tanto más compleja cuanto más pequeño y distal, todo ello, claro es, en términos generales y admitiendo excepciones; por otra

parte dicho autor indica que en los bronquios de tamaño intermedio se encuentran hamartomas de complejidad estructural, en cuanto a nodulación se refiere, asimismo intermedia<sup>92</sup>. En cualquier caso, los hamartomas serían, según esta hipótesis, tumores básicamente conectivos y el resto de los tejidos mesenquimales —cartilago, grasa, hueso, etc.— serían distintas líneas de diferenciación del tejido conectivo fundamental.

La hipótesis de Bateson ha tenido buena aceptación y varios autores la suscriben prácticamente en todos sus términos<sup>96,96</sup>. Stone y Churg<sup>103</sup>, a propósito de un reciente estudio ultraestructural de dos hamartomas —en los que observan que el componente epitelial está constituido por elementos similares a los del epitelio de los bronquios distales, salvo que no hallan células de tipo kulchitsky, y, dicho sea incidentalmente, tampoco observan unos cuerpos intranucleares en forma de túbulos aglomerados y de significación incierta que han descrito Incze y Luis<sup>104</sup>— apoyan en parte la concepción de Bateson de la que comentan que es corrientemente aceptada, y sugieren que el cambio neoplásico podría afectar también al epitelio además de al conectivo de la pared bronquial; este punto es explícitamente rechazado por Bateson quien interpreta cualquier foco epitelial susceptible de ser considerado neoplásico (por ejemplo, las áreas con abundantes estructuras tubulares o en forma de espacios revestidos por epitelio, de contorno irregular y apariencia glandular) como de naturaleza hiperplásica, como una reacción hiperplásica del epitelio intratumoral en relación con la obstrucción e irritación que supone la encarceración de segmentos del mismo.

Es innegable que la de Bateson es una hipótesis atractiva que tiene la virtud de explicar no sólo los hamartomas sino también otros tumores, concretamente la mayoría si no la totalidad de los llamados condromas pulmonares como se verá a continuación. Quien esto escribe piensa que dicha interpretación es aceptable, matizada en el sentido de que se trate de una neoplasia benigna del mesénquima de la pared bronquial con potencialidad para diferenciarse hacia todos los tejidos —incluyendo músculo liso— que forman la pared bronquial normal; en otros términos, ello equivale a concebir el tumor como un mesenquimoma benigno, mono o multinodular, de la pared bronquial, lo que a la postre significa concebir nuevamente el tumor como un hamartoma en el sentido de neopla-

sia benigna de células pluripotenciales e inmaduras cuyas potencialidades diferenciativas puede expresarse mono o polifásicamente en el tumor resultante. Sobre el posible carácter neoplásico del epitelio, el problema no está del todo dilucidado aunque no parece estrictamente necesario recurrir al cambio neoplásico del mismo para explicar su participación como componente en la estructura de estos tumores.

#### *Condroma broncopulmonar*

En relación con las consideraciones anteriores, procede pasar a ocuparse de la cuestión de los *condromas broncopulmonares*. Hay algunas, muy pocas, referencias en la literatura a un tumor cartilaginoso endobronquial designado como condroma bronquial o endobronquial (Spencer ha ilustrado un caso y se ha referido a por lo menos cuatro casos más de la literatura anterior<sup>19</sup>; Walsh y Healy han comunicado un caso y revisado otros cuatro<sup>105</sup>; y Roenspies y cols. han publicado una serie de nueve casos<sup>99</sup>). El examen de dichas referencias no permite encontrar diferencias entre dichos tumores y los hamartomas endobronquiales de un solo nódulo o macizo tisular mesenquimal sin hendiduras epiteliales, y todo parece indicar que efectivamente son el mismo tumor. No quiere con ello negarse la posible existencia de verdaderos condromas endobronquiales —del mismo modo, por ejemplo, que existen raros casos de condromas laríngeos— pero este diagnóstico exigiría demostrar continuidad entre el cartilago bronquial y el tumor como testimonio de que éste se origina y crece a partir de aquél<sup>19</sup>, y dicho requisito o no se cumple o no está suficientemente documentado e ilustrado en los casos de la literatura; por estas razones resulta verosímil que la mayoría, si no la totalidad, de los condromas bronquiales sean en realidad hamartomas endobronquiales sin hendiduras epiteliales (como es en ellos lo más frecuente) y con una diferenciación cartilaginosa monofásica y total.

Algo semejante puede postularse de los llamados condromas intrapulmonares o periféricos. En la gran revisión de tumores pulmonares conteniendo cartilago publicada en 1965 por Bateson<sup>89</sup>, encontró este autor unos pocos casos (menos de 10) de tumores intrapulmonares sin estructuras epiteliales; posteriormente el mismo autor<sup>97</sup> describió un paciente con cuatro tumores cartilaginosos intrapulmonares tres de los cuales carecían de hendiduras epiteliales que sí se observaban sin embargo en el cuarto tumor. Recientemente se

han publicado 14 casos más, 7 de ellos múltiples<sup>106</sup>. Bateson ha insistido en que dichos tumores deben ser considerados como hamartomas intrapulmonares desarrollados en la pared de pequeños bronquios pero cuya expansión se ha realizado no hacia la luz de los mismos sino hacia fuera, hacia el tejido pulmonar vecino, por lo que no se produciría, aunque se tratase de tumores multinodulares, atrapamiento del epitelio bronquial y éste estaría ausente por lo tanto de la lesión o sólo presente en porciones de su superficie externa como restos rechazados del bronquio en que se originó el tumor<sup>92,97</sup>. Apoyaría esta interpretación la coexistencia, en algún caso múltiple, de tumores con y sin hendiduras epiteliales<sup>97</sup>, así como la total semejanza o identidad en la disposición de los tejidos entre los hamartomas intrapulmonares típicos y estos tumores sin epitelio que han sido denominados condromas intrapulmonares. La interpretación de Bateson es sugestiva y resulta, desde luego, verosímil —por supuesto, con el mismo tipo de consideraciones sobre la posible existencia de condromas verdaderos en el pulmón que se hicieron a propósito de los hamartomas endobronquiales— que la mayoría, si no la totalidad de los condromas del parénquima pulmonar sean en realidad hamartomas intrapulmonares sin hendiduras epiteliales, al igual que los endobronquiales, con diferenciación cartilaginosa monofásica y total. Tanto en unos como en otros —casi no es preciso decirlo— se puede producir la calcificación y osificación del cartilago, y no es un hecho excepcional que estén parcialmente<sup>19,106</sup> o incluso enteramente<sup>106</sup> constituidos por tejido (condro) mixoide.

#### *Síndrome (tríada) de condromas pulmonares, leiomiomas epitelioides gástricos y paragangliomas extraadrenales*

Si la hipótesis de Bateson es correcta, serían en realidad hamartomas los componentes pulmonares de un raro e interesante síndrome recientemente descrito por Carney, del que hay apenas quince casos comunicados que han sido recogidos de la literatura y de su experiencia propia por dicho autor<sup>106</sup>. Consiste este síndrome en una asociación triple o tríada de tumores: leiomiomas epitelioides gástricos múltiples (de 2 a 12); condromas pulmonares también frecuentemente múltiples y uni o bilaterales (de 2 a 8), aunque a veces únicos; y paragangliomas extraadrenales, únicos o múltiples y de localización diversa (inter-

carotídea, aorticopulmonar, aortico-simpática torácica o abdominal) que en todos los casos han sido funcionantes. El síndrome se da casi siempre en mujeres jóvenes, menores de 30-35 años, y no infrecuentemente en adolescentes; sólo hay un caso de afectación masculina en un varón de 18 años. Los componentes más constantes son los tumores gástricos y pulmonares que existen en la casi totalidad de los casos, mientras que el o los paragangliomas sólo se han descubierto aproximadamente en la mitad; no obstante, como la aparición de los distintos componentes no es sincrónica, no puede excluirse que los paragangliomas no aparezcan más tardíamente y ello ya ha sucedido en algún caso después de varios años de ser conocida la presencia de tumores gástricos y pulmonares<sup>107</sup>. El síndrome puede debutar con cualquiera de las localizaciones tumorales y la importancia práctica de su conocimiento radica en que el hallazgo, sobre todo en mujeres menores de 35 años, de uno de los componentes de la tríada, debe inducir a examinar periódicamente a la enferma en busca de los restantes, dado el carácter grave de dos de ellos, a saber, los paragangliomas y los tumores musculares gástricos<sup>106</sup>; sin embargo, hay que subrayar que, al menos por lo que se refiere a los tumores gástricos, la evolución, en los casos asociados al síndrome, ha sido más prolongada y de más larga supervivencia en varios casos que la propia de los leiomiomas epitelioides gástricos esporádicos<sup>106,108</sup>. Los casos de este síndrome con condromas (hamartomas) —que son mayoría— son los 14 casos de condromas pulmonares (7 de ellos múltiples) a que se hizo referencia líneas arriba<sup>106</sup>; en seis casos los tumores carecían de todo epitelio pero en los ocho restantes uno o más de los condromas pulmonares presentaban epitelio en porciones de su superficie. Hasta ahora casi todos los condromas (hamartomas) descritos en el síndrome han sido intrapulmonares y sólo en un caso habían, además de intrapulmonares, condromas endobronquiales<sup>99,109</sup>. Tiene interés señalar, por lo que se refiere al componente pulmonar, que en este síndrome se dan conjuntamente dos fenómenos que contrastan vivamente con lo que es habitual en los hamartomas pulmonares sin asociación sindrómica peculiar, a saber: la frecuente multiplicidad, cosa excepcional en estos tumores, y el casi total predominio en mujeres que está en neto contraste con la mayor frecuencia de afectación masculina en los hamartomas pulmonares.

*Hamartomas leiomiomatosos múltiples pulmonares*

Se conoce con esta denominación a un síndrome de gran rareza del que tan sólo hay descritos veinte casos<sup>96,110,111,112</sup> todos en mujeres de edades comprendidas entre 30 y 80 años, aunque la gran mayoría de las pacientes tenían entre 40 y 60 años.

Clínicamente los tumores son asintomáticos descubriéndose casualmente en un examen radiológico, aunque en alguna aislada ocasión se han manifestado por todos, dolor torácico u otros síntomas respiratorios poco intensos<sup>110</sup>; no producen alteración relevante de la función pulmonar<sup>111,112</sup>; radiológicamente aparecen como densidades múltiples, bien delimitadas y uni o bilaterales. Desde el punto de vista evolutivo se trata de lesiones de curso sumamente prolongado que se han seguido mediante exámenes radiológicos sucesivos por períodos de 5, 10, 20 y hasta 35 años<sup>112</sup> aumentando de tamaño lentamente o bien sin cambios aparentes<sup>110,111</sup>, y han observado un comportamiento clínico benigno permaneciendo las pacientes asintomáticas. No se aconseja tratamiento alguno, sino sólo seguimiento radiográfico una vez establecido el diagnóstico histológico que en principio requiere toracotomía.

Es especialmente interesante consignar que muy a menudo las pacientes tienen (o han tenido y han sido operadas de ello meses o años antes) leiomiomas uterinos. La presencia de miomas de útero está documentada por lo menos en la mitad de los casos descritos<sup>110,111</sup>; en otros, no se consigna este dato si bien tampoco se niega (Keers y Smith, y Madani y cols., cit. en 110); en un caso había leiomiomas cutáneos (Castleman y Kibbe, cit. en 110 y 111).

Macroscópicamente se trata de lesiones múltiples (de 2-3 a varias decenas), nodulares, redondeadas u ovoideas, bien delimitadas aunque no encapsuladas, de superficie lisa o nodular, consistencia elástica y color rosado o blanquecino; al corte presentan aspecto fasciculado y ocasionalmente muestran formaciones quísticas<sup>111,112</sup>. Su tamaño varía entre pocos milímetros y más de 5 ó 6 cm. Microscópicamente están constituidas por haces, diversamente entrecruzados, de células ovoideas o alargadas con caracteres nucleares y citoplásmicos de fibras musculares lisas, sin atipias ni mitosis; sólo en dos casos —uno de Castleman y Kibbe (cit. en 110) y otro de Kaplan (cit. en 111)— se observaron algunas

mitosis sin que el curso de la afección dejara por ello de ser igualmente prolongado y benigno que en los restantes; la naturaleza muscular lisa de las células ha sido confirmada mediante estudio ultraestructural<sup>111</sup>. Además de las células musculares lisas se observan en estos tumores estructuras tubulares de formas variables, a menudo irregulares, y con frecuencia a modo de hendiduras alargadas y ramificadas, tapizadas por epitelio aplanado, cuboideo o columnar, incluso ocasionalmente ciliado<sup>111,112</sup>, de apariencia histológica regular, sin atipias ni actividad mitótica; algunas de estas hendiduras epiteliales pueden prolongarse hasta la superficie del nódulo tumoral el cual puede aparecer, de este modo, recubierto en parte por epitelio<sup>111</sup>. No se observa cartilago ni hueso y sí solamente cantidad variable de estroma conectivo; en algún caso se han visto células adiposas aisladas y algunos túbulos glandulares seromucosos<sup>112</sup>. No se evidencia cápsula aunque las lesiones están bien circunscritas.

¿Cuál es la naturaleza real de estas lesiones que se conocen como hamartomas leiomiomatosos múltiples del pulmón? Es evidente que cualquier discusión sobre este punto ha de tener en cuenta el doble y sin duda significativo hecho de que, hasta ahora al menos, el cuadro sólo se ha observado en mujeres, y que un alto porcentaje de ellas albergaban o habían albergado miomas uterinos sin que se niegue explícitamente su existencia en varias otras<sup>110</sup>. Recientemente<sup>113</sup> se ha publicado como metástasis múltiples pulmonares de leiomioma(s) uterino(s) —es decir de leiomioma uterino metastatizante en pulmón— el caso de una mujer operada de histerectomía por miomas a los 41 años, en la que se descubrieron al tiempo de la operación múltiples imágenes radiológicas nodulares en ambos pulmones, que eran asintomáticas y permanecieron siempre inexpressivas clínicamente y aumentando sólo lentamente de tamaño hasta su muerte ocurrida 21 años después por pancreatitis aguda; en la autopsia se encontraron numerosos nódulos en pulmones, muchos de ellos quísticos y otros sólidos, pero todos constituidos por tejido leiomiomatoso que además contenía en su seno estructuras tubulares tapizadas por epitelio plano o cuboideo que se interpretaron como elementos epiteliales «atrapados» por el crecimiento del tumor. En este mismo artículo<sup>113</sup> se revisan someramente otros 7 casos etiquetados de leiomiomas uterinos metastatizantes en pulmón, resultando destacable que en 4

casos (dos con lesiones pulmonares múltiples y dos con lesiones únicas) no había sintomatología respiratoria alguna, y en tres de ellos (dos con lesiones múltiples y uno con lesión única) el curso fue prolongado, asintomático y sin cambios o sólo leves en las lesiones pulmonares durante períodos que oscilaron entre 5 y 16 años, no habiendo datos sobre la evolución del cuarto caso; de los tres restantes (todos los cuales tenían síntomas respiratorios), uno de ellos (Steiner, cit. en 113), con lesiones múltiples, murió al año y medio de haberse descubierto las lesiones a causa de insuficiencia cardíaca secundaria a obstrucción vascular por los leiomiomas pulmonares; otro, también con lesiones múltiples de al menos 1 año de evolución (Barnes, cit. en 113), padecía asimismo leiomiomas en epíplon desde hacía 5 años y no se consigna su evolución; el tercero, por fin (Piccaluga, cit. en 113), con una lesión única de 10 cm. de diámetro, murió a los 3 años por fallo cardíaco. Por supuesto, en todos los casos había mioma(s) uterino(s) en el momento de hallarse las lesiones pulmonares o bien lo(s) había habido meses o años antes siendo extirpado(s) por enucleación o histerectomía. Las edades de las pacientes oscilaban entre 25 y 50 años. Y, por fin, los nódulos pulmonares tenían pequeños quistes tapizados por epitelio<sup>113</sup>. Pues bien: si se repasan estos ocho casos, clasificados como leiomiomas uterinos metastáticos en pulmón, se evidencia que, por lo menos en cinco, el cuadro clinicobiológico, y también la estructura histológica de las lesiones, son muy superponibles a los propios de los hamartomas leiomiomatosos múltiples pulmonares, hasta el punto de hacer sospechar con bastante fundamento que ambos procesos sean una y la misma cosa; esta sospecha se ve apoyada por el hecho de que ni en los artículos que tratan temáticamente de los hamartomas leiomiomatosos pulmonares múltiples<sup>110-112</sup> ni en el citado artículo sobre leiomioma uterino metastatizante en pulmón se aportan hechos que tengan valor diagnóstico diferencial neto entre ambas condiciones.

Ahora bien, aún aceptando sin más discusión que los cuadros comentados puedan corresponder al mismo proceso, ¿qué es realmente dicho proceso? ¿Se trata de metástasis pulmonares o se trata de lesiones no metastásicas sino que se desarrollan primariamente en el pulmón? La respuesta es dudosa. Autores de tanta solvencia como Norris ponen seriamente en duda la mayor parte de los casos de leio-



mioma uterino metastatizante <sup>114</sup>, aceptando desde luego que tal cosa existe pero que es sumamente rara, y citando casi como único caso aceptable el de Steiner que más arriba se ha comentado; se inclina Norris a pensar que una entidad con cierto paralelismo con la que nos ocupa (por la multiplicidad de lesiones leiomiomatosas, también en mujeres con mioma uterino) como es la llamada leiomiomatosis peritoneal diseminada <sup>115</sup> no es metastásica sino debida al desarrollo simultáneo de múltiples focos leiomiomatosos, y aunque no hace referencia explícita a las lesiones pulmonares que ahora nos ocupan, parece desprenderse de sus consideraciones una posible valoración de las mismas como primarias. Otro distinguido autor, Liebow, aunque tampoco se refiere nominalmente al cuadro que estamos estudiando, no contribuye a excluir la hipótesis metastásica <sup>116</sup>; por lo menos acepta explícitamente la existencia del leiomioma metastatizante y comenta cómo, por tratarse de una enfermedad metastásica lentamente progresiva, es capaz de «atrapar» espacios aéreos distales el epitelio de los cuales prolifera y asume morfología cuboidea o columnar. Vale la pena subrayar que el hallazgo de epitelio en las lesiones no es para Liebow signo inequívoco de desarrollo primario pulmonar sino de desarrollo progresivo en el pulmón, bien sea primario o metastático; por lo tanto la demostra-

ción de dicho epitelio no debe considerarse como un criterio de valor absoluto y aceptado de modo unánime que nos permita interpretar las lesiones leiomiomatosas pulmonares múltiples como primarias atribuyéndoles una naturaleza hamartomatosa.

En resumen, pues, se trata de un cuadro de tumores múltiples pulmonares, de estructura leiomiomatosa con túbulos o hendiduras epiteliales, que sólo se ha dado en mujeres y que muy frecuentemente se asocian a miomas uterinos presentes o pasados, o eventualmente a leiomiomas de otra localización; el cuadro sugiere el diagnóstico clínico de metástasis. Aparte las consideraciones sobre su posible carácter primario pulmonar o metastático, el valor del conocimiento de este cuadro es que permite sentar un pronóstico en principio favorable ante unos hechos que podrían hacer presagiar una evolución fatal a corto plazo.

#### IV. Tumores peculiares del pulmón, de naturaleza incierta o debatida

##### *Granuloma de células plasmáticas (histiocitoma broncopulmonar*

La lesión conocida como *granuloma de células plasmáticas (pseudotumor inflamatorio o postinflamatorio, histiocitoma, fibrohistiocitoma, fibroxantoma, xantogranuloma) broncopulmonar*, es poco frecuente aunque en alguna serie extensa de tumores de pulmón y bronquios, como la de Golbert y Pletnev (cit. en 116), ha llegado a representar hasta el 0,7 de la totalidad. Esta cifra, comparable a la aceptada para carcinoides o hamartomas broncopulmonares, es probablemente exagerada y acaso pueda ser en parte responsable de ello una cierta confusión nosológica y diagnóstica que se refleja en la profusión de denominaciones y que resulta evidente al repasar un buen número de artículos en relación con estas lesiones. La biliografía hasta 1972 ha sido revisada por Areán y Wheat <sup>117</sup>, y Val Bernal y cols. <sup>118</sup>, rondando la cincuentena el total de los casos descritos hasta entonces, y ello contando como tales a tumores referidos con denominaciones como angioma esclerosante —hoy reservada para otro tipo de tumor pulmonar— e incluso otras designaciones aparentemente menos relacionadas, como hemangiopericitoma, hemangioma capilar o hemangioma sin apellidos <sup>117</sup>. En 1973, Bahadori y Liebow <sup>116</sup> publicaron un extenso y pormenorizado análisis de 40 casos propios, que hasta ahora constituye el tra-

bajo fundamental y referencia obligada para cualquier estudio clínico o patológico sobre estas lesiones. Con posterioridad han seguido comunicándose casos aislados <sup>119-122</sup>, de modo que puede calcularse que el número total de los publicados no debe sobrepasar en mucho el centenar.

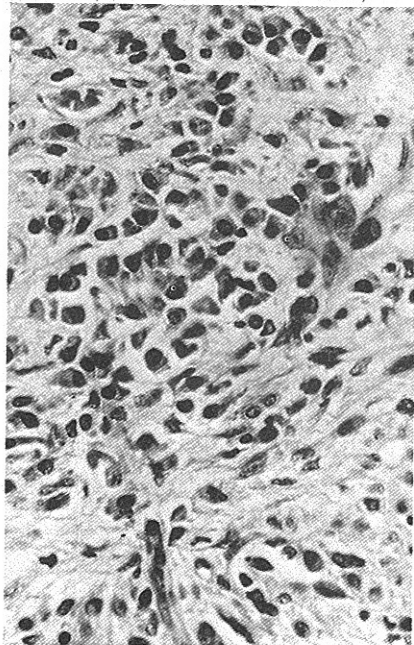
Pueden aparecer a cualquier edad, desde 1 a más de 65 años y en las publicaciones citadas <sup>116,117</sup> la repartición por décadas es aproximadamente igual hasta los 60 años a partir de cuya edad la incidencia parece disminuir. La primera década se afecta, por lo menos, con la misma frecuencia que las restantes e incluso más a menudo, y se ha afirmado que esta lesión es la causa más frecuente de tumores en sentido amplio, o sombras aisladas de pulmón, en niños menores de 16 años; así, de los 40 casos de Bahadori y Liebow <sup>116</sup> once correspondían a niños hasta los 10 años lo que supone casi el 30 % del total. Se afecta más frecuentemente el sexo femenino (relación M/F aproximadamente de 0,6 <sup>116,117</sup>).

Se trata de lesiones únicas. La gran mayoría de los casos referidos son de localización intrapulmonar, los cuales representan el 90 % del total; aparecen más o menos con la misma frecuencia en todos los lóbulos de ambos pulmones, o acaso algo más frecuentemente en los lóbulos inferiores. Sólo se han referido casos aislados de lesiones endobronquiales de grandes bronquios, principales o lobares <sup>116,119,120</sup>, e incluso traqueales <sup>116,123</sup>, que en conjunto apenas alcanzan la decena y que probablemente no deben constituir más del 10 % de la totalidad.

En cuanto a su expresión clínica <sup>116</sup> los intrapulmonares son asintomáticos en un porcentaje de casos que puede alcanzar el 50-60 %; cuando causan síntomas éstos suelen ser tos y/o hemoptisis y/o dolor torácico o en hombro-brazo, pudiendo producir a veces fiebre, disnea, síntomas generales inespecíficos y acropaquia; algunos pocos pacientes presentan antecedentes de infección pulmonar; los hallazgos de laboratorio son generalmente normales; radiológicamente aparecen como masas intrapulmonares solitarias, frecuentemente bien delimitadas y sólo raramente calcificadas o con pequeña cavitación, pero ocasionalmente se expresan como densidades, asimismo únicas y mal definidas que pueden llegar a afectar un campo pulmonar muy extenso e incluso todo el pulmón. Los casos endobronquiales pueden expresarse como atelectasia o neumonía.

Macroscópicamente, las lesiones intrapulmonares son masas cuyo tamaño

Fig. 17. *Granuloma de células plasmáticas broncopulmonar. Infiltración por células inflamatorias diversas con predominio de plasmocitos. (HE, 500x) (Gentileza del Dr. M. Nistal).*



oscila entre 1,5 y 12 cm., teniendo la mayoría de 2 a 5 cm., pero pudiendo las más grandes ocupar casi todo un lóbulo e incluso prácticamente un pulmón; están netamente circunscritas aunque no necesariamente encapsuladas, tienen forma redondeada u ovoide y pueden presentar contornos lobulados; su consistencia es variable, generalmente firme, pero algunas son muy blandas; al corte presentan una superficie de color blanco-amarillento, a veces con áreas de neto color amarillo, pero otras son grises o pardas; algunas tienen áreas de hemorragia o de necrosis, incluso con cavitación, o bien focos granulares de calcificación. En un porcentaje importante de casos (de hasta las dos terceras partes en la serie de Bahadori y Liebow<sup>116</sup>) se observan bronquios y vasos macroscópicamente visibles «atrapados» en el tumor, en cuyo seno terminan afilándose en embudo para finalmente obliterarse y desaparecer en la masa de la lesión; e incluso en algún caso intraparenquimatoso puede detectarse una porción en lengüeta penetrando en un bronquio. Las lesiones endobronquiales de bronquios principales o lobares tienen tamaños que oscilan entre 0,8 y 3-5 cm.<sup>116,120</sup>; pueden ser totalmente endobronquiales o bien tener un componente endobronquial y una extensión intraparenquimatoso transbronquial; las masas endobronquiales suelen ser redondeadas y pueden aparecer como sesiles o polipoides; por lo demás los aspectos macroscópicos al corte, etc., son superponibles a los referidos en las lesiones intrapulmonares.

Microscópicamente estas lesiones presentan aspectos complejos y variables. En un gran número de ellas (fig. 17) predomina la infiltración por *células plasmáticas* (maduras, a veces multinucleadas, con cuerpos de Russell dispersos, y en ocasiones alargadas con aspecto mioide o schwannoide), acompañadas de *células más grandes de aspecto «reticuloendotelial»*<sup>116</sup> (eventualmente mostrando mitosis y a veces dispuestas en grupos rodeados por plasmáticas y con células de morfología intermedia entre unas y otras), así como *linfocitos* (generalmente en pequeños acúmulos aunque pudiendo formar folículos con centros germinativos), ocasionalmente *células cebadas* (sólo excepcionalmente en gran número), con bastante frecuencia *polinucleares neutrófilos* (dispersos o con tendencia o acumularse focalmente cerca de restos de cartílago bronquial rodeados por la masa granulomatosa), no raramente *eosinófilos* (siempre en escaso número), así como también en

algunos casos *histiocitos* (con o sin hemosiderina, dispersos o en acúmulos granulomatosos imperfectos de variable extensión, en ocasiones dispuestos en torno a vasos circularmente a modo de proliferación perivascular<sup>19</sup>), ocasionalmente *células gigantes* de origen histiocítico (de disposición nuclear irregular, a veces de tipo Touton), y más a menudo *células xantomatosas* (aisladas o en acúmulos). En ocasiones esta compleja población celular está situada en un fondo conectivo laxo y edematoso, o bien no existe apenas conectivo y las células referidas forman densos aglomerados dando lugar a lesiones blandas; si el tejido conectivo edematoso y poco colagenizado es muy

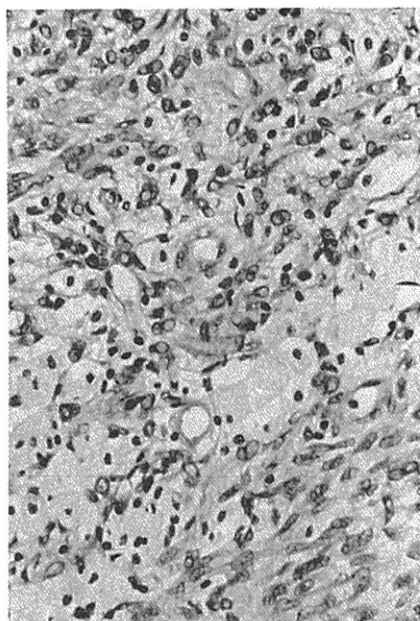


Fig. 18. Granuloma de células plasmáticas (fibrohistiocitoma) broncopulmonar. Predominio fibrohistiocitario con células xantomatosas. (HE, 300x) (Gentileza del Dr. M. Nistal).

abundante la lesión puede tener aspecto de mixoma y sólo ser evidente el diagnóstico al comprobar, con examen detenido, infiltración difusa por plasmáticas y linfocitos<sup>19</sup>. En otras ocasiones (más frecuentemente) el conectivo es más abundante y hay áreas de evidente proliferación fibroblástica (sin mitosis o con mitosis escasas), y tejido fibroso colágeno denso con focos hialinizados, dando lugar a lesiones de consistencia firme. En algunos casos se evidencia un material hialino y eosinófilo, que evoque el amiloide aunque no da positivas sus reacciones diagnósticas y que algunos han llamado paramiloide<sup>19,116</sup>. La vascularización de estas lesiones suele ser abundante y no es in-

frecuente observar esclerosis perivascular. A veces, raramente, se pueden ver áreas de necrosis sin empalizadas de células epitelioides ni células gigantes en su periferia, e incluso licuefacción con formación de cavidades siempre pequeñas y situadas centralmente<sup>116</sup>.

La descripción microscópica que precede es la propia de un gran número de estas lesiones y podría decirse que responde al significado más directo de dos de sus numerosas denominaciones sinónimas, a saber: granuloma de células plasmáticas y pseudotumor (post)inflamatorio. Sin embargo, en cierto número de casos la apariencia histológica se aparta de la descrita, acercándose a, o identificándose con la imagen de algunas *proliferaciones fibrohistiocitarias* (fig. 18): gran prominencia o predominio de células ovoideas o alargadas de aspecto fibrohistiocitario sin atipias ni mitosis o sólo aisladas, dispuestas en haces entrecruzados o en remolinos amplios o apretados, con células xantomatosas, eventualmente células gigantes, y un componente de células inflamatorias (con plasmocitos, linfocitos, y a veces neutrófilos, eosinófilos, células cebadas, etc.) constante aunque de muy diversa cuantía de un caso a otro variando de poco intenso a muy marcado; de modo focal y muy ocasional cabe advertir una disposición de las células histiocitarias en masas o estructuras más o menos imperfectas de morfología reconociblemente granulomatosa; el grado de fibrosis puede variar; asimismo es variable el grado de prominencia vascular pudiendo observarse en áreas abundantes vasos de pared fina y dibujo irregular o ramificado con disposición pericitoides de las células fibrohistiocitarias y con o sin esclerosis perivascular (esta última en cuantía variable y a veces intensa). Esta segunda imagen microscópica, que eventualmente cabría observar asociada a aspectos de la anterior, responde más plenamente a la significación de las restantes denominaciones sinónimas (histiocitoma, fibrohistiocitoma, fibroxantomoma, xantogranuloma) y es comparable o incluso superponible a la morfología de las proliferaciones fibrohistiocitarias de tejidos blandos que se conocen con dichas denominaciones.

Independientemente del patrón histológico, en la periferia de estas lesiones no es infrecuente encontrar hendiduras o estructuras tubulares epiteliales, a veces numerosas y prominentes<sup>116</sup> debidas al «atrapamiento» o inclusión de espacios aéreos distales con proliferación y cubicación de su epitelio.

Por su evolución deben considerarse como lesiones benignas. En algunos casos, raros, se desarrollan con rapidez, mostrando las radiografías la aparición rápida de una opacidad, a veces tras una infección pulmonar<sup>19</sup>; sin embargo, es más frecuente que la duración conocida de las lesiones antes de ser extirpadas sea más larga, incluso de años —de 2 meses a 4 años<sup>116</sup>— sin aumento, o muy escaso, en su tamaño en exámenes radiológicos sucesivos<sup>19</sup>. Por otra parte la regla general es la curación definitiva después de la operación siendo muy raras las recidivas (como en un caso endobronquial<sup>116</sup> que tras resección parcial broncoscópica, recidivó a los cinco años obligando a neumonectomía que fue curativa). Sólo excepcionalmente se extienden más allá de la pleura, a pared torácica<sup>19</sup>, o a mediastino en donde pueden permanecer más o menos circunscritos o infiltrar ampliamente ocasionando un cuadro de «fibrosis mediastínica» o «mediastinitis esclerosante»<sup>19,116</sup> con invasión de órganos como el esófago y obstrucción, por compresión, de vasos venosos, etc.

La naturaleza de estas lesiones es valorada generalmente como inflamatoria; su etiología, sin embargo, permanece desconocida contándose como datos negativos la ausencia de bacterias u hongos en cultivos de material tomado de varias lesiones, y la falta de respuesta a antibióticos, quimioterapia antituberculosa y corticoides<sup>116</sup>. En algunos pocos casos<sup>19,116</sup> los pacientes presentan antecedentes próximos o remotos de infección pulmonar. Aunque en el estudio ultraestructural de dos casos endobronquiales se han encontrado partículas rodeadas de membrana de 20-50 nm entre las vellosidades del epitelio superficial bronquial y en las propias células epiteliales, partículas que podrían sugerir un papel etiológico viral<sup>120</sup>, no hay datos suficientes para sostener dicha hipótesis. Se ha sugerido que estas lesiones sean una reacción inflamatoria localizada de origen inmunológico<sup>116</sup>.

Ahora bien: si la postulada naturaleza inflamatoria encaja adecuadamente con la primera de las descripciones microscópicas que más arriba se han expuesto, acaso resulte menos satisfactoria en aquellos casos que responden preferentemente a la designación de histiocitoma, fibrohistiocitoma, fibroxantoma o xantogranuloma, para los cuales cabría sugerir una naturaleza realmente tumoral. Ello equivale a trasladar al pulmón el debate general —que hace tiempo viene manteniéndose— sobre la naturaleza de un buen número

de proliferaciones fibrohistiocitarias de cualquier localización, v. gr., de partes blandas. En efecto, la sistemática de esta familia de proliferaciones es compleja<sup>124</sup> e incluye, desde lesiones de naturaleza uniformemente aceptada como inflamatoria (como son, por ejemplo, los nódulos de histología fibroxantomatosa de los pólipos óticos o de los pseudotumores fibrosos de las cubiertas testiculares) hasta lesiones obviamente tumorales (como los histiocitomas fibrosos malignos<sup>125</sup> o fibroxantomas<sup>124</sup>, o los llamados histiocitomas fibrosos «inflamatorios»<sup>126</sup>), pasando por otras lesiones, de fronteras a veces no bien definidas, para algunas de las cuales no existe acuerdo definitivo en cuanto a su naturaleza inflamatoria o tumoral (a saber: los tumores benignos de células gigantes de las vainas tendinosas o tenosinovitis nodulares localizadas —cuyo paralelo morfológico con algunos casos de las lesiones pulmonares que nos ocupan ha sido señalado por Spencer<sup>19</sup>—, los histiocitomas cutáneos, los xantogranulomas o fibroxantogranulomas mediastínicos o retroperitoneales o de otra localización, algunos fibroxantomas de partes blandas, etc.). Aplicando al pulmón las inciertas nociones que se extraen del estudio de las proliferaciones fibrohistiocitarias en general, puede pensarse que las lesiones pulmonares con esta histología no tienen por qué necesariamente ser tumorales pero, por la misma razón, tampoco tienen por qué necesariamente ser todas inflamatorias. Es creencia de quien esto escribe que no debe rechazarse tajantemente la posibilidad de que algunas de estas lesiones pulmonares sean neopásicas, y, de hecho, ciertos miembros indudablemente tumorales de la familia de las proliferaciones fibrohistiocitarias han sido descritos ya en localización broncopulmonar: así, hay comunicado un ejemplo de histiocitoma fibroso «inflamatorio» bronquial<sup>127</sup>, y un caso de histiocitoma fibroso maligno pulmonar<sup>123</sup>. En favor de la hipótesis unitaria e inflamatoria hablaría el hecho de que aparentemente no existen diferencias clinicobiológicas entre las formas pulmonares de patrón más prominentemente fibrohistiocitario y las formas más ostensiblemente inflamatorias, si bien cabría aducir que ambas formas suelen estudiarse en las revisiones de modo conjunto e insuficientemente discriminado y por tanto sus posibles diferencias podrían quedar oscurecidas más al tratarse de lesiones raras que se ofrecen sólo en contadas ocasiones a la observación clínica y patológica.

#### *Angioma (o hemangioma) esclerosante del pulmón*

Se conoce como *angioma esclerosante del pulmón* a un tumor de notable rareza, cuya verdadera incidencia es muy difícil de determinar y ello debido, al menos en parte, a la propia denominación la cual fue asignada al mismo por Liebow y Hubbell en 1956 con ocasión de su descripción original. Como quiera que dicha denominación había sido una de las empleadas desde tiempo atrás para designar unas proliferaciones cutáneas de morfología fibrohistiocitaria más comúnmente conocidas como histiocitomas o histiocitofibromas —y de modo especial aquellos casos particularmente ricos en vasos y con fibrosis o esclerosis prominente en torno a los mismos o en otras áreas— pronto empezaría a utilizarse la expresión *angioma esclerosante* para designar aquellas lesiones del pulmón de morfología fibrohistiocitaria con cierta riqueza de vasos y fibrosis, que actualmente se incluyen en el ámbito de los granulomas de células plasmáticas o histiocitomas pulmonares; el resultado había de ser la absorción de dicha designación por los fibrohistiocitomas del pulmón y por lo tanto la casi imposibilidad de distinguir en ciertas revisiones de la literatura publicadas bajo el título de *angioma esclerosante pulmonar*<sup>117</sup> qué casos son fibrohistiocitomas y cuáles por el contrario son tumores del tipo que fue descrito por Liebow y Hubbell.

No conocemos pues la real frecuencia de este tipo de tumores, pero sabemos desde luego que son raros aunque acaso no tanto como podría hacer pensar el exiguo número de tumores publicados con dicho diagnóstico y sobre el cual pueden tenerse suficientes garantías; en efecto, aparte de seis casos de la descripción original, sólo hemos podido encontrar ocho ejemplos lo bastante ilustrados como para tener seguridad en el diagnóstico<sup>19,128-133</sup>. En cuanto al sexo se afecta con más frecuencia el femenino, y entre 13 casos de diagnóstico seguro de los que se han podido recoger datos (todos los citados menos uno ilustrado por Spencer<sup>19</sup>) hubieron 3 varones y 10 hembras. Las edades de los pacientes oscilaron entre 15 y 63 años. En todos los casos se trataba de lesiones únicas, de localización intrapulmonar, afectando más frecuentemente al lóbulo inferior derecho (8 casos) aunque pudiendo aparecer en cualquier parte del pulmón; Webb y Gamsu<sup>133</sup> han hecho referencia a un caso (Turunen y cols.) con dos lesiones, una en cada lóbulo del pulmón iz-

quierdo, pero no se da como seguro por no haber podido revisar el artículo original.

Clínicamente, 10 casos fueron hallazgos casuales en sujetos asintomáticos o examinados radiológicamente por otras enfermedades (neumonía, enfermedad gastrointestinal, prostatismo, etc.) presentes o pasadas; 3 casos cursaron con hemoptisis (en un paciente, por lo menos, muy violenta y abundante alcanzando medio litro en 24 horas) y/o tos y/o dolor torácico. Los exámenes de laboratorio fueron normales o no orientadores. Al examen radiológico aparecieron masas intrapulmonares bien delimitadas, redondeadas u ovals, sin evidencia de calcificación o cavitación<sup>133</sup>. La arteriografía, practicada en algún caso, no demostró opacificación del tumor con contraste ni conexiones con la circulación pulmonar o bronquial<sup>133</sup>. Los tumores crecen con extraordinaria lentitud y algunos no modifican prácticamente su tamaño a lo largo de años<sup>129</sup>. Su curso ha sido uniformemente benigno sin recidivas ni metástasis tras la extirpación.

Macroscópicamente se trata de lesiones cuyo tamaño oscila generalmente entre 1,5 y 4 cm. aunque en algunos casos han alcanzado 7 y 8 cm. de diámetro. Son redondeadas u ovoideas, a veces lobuladas, bien delimitadas aunque no encapsuladas, de consistencia en general blanda o elástica, que al corte presentan color rosado cremoso o grisáceo con áreas rojizas o rojas oscuras más o menos extensas y, en ocasiones, pequeños focos amarillos. Son lesiones periféricas y no se conocen casos en situación endobronquial; tampoco se describen bronquios macroscópicamente visibles «atrapados» en el seno de las mismas; pueden sin embargo, ocasionar desplazamiento de los bronquios adyacentes<sup>133</sup>.

Microscópicamente (fig. 19) se advierten una serie de espacios irregulares y de contornos caprichosos en forma de hendiduras anastomosadas, o amplios y de diámetros variables, incluso quísticos, que contienen a menudo hematíes, y hacia los cuales se proyectan con frecuencia estructuras de aspecto papilar. Los espacios y las papilas que hacen prominencia en su luz están tapizados por células que en general son cuboideas, a veces aplanadas e incluso en algún punto pueden presentar morfología mucosecretora o columnar ciliada<sup>129</sup>; sus núcleos son vesiculosos o más densamente cromáticos y de cromatina finamente repartida, redondeados u ovoideos, regulares, sin atipias ni mitosis, y sus citoplasmas suelen ser



Fig. 19. Angioma esclerosante del pulmón. Espacios irregulares con formaciones papilares hacia su luz; tapizamiento por células cuboideas. Masas celulares sólidas entre los espacios. (HE, 80x) (Caso publicado por Navas y cols.<sup>132</sup>).



Fig. 20. Angioma esclerosante del pulmón. Masas celulares sólidas. En la parte inferior derecha, un espacio. (HE, 80x) (Caso publicado por Navas y cols.<sup>132</sup>).

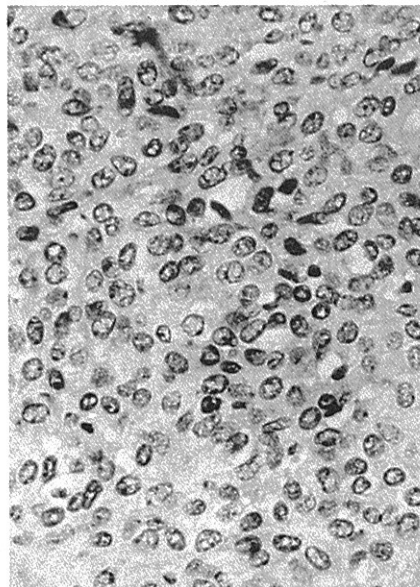


Fig. 21. Angioma esclerosante del pulmón. Células de las masas sólidas, de núcleos vesiculosos y regulares. (HE, 800x) Caso publicado por Navas y cols.<sup>132</sup>.

eosinófilos y granulados, o reticulados y microvacuolados. Entre los espacios descritos se observan extensos acúmulos de células (figs. 20 y 21) de contornos más poligonales que ovoideos, límites relativamente indistintos, núcleos semejantes a los ya descritos y citoplasmas grandes, asimismo eosinófilos y granulados o más claros y microvacuolados, que pueden contener glucógeno; dichas células se disponen en masas sólidas que aparecen surcadas por tractos conectivos finos por los que discurren vasos de pared delgada y aspecto capilar. En el espesor de las masas se observan acúmulos dispersos de hematíes dibujándose espacios pequeños de contorno variable, a veces redondeados y con aplanamiento de las células que los bordean las cuales llegan a evocar células endoteliales, y es frecuente que estos espacios de aspecto vascular, rellenos de plasma y hematíes, se agrupen en focos formando acúmulos arracimados angioma-toides. Las células que forman las masas sólidas se ven con frecuencia rellorando los tallos de las formaciones papilares a que antes se hizo alusión.

Aunque en muchas áreas los tumores son densamente celulares, en focos de variable extensión se observa fibrosis celular, o esclerosis con densa colagenización y escasa celularidad, que rodea vasos reduciéndolos a finas luces o vestigios en forma de focos hialinizados y concéntricos, y dispersa y aísla las células de las masas sólidas (fig. 22) las cuales adquieren aspecto irregularmente ovoideo o fusiforme perdiendo sus características poligonales, o bien quedan atrapadas en la atmósfera fibroesclerótica formando grupos, cordones o estructuras tubuloides imperfectas que simulan infiltración; asimismo puede observarse fibrosis celular o esclerosis, con frecuencia perivascular concéntrica, rellorando los tallos de las estructuras papilares. Aparentemente la fibroesclerosis aumenta con la edad de la lesión, y ahogando progresivamente la población celular puede llegar a ser el componente prácticamente único del tumor con sólo restos de espacios o hendiduras tapizados por células aplanadas<sup>19</sup> y mínima celularidad. Hacia la periferia del tumor, que aparece bien marginado aunque no está encapsulado, se observan espacios aéreos distales revestidos por células cuboideas como las descritas, y los septos que separan dichos espacios aparecen engrosados, con o sin fibrosis prominente, y pueden contener agregados de células como las de las masas sólidas ya descritas. En áreas, se evidencian acúmulos de células de as-

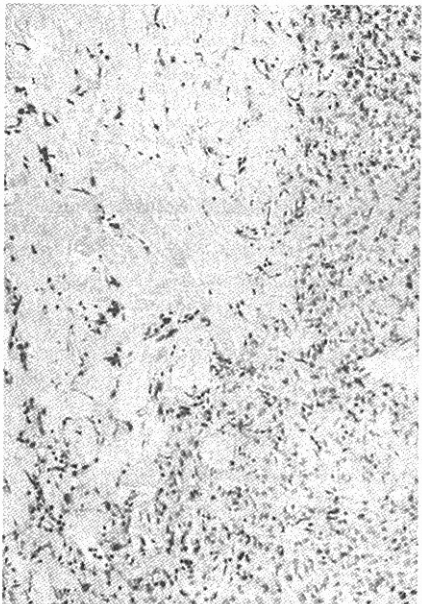


Fig. 22. Angioma esclerosante del pulmón. Area fibrosclerótica amplia. (HE, 80x) (Caso publicado por Navas y cols. 132).

pecto xantomatoso conteniendo grasa que se tiñe con el método de la hematina de Baker y deja de teñirse tras extracción con piridina lo que indica la presencia de fosfolípidos<sup>131</sup>; en algunos casos se han referido hendiduras de colesterol en las áreas esclerosas<sup>19,131,133</sup>. La hemorragia es manifiesta en muchos espacios y en el espesor de las masas celulares sólidas, y se observan macrófagos dispersos conteniendo hemosiderina. Puede objetivarse calcificación microscópica e incluso se ha señalado la posibilidad de osificación<sup>19</sup>. No es infrecuente el hallazgo de células cebadas diseminadas, en número variable, así como de otras células inflamatorias redondas, generalmente escasas: linfocitos y plasmáticas. Interesa subrayar en fin, que aunque el tumor contiene vasos no es precisamente el componente vascular lo que impresiona al examen microscópico sino, al contrario, la extensa proliferación de células en acúmulos sólidos, aparte de la fibrosis de amplitud variable.

La naturaleza del llamado angioma esclerosante es materia polémica y no definitivamente dilucidada. Liebow y Hubbell, al darle tal nombre, expresaron su creencia en que era un proceso básicamente vascular, y más recientemente Liebow<sup>116</sup> ha insistido en que se trata de «una proliferación de tejido angioblástico, es decir de células endoteliales y otras células que tienen la capacidad de diferenciarse hacia músculo liso y otros componentes de la pared

de los vasos». De esta interpretación disintió pronto Spencer<sup>19</sup> para quien el tumor no sería de naturaleza vascular sino resultado de la proliferación de células mesenquimales alveolares indiferenciadas. Posteriormente, la aplicación del microscopio electrónico parece haber centrado la cuestión en torno a dos interpretaciones. Haas y cols.<sup>128</sup> y Kay y cols.<sup>130</sup> han encontrado caracteres ultraestructurales en y entre las células que forman las masas sólidas (vesículas pinocitósicas, filamentos intracitoplásmicos, lámina basal o «basal-like» entre las células) que les hacen creer que se trata de células endoteliales; supone un apoyo a esta interpretación el hallazgo, en un caso, de cuerpos de Weibel-Palade que en general se consideran un indicador «aceptable» de las células endoteliales<sup>130</sup>. Otros autores que han analizado ultraestructuralmente casos de angioma esclerosante pulmonar piensan que se trata de una proliferación epitelial. El primer estudio en este sentido es el de Hill y Eggleston<sup>129</sup> quienes encontraron en las células del tumor inclusiones osmiofílicas laminadas, concéntricas, iguales a las del neumocito granular o de tipo II, más abundantes en unas células (oscuras) que en otras (claras), y sugirieron que el tumor podría originarse a partir de epitelio respiratorio incompletamente desarrollado y persistente lo que implicaría una noción hamartomatosa en la génesis del mismo. Con posterioridad, Kennedy<sup>131</sup> y Navas y cols.<sup>132</sup> han publicado observaciones ultraestructurales en tres casos encontrando igualmente que sus células presentan caracteres epiteliales; incluso Kennedy ha llegado a proponer la denominación de «neumonocitoma granular» para este tipo de tumores por la morfología de las células predominantes.

Resulta difícil conciliar dos interpretaciones tan distintas y ambas con fundamentos morfológicos aparentemente sólidos. Aparte de la posibilidad de que la causa de las diferencias radique tan sólo en que se hayan estudiado porciones distintas de los tumores debido a la exigüidad del material utilizado para microscopía electrónica<sup>130</sup>, se ha sugerido como posible explicación el que bajo la denominación de angioma esclerosante estemos incluyendo no uno solo sino más de un tipo de tumor, o bien que los diferentes hallazgos correspondan a los extremos de un espectro de imágenes o aspectos histológicos que pueda presentar la neoplasia<sup>129</sup>. Será necesario aguardar a futuros estudios para aclarar definitivamente esta cuestión.

#### Tumor bronquioloalveolar intravascular

Se hará sólo una breve referencia a una rara afección de conocimiento reciente y aún poco completo denominada por Dail y Liebow *tumor bronquioloalveolar intravascular*, con ocasión de la publicación en 1975, en forma de extracto o resumen, de 20 casos de la misma<sup>134</sup>. Anteriormente había sido referido, como deciduosis pulmonar multifocal, un caso que fue enjuiciado por Liebow como un ejemplo de la entidad que nos ocupa<sup>135</sup> y, con posterioridad, Spencer se ha referido a otros dos casos de su experiencia personal<sup>19</sup>.

Se trata de lesiones múltiples, en forma de numerosos nódulos intrapulmonares bilaterales, generalmente de pequeño tamaño, que afectan muy preferentemente al sexo femenino (dos terceras partes de los casos son mujeres) oscilando las edades de los pacientes entre 14 y 71 años aunque aproximadamente la mitad de los casos referidos tenían 30 años o menos<sup>19,134</sup>. Histológicamente se observan los espacios alveolares ocupados por masas de tejido conectivo que pueden contener variable número de células ovoideas o poligonales de núcleos regulares<sup>135</sup>, y cuyas masas conectivas están recubiertas por células de aspecto epitelial que se interpretan como neumocitos tipo II<sup>19,134</sup>. Dichas masas penetran ocasionalmente en las luces de los pequeños bronquios, y también de los vasos, tanto arteriales como venosos. El conectivo que forma las masas puede llegar a transformarse en tejido esclerohialino escasamente celular e incluso calcificado. Aparte la invasión vascular, las lesiones recuerdan histológicamente al angioma esclerosante pulmonar y este parecido, que ha sido señalado por Spencer, puede comprobarse en las ilustraciones de dicho autor<sup>19</sup>.

La evolución de la afección, a pesar de ser lenta y como regla general asintomática durante mucho tiempo, conduce a la muerte al cabo de varios años por insuficiencia respiratoria debida a la progresión de las lesiones<sup>19</sup>; en tres casos de Dail y Liebow sobrevino la muerte a los 2, 8 y 12 años respectivamente, por insuficiencia pulmonar o invasión pleural<sup>134</sup>.

La naturaleza tumoral de este tipo particular de afección está avalada por la posibilidad, aunque rara, de presentar metástasis aisladas como ocurrió en un caso de Liebow, de 9 años de evolución, citado por Farinacci y cols.<sup>135</sup>. Dail y Liebow han sugerido que se trate de una forma especial de «tumor

bronquioloalveolar con peculiar propensión a la hialinización y a la extensión intravascular», y en este sentido han señalado que uno de sus casos se acompañaba de tumores bronquioloalveolares típicos<sup>134</sup>.

#### V. Tumores malignos broncopulmonares de apariencia histológica mixta, epitelial y mesenquimal

##### *Carcinosarcoma broncopulmonar*

El *carcinosarcoma broncopulmonar* es un tumor muy infrecuente, con un número total de casos publicados que supera apenas los 50. La presente revisión se basa en el análisis clinicopatológico de 42 casos, 25 de ellos estudiados en su comunicación original<sup>136-145</sup> y los 17 restantes, de diferentes autores (Hochberg y cols., Peabody, Bergman y cols., Taylor y Rae, Prive y cols., Shultz y Rummeld, Kakos y cols., Kait y cols., Drury y Stirland, Stackhouse y cols., y Davis y cols.), analizadas a través de revisiones de la literatura<sup>140-142,144</sup>.

Los carcinosarcomas son tumores de adultos y personas de edad avanzada. Las edades de los casos revisados oscilaban entre 44 y 81 años; entre los 50 y los 70 años se dieron casi el 75 % de los casos. En cuanto al sexo, el predominio masculino es casi total, con 39 varones y sólo 3 hembras. Se ha afectado algo más frecuentemente el pulmón izquierdo que el derecho. En todos los casos el tumor ha sido único.

Por su localización hay que distinguir los tumores *centrales* que tienen siempre por lo menos un componente *endobronquial* en bronquios principales, lobares o segmentarios, y los *periféricos*, de situación intraparenquimatosa y sin relación con bronquios macroscópicamente detectables. Esta distinción entre carcinosarcomas centrales o endobronquiales y periféricos, establecida hace ya casi 20 años por Moore<sup>142</sup>, parece ser, a la vista de los datos de la literatura, de gran interés clinicopatológico.

La expresión clínica de los carcinosarcomas centrales es la habitualmente asociada a los tumores endobronquiales: tos, dolor, hemoptisis, disnea, y neumonía o bronquiectasias o supuración pulmonar; radiológicamente aparecen como masas hiliares o paracentrales o con los signos propios de la enfermedad inflamatoria broncopulmonar distal; son accesibles al broncoscopio y en dos casos (Taylor y Rae, cit. en 142, y Ludwigsen<sup>141</sup>) se ha producido hemorragia mortal tras la biopsia broncoscópica. Los carcinosarcomas peri-

féricos se expresan con tos, hemoptisis y dolor torácico, y en algún caso puede no haber síntomas; radiológicamente se dibujan como masas intrapulmonares redondeadas o lobuladas; los casos periféricos no son visibles al broncoscopio. Tanto en los centrales como en los periféricos la duración de los síntomas ha oscilado entre 3 semanas y 1 años, siendo el plazo más frecuente de 2 a 3 meses hecho que revela un crecimiento rápido.

De los 42 casos de la presente revisión, 35 eran centrales y sólo 7 eran periféricos (Hochberg y cols., cit. en 142; Peabody, cit. en 140; Razzuk y cols.<sup>143</sup> y Bull y cols.<sup>137</sup>) lo que supone un porcentaje de formas periféricas de algo más de un 16 %; no hubo diferencias entre ambos en cuanto a la edad; sin embargo, de 7 casos periféricos, dos se dieron en mujeres lo que supone para éstos una relación de varón a hembra muy inferior a la de los carcinosarcomas en general.

Macroscópicamente, los *carcinosarcomas centrales* tienen siempre un componente endobronquial en forma polipoide o pediculada que no raramente se proyecta a modo de lengüeta, dedo de guante o cilindro, rellenando y acomodándose a la luz bronquial, y discurre por ella a lo largo de distancias variables en sentido proximal o distal, ramificándose ocasionalmente y ocupando en su ramificación las luces de distintos bronquios, aunque no adhiriendo, como regla general, a la pared bronquial más que en la zona, lo más a menudo pediculada, de su implantación. Las dimensiones de las proyecciones endobronquiales son variables; pueden ser muy pequeñas pero a veces constituyen estructuras muy voluminosas. En 9 casos—de 35 carcinosarcomas centrales de la presente revisión— todo el tumor era endobronquial no apreciándose infiltración profunda de la pared bronquial ni del parénquima pulmonar. En los 26 casos restantes el tumor poseía, además del componente endobronquial, un componente de infiltración extrabronquial, del parénquima pulmonar, de extensión variable, con frecuencia de contornos irregulares, redondeados o lobulados, y constitución multinodular; la masa tumoral extrabronquial fue de dimensiones comparables o menores que la endobronquial, salvo en algún caso aislado en que el componente endobronquial—siempre existente— era particularmente exiguo. Los tamaños de los tumores centrales han oscilado entre 1 y 10 cm. de diámetro dándose con más frecuencia cifras entre 2,5 ó 3 y 6 cm. Aparte la frecuente consignación de

áreas de necrosis superficial en la porción endobronquial, las descripciones macroscópicas se suelen referir a superficies de corte de aspecto tumoral con áreas de hemorragia y sin otras especificaciones salvo la ocasional presencia de focos de consistencia cálcica. El aspecto macroscópico de los *carcinosarcomas periféricos* es el de una masa intrapulmonar, periférica, de aspecto, al corte, netamente tumoral; en 4 casos—de los 7 periféricos de la presente revisión— se trataba de masas bien circunscritas y exclusivamente intrapulmonares; en los 3 restantes las masas estaban adheridas, en un caso a pleura parietal<sup>137</sup>, en otro caso a pared torácica y arco aórtico (Hochberg y cols., cit. en 142), y en el tercero infiltraba mediastino, pericardio y frénico (Peabody, cit. en 140 y 142). Los diámetros de los carcinosarcomas periféricos fueron en dos casos de 4 y 3 cm. respectivamente, y no se han consignado en los cinco restantes habiéndose solamente de tumores grandes (*large*) en dos de ellos. Tanto los centrales como los periféricos han sido en todos los casos tumores sólidos.

Microscópicamente los carcinosarcomas incluyen dos componentes, uno de morfología carcinomatosa y otro de estructura sarcomatosa, íntimamente mezclados, pudiendo variar mucho la proporción mutua de ambos en distintos tumores e incluso en áreas diferentes de un mismo tumor. En los *centrales* o *endobronquiales* el componente carcinomatoso ha sido epidermoide, con mayor o menor grado de diferenciación, de modo casi invariable (figs. 23 y 24); así, de los 35 tumores centrales de la presente revisión, sólo dos (uno de Diaconita<sup>139</sup>, y otro de Stackhouse y cols., cit. en 141) contenían un carcinoma de células columnares o adenocarcinoma como componente epitelial, siendo dicho componente en los restantes de tipo epidermoide, salvo un caso de Kakos y cols. (revisado en 141) en que no se consignan datos histológicos. En cuanto al componente mesenquimal, dejando aparte el caso citado sin datos histológicos, en 29 tumores se trataba de un sarcoma fusocelular o fibrosarcoma o sarcoma indiferenciado con polimorfismo celular (figs. 23 y 24); en cuatro casos<sup>141,142</sup> hubo además áreas de condro u osteosarcoma, e incluso focos con abundantes células gigantes de tipo osteoclastico<sup>141</sup>; por fin, en uno<sup>145</sup> el componente mesenquimal fue etiquetado de leiomiomasarcoma dato éste que debe acogerse con reservas dada la dificultad que puede plantear dicho diagnóstico histológico y la falta de com-

probación ultraestructural en el citado caso. En todos los tumores salvo en alguno ocasional<sup>145</sup> hubo entremezclamiento de ambos componentes, carcinomatoso y sarcomatoso, y en varios fue evidente el cambio neoplásico en el epitelio de la superficie o de las márgenes de la proyección endobronquial. La estructura histológica de los *carcinosarcomas periféricos* incluye asimismo ambos componentes de apariencia carcinomatosa y sarcomatosa. De los 7 tumores periféricos de esta revisión, el componente carcinomatoso fue de adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado de células grandes o mezcla de ambos, en 4 casos; en los 3 restantes<sup>137</sup> no se ha consignado la histología de los tumores. El componente mesenquimal, en los casos en que está descrito, fue un sarcoma fusocelular con variable grado de polimorfismo. Tanto en los carcinosarcomas centrales como en los periféricos importa no confundir el componente epitelial neoplásico con las estructuras epiteliales atrapadas o encarceradas en el curso de la infiltración del parénquima pulmonar por el tumor, fenómeno este que es observable de modo general en toda lesión infiltrativa, neofórmica o no, que afecte a los septos interalveolares<sup>116</sup>.

Los datos evolutivos de los *carcinosarcomas centrales* son los siguientes. En cinco no se consigna dato alguno<sup>139</sup>. En nueve casos no es posible un juicio evolutivo, bien por haber sido hallazgos de autopsia<sup>140,144</sup> (Drury y Stirland, cit. en 141), o bien por haber fallecido en el curso del estudio clínico, por accidente hemorrágico postbiopsia (casos anteriormente mencionados), o en el postoperatorio inmediato<sup>136,138</sup> (Stackhouse y cols., cit. en 141); sin embargo, puede ser interesante señalar que en ninguno de estos casos hubo evidencia clínica de metástasis, así como tampoco anatomopatológica bien en la autopsia o bien en los ganglios de la pieza operatoria. En tres casos<sup>137</sup> (Davis y cols. y Stackhouse y cols., cit. en 141), se produjo la muerte a los 4, 6 y 9 meses de la operación por enfermedad intercurrente; en uno de ellos la autopsia descubrió metástasis en ganglios hiliares y en los dos restantes no hubo autopsia pero no se consignó evidencia clínica de metástasis. En diez casos<sup>137-139,143</sup> (Kaik y cols. y Stackhouse y cols., cit. en 141), los pacientes murieron por tumor recurrente (con posible extensión a pared costal y subcutáneo, pericardio y diafragma) y/o metastásico (en ganglios hiliares, mediastínicos y abdominales, así como en pulmón contralateral, hígado,

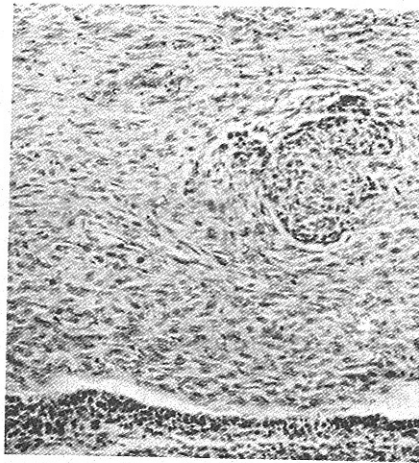


Fig. 23. Carcinosarcoma central o endobronquial. Componente carcinomatoso epidermoide escasamente diferenciado. Componente sarcomatoso fusocelular. (HE, 80x).

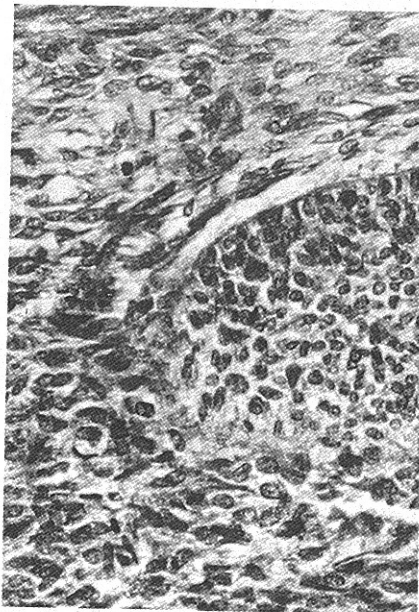


Fig. 24. Carcinosarcoma central o endobronquial. Componentes carcinomatoso y sarcomatoso a mayor aumento. (HE, 800x).

adrenales, huesos —osteolíticas— y corazón) en plazos que oscilaron entre los 3 y los 21 meses de la operación; histológicamente las metástasis presentaron estructura carcinomatosa y/o sarcomatosa, incluso en un mismo paciente<sup>138</sup>. Por fin, en ocho casos los pacientes sobrevivían sin evidencia de tumor, a los 6 meses (Shultz y Rummeld, cit. en 144 y Kakos y cols., cit. en 141), 15 meses<sup>145</sup>, 18 meses (Bergman y cols., cit. en 142 y Prive y cols., cit. en 140, 141 y 144), 19 meses<sup>142</sup>, 3 años (Taylor y Rae, cit. en 142), y 6 años (Bergman y cols., cit. en 142) de

haber sido operados. De los datos anteriores puede inducirse que al menos un 30 % de los carcinosarcomas centrales mueren a causa del tumor. En cuanto a la supervivencia, aunque en muchos casos los plazos de control han sido muy cortos y ello restringe la validez de las cifras que puedan extraerse de los mismos, alcanza el 25 %.

Como dato pronóstico parece tener significación la presencia o ausencia de metástasis en ganglios hiliares en el momento de la operación. Así, de nueve casos muertos por causa del tumor de los que conocemos este dato, seis presentaban tales metástasis y tres no, mientras que de ocho supervivientes con dicho dato sólo dos tenían metástasis hiliares y seis no; recíprocamente, de nueve casos sin metástasis en ganglios hiliares en el momento de la operación, seis sobrevivieron y tres murieron del tumor, mientras que de ocho casos con tales metástasis sólo tres sobrevivieron y cinco murieron. Considerando siempre el valor muy limitado de los anteriores datos, por el exiguo número de casos, parece sin embargo desprenderse de los mismos que la presencia de metástasis en ganglios hiliares ensombrece el pronóstico aunque son posibles supervivencias en un porcentaje de casos (37 %), y que la ausencia de tales metástasis es signo de mejor pronóstico aunque también en un porcentaje de casos (33 %) puede producirse la muerte por tumor metastásico posteriormente en el curso de la enfermedad. Si se cede a la tentación de aplicar los anteriores porcentajes a los casos fallecidos por accidente hemorrágico o en el postoperatorio, etc., a que antes se hizo referencia, en relación con la situación de sus ganglios, como estos casos suponen un 25 % del total, resultaría para los mismos una posibilidad de supervivencia del 16 % que añadida a la real —del 25 %— supondría poder esperar una supervivencia global de en torno al 40 %. Es preciso volver a insistir en la muy limitada significación de los datos y cifras que preceden; sin embargo, sus resultados coinciden en conjunto con la conciencia relativamente optimista que existe entre clínicos y patólogos sobre el pronóstico del carcinosarcoma central o endobronquial.

Se ha señalado<sup>146</sup> que la infiltración pulmonar es un factor que agrava el pronóstico de los carcinosarcomas centrales; parece, sin embargo, difícil separar la influencia pronóstica de este hecho, de su repercusión negativa en el pronóstico a través de la mayor incidencia de metástasis en ganglios hiliares asociada al mismo.

Por lo que se refiere a los *carcinosarcomas periféricos*, seis de los siete pacientes murieron con metástasis (en ganglios abdominales, hígado, páncreas, adrenales, riñones, intestino y cerebro) en el término de 3 a 16 meses; dos de ellos presentaban metástasis en ganglios hiliares en el momento de la operación y en los cuatro restantes no se consignó dicho dato. El séptimo caso (Hochberg y cols., cit. en 142) murió a las 17 horas de la lobectomía y no se conocen más datos del mismo. Así pues, el 85 % de los carcinosarcomas periféricos fallecieron a causa del tumor lo que está de acuerdo con el pronóstico sombrío que desde el trabajo de Moore en 1961 se atribuye a este tipo de tumor <sup>142</sup>.

Las cuestiones relativas a la naturaleza e histogénesis del carcinosarcoma broncopulmonar deben ser analizadas en el marco de la problemática morfogenética y nosológica de los carcinosarcomas en general. Bajo la denominación genérica de carcinosarcomas se agrupan los tumores malignos de estructura histológica mixta que presentan un componente de apariencia epitelial o carcinomatosa y otro de apariencia mesenquimal o sarcomatosa. Desde hace décadas, y siguiendo las nociones de Mayer, los carcinosarcomas suelen dividirse en tres grandes grupos. Uno de ellos está constituido por los llamados «tumores de colisión» que serían el resultado de la coincidencia y mutua penetración, en un territorio limitado y fronterizo, de dos tumores, un carcinoma y un sarcoma, que se han desarrollado digamos que casualmente uno en la vecindad del otro, y que, aunque se mezclan en un área, son tumores de constitución pura (carcinoma o sarcoma) en la mayor parte de su extensión respectiva. El segundo grupo se conoce como «tumores de composición» o «tumores compuestos»; éstos serían, en una interpretación clásica, el resultado del desarrollo coincidente de un carcinoma y un sarcoma en el mismo territorio con la consiguiente íntima mezcla de ambos componentes aunque la proporción de uno y otro puede ser muy variable. El tercer grupo está formado por los llamados «tumores de combinación» o «tumores combinados» que supondrían el desarrollo de componentes de morfología carcinomatosa y sarcomatosa a partir del cambio neoplásico de una célula o tipo celular de carácter primitivo o blastematoso indiferenciado y con potencialidad, reconocidamente expresada en el desarrollo embrionario normal, para diferenciarse en distintos sentidos.

El primero de los grupos no va a ser objeto de más comentarios por cuanto los tumores que lo constituyen, o bien son debidos a la coincidencia y el azar, o bien guardan relación con los del grupo segundo (tumores de composición) en los que ya quedó dicho que la proporción de los componentes epitelial y mesenquimal puede ser muy variable en diferentes tumores y en zonas distintas de un mismo tumor. La histogénesis del tercero de los grupos referidos o tumores de combinación, bien avalada por hechos conocidos del desarrollo embriológico, no ha encontrado dificultades mayores para su aceptación por los patólogos. Nada, en efecto, más aparentemente coherente que el hecho de que si una célula o tipo celular está normalmente programada para dar diversos tejidos, dé diversos tejidos tumorales si experimenta una transformación y proliferación tumoral; e incluso se acepta sin más problemas que alguno de dichos tejidos o de dichas diferenciaciones no sea de las normalmente realizadas por la célula de origen (diferenciación heteróloga). Uno de los ejemplos tradicionales en este sentido es el del nefroblastoma, tumor que aceptamos se origina de una célula mesenquimal blastematosas —del blastema renal— que se diferencia normalmente hacia distintas estructuras renales, y que en proliferación tumoral sería capaz de dar estructuras epiteliales y mesenquimales con variable diferenciación, incluso heteróloga (músculo estriado por ejemplo). Otro modelo expresivo es el de los tumores mixtos malignos müllerianos uterinos, de origen postulado en una célula mülleriana primitiva con capacidad para diferenciarse en el desarrollo normal en una variedad de sentidos —mesenquimales y epiteliales— y cuyos tumores pueden ofrecer diferenciaciones mono o polifásicas, puramente mesenquimales o mesenquimales y epiteliales, y, dentro de las mesenquimales, diferenciaciones no sólo homólogas (o propias del órgano normal) sino también heterólogas, por ejemplo, y como en el caso anterior, músculo estriado. En algunos tumores combinados que se desarrollan de modo exclusivo o muy preferente en la infancia (v. gr. el nefroblastoma) puede pensarse que el cambio neoplásico afecta a células primitivas o blastematosas restantes; en otros tumores que por el contrario aparecen de modo muy preferente en la edad adulta (v. gr. los tumores mixtos malignos müllerianos de útero) acaso puede ser más razonable pensar que el propio y peculiar cambio tumoral ha derreprimido las células de las que se origina el tumor (no

se sabe exactamente cuáles) hasta una situación de potencialidad comparable a la de las células blastematosas o primitivas.

Por lo que se refiere al grupo de los tumores de composición o tumores compuestos (en el cual encajarían los carcinosarcomas de diversas localizaciones como vejiga urinaria, fauces, esófago, tracto laringotraqueal y bronquios pulmón entre otros), su morfogénesis es muy debatida desde hace años y sigue suscitando problemas aún no inequívocamente resueltos. Es indudable que en estos tumores existen dos divisiones tisulares, la epitelial y la mesenquimal, y el núcleo del problema morfogenético consiste en preguntarse si ambas divisiones derivan de células distintas o bien si derivan del cambio neoplásico y consiguiente proliferación de un solo tipo celular. La primera hipótesis es la más tradicionalmente aceptada habiéndose especulado abundantemente sobre si lo primero sería el carcinoma el cual induciría cambios sarcomatosos en su propio estroma, o bien ocurriría a la inversa, o bien, en fin, sería simultáneo el desarrollo de ambos componentes bajo la acción de un espectro común de factores tumorigénicos.

Frente a esta hipótesis, va teniendo cada día mayor aceptación el concepto que podría llamarse unicista o de desarrollo a partir de un solo tipo celular, y más concretamente a partir de las células epiteliales. Aunque tal concepto no es nuevo —los trabajos antiguos que en parte lo sustentaban han sido sumariamente referidos por Anaya y cols. <sup>136</sup>— su progresivo afianzamiento hoy en día se apoya en la demostración ultraestructural de los carcinomas fucelulares <sup>146-148</sup>, tumores en los que las células, de apariencia sarcomatosa, presentan signos epiteliales, como frecuentes desmosomas y sobre todo tonofilamentos, y al mismo tiempo evidencian capacidad de producción de colágeno <sup>147</sup>. Es, en efecto, concebible que bajo los efectos de la transformación o cambio neoplásico, que tan profundamente afecta al aparato genético de la célula, se produzca una derrepresión tumoral <sup>147</sup> del genoma celular epitelial que pueda acarrear la actualización de potencialidades diferenciativas múltiples, incluso propias de elementos mesenquimales variados, todas ellas ínsitas en la maquinaria genética de cualquier célula aunque normalmente reprimidas en la medida correspondiente a la morfología y función de la misma. Si, como antes se dijo para los tumores de combinación, los patólogos no han tenido mayor dificultad



teórica para aceptar la diferenciación heteróloga (hacia músculo estriado por ejemplo) de células de carácter blastomatoso o primitivo sin esa significación prospectiva en situación normal —y no cabe duda que ello supone aceptar la existencia de derrepresión genética asociada al cambio neoplásico— no deberían existir, de modo análogo, inconvenientes teóricos mayores para postular la hipótesis unicista de los tumores de composición, los cuales, por el mecanismo de la derrepresión tumoral, podrían dar lugar a las más variadas morfologías citohistológicas incluyendo por ejemplo cartilago, hueso, e incluso células de caracteres musculares (si bien esta última constatación requiere un apoyo morfológico irreprochable recurriendo al estudio ultraestructural si fuera necesario). Cabría en fin preguntarse por qué serían las células epiteliales las implicadas en el cambio neoplásico y no las células mesenquimales, ya que por el mismo mecanismo sería concebible una secuencia semejante a partir de cualquier tipo celular. Aunque ello es cierto, la realidad es que los carcinosarcomas de composición se desarrollan siempre bajo una superficie epitelial —o en órganos que incluyen epitelio en su estructura— y con frecuencia se detectan en dicho epitelio de superficie signos neoplásicos morfológicos evidentes; estos dos hechos deponen claramente en favor de que sean las células epiteliales las protagonistas del cambio neoplásico.

En estrecha relación con esta interpretación unicista está la cada vez más aceptada unificación nosológica entre los carcinosarcomas de composición y los llamados pseudosarcomas polipoides de las mucosas. En trabajos recientes<sup>149,150</sup> se han aportado elementos de convicción en este sentido en su localización esofágica, como son la existencia en ambos tipos de tumores de metástasis tanto de apariencia carcinomatosa como sarcomatosa, y la gran similitud biopatológica y clínica entre los mismos incluyendo un porcentaje semejante de casos metastásicos (35 % para los carcinosarcomas y 33 % para los pseudosarcomas<sup>150</sup>); del análisis de dichos trabajos se infiere que hay muchas razones para pensar que estas dos formas de neoplasia —cuya diferenciación morfológica radica en la ausencia de entremezclamiento del componente epitelial y mesenquimal en el pseudosarcoma, así como la presencia en el mismo de focos de carcinoma epidermoide intraepitelial o invasivo por encima o en las márgenes del tumor— son una sola entidad, y para ella se han propuesto las denominaciones

de carcinoma pleomorfo, fusocelular o pseudosarcomatoso<sup>149</sup>, o carcinoma polipode<sup>150</sup>.

Esta interpretación unicista es verosímil, y resulta satisfactoria no sólo para explicar los carcinosarcomas o pseudosarcomas de esófago sino también de otras localizaciones, entre ellas vejiga, boca y fauces, tracto laringotraqueal y asimismo tracto respiratorio inferior es decir broncopulmonar. Por lo que se refiere a los carcinosarcomas broncopulmonares endobronquiales o centrales, su paralelismo clinicopatológico con los tumores esofágicos que hemos referido es prácticamente completo. Los carcinosarcomas pulmonares periféricos, por su topografía, no podrían manifestarse como formaciones polipoides sino como masas intraparenquimatosas, y su componente epitelial, en consonancia con la incidencia de los diferentes carcinomas pulmonares de localización periférica, sería menos frecuentemente un epidermoide y más frecuentemente un adenocarcinoma o un carcinoma indiferenciado de células medianas o grandes y morfología variable que en los carcinosarcomas centrales. Tanto en uno como en otro caso, y según la hipótesis unicista, el componente mesenquimal sería un derivado de las células epiteliales por derrepresión tumoral de genoma.

En cuanto a la nomenclatura no es imprescindible, y aún podría resultar confuso, denominar a estos tumores carcinomas aunque sea con distintos apellidos. Por una parte la denominación escueta de carcinoma sin más especificaciones no sería en absoluto apropiada para este tipo de tumor cuya patología y clínica son netamente diferentes del resto de los carcinomas broncopulmonares, siendo necesario marcar en su denominación su carácter peculiar y distinto de los restantes tumores malignos de origen epitelial. Por otra parte, una buena apellidación, acaso la más especificativa, es la propia palabra sarcoma añadida a la de carcinoma —carcinosarcoma— ya que los elementos no epiteliales de estos tumores tienen una morfología netamente sarcomatosa y ello es innegable aún cuando pueda aceptarse que su célula de origen no sea mesenquimal.

#### *Blastoma pulmonar (neumoblastoma)*

El *blastoma pulmonar*, tumor cuya identificación y nominación se deben a Spencer<sup>151</sup> aunque ya con anterioridad había alguna referencia claramente definida al mismo (Barnard, cit. en 151), es una neoformación de notable rareza.

En una revisión de la literatura publicada en 1977 Fung y cols. encontraron 39 casos incluyendo uno propio<sup>152</sup>; además de éstos hay descritos por lo menos otros 22 casos<sup>146,153-161</sup> lo que sitúa en torno a los 60 el número de ejemplos comunicados.

El tumor ha sido referido en gran diversidad de edades, desde lactantes de menos de 1 año<sup>152,154</sup> y niños en la primera década (al menos 8 casos<sup>158,161</sup>), hasta personas de más de 60 y aún 70 años<sup>152,156</sup>; la mayoría se presentan entre los 30 y los 50 ó 55 años, con una edad media en torno a los 40 años<sup>152</sup>. El sexo más afectado es el masculino con una relación M/F de 3 aproximadamente<sup>152,160</sup>. La afectación de uno u otro pulmón es sensiblemente igual. Se trata prácticamente siempre de lesiones únicas aunque en por lo menos tres casos los tumores fueron dobles o si se quiere bifocales<sup>154</sup> y en un caso fueron múltiples y bilaterales<sup>162</sup>.

Clínicamente es raro que se describan en un sujeto asintomático y la mayoría se expresan con tos y/o disnea y/o dolor torácico y/o hemoptisis; ocasionalmente producen gran insuficiencia respiratoria en niños<sup>154</sup> o derrame pleural<sup>158</sup>. Radiológicamente el tumor aparece como una masa generalmente bien circunscrita, casi siempre periférica, sólo en algún caso cavitada, y de diámetro muy variable<sup>153</sup> que en los casos más voluminosos pueden llegar a opacificar la práctica totalidad de un campo pulmonar con desplazamiento mediastínico contralateral.

Se trata de tumores con alta incidencia de evolución agresiva, que presentan metástasis regionales y/o a distancia en un porcentaje próximo al 50 %, y una proporción de fallecimientos a los 2 años a causa del tumor de en torno asimismo al 50 %<sup>152</sup>. La presencia de metástasis en ganglios hiliares (que se descubren en el momento de la operación en un 20 % de los casos) supone un pronóstico fatal a los 2 años en más del 90 %, pero existen ejemplos de supervivencia de hasta 11, 16 y 24 años a pesar de las mismas<sup>152,155,162</sup>. La ausencia de metástasis en el momento de la operación (cosa que sucede en un 80 % de los casos) supone mejor pronóstico, con una posibilidad de supervivencia a los 2 años de alrededor del 60 % falleciendo el 40 % restante en dicho plazo por recurrencia local y/o metástasis que hacen su aparición a lo largo del mismo<sup>152,154,155,160</sup>; sólo raramente aparecen metástasis tardías, más de 2 años después de la operación, capaces de producir la muerte<sup>154</sup>. Sin embargo,

aunque es cierto que una proporción de estos tumores han tenido largas supervivencias y conducta benigna, en otros, computados en las revisiones como de buena evolución, los plazos de observación postoperatoria han sido muy cortos y no permiten sentar un juicio evolutivo plenamente válido; del estudio de los datos de la literatura parece poder sugerirse que acaso el porcentaje total de casos de buena evolución no llegue a superar el 40 % y sea probablemente menor.

Macroscópicamente se trata de tumores intrapulmonares. La mayor parte de los casos se han localizado periféricamente, a veces por debajo de la pleura. En otros casos tienen localización más próxima al hilio, aunque siempre intraparenquimatosa, y habitualmente estos tumores rechazan y distorsionan los bronquios pudiendo llegar a ocasionar su obstrucción por compresión extrínseca; sólo en algunos contados casos se ha observado, además de la masa intrapulmonar —que siempre ha sido la más voluminosa— y en continuidad con la misma, penetración o extensión del tumor hacia la luz de bronquios macroscópicamente detectables pudiendo llegar a tener la prolongación endobronquial unas dimensiones considerables y a ocluir la luz del bronquio<sup>151,155</sup>. En cuanto al tamaño de estos tumores oscila entre 2 ó 2,5 y 20 o más centímetros<sup>153</sup> llegando algunos a ocupar todo el pulmón; la mayoría desde luego son voluminosos, y así, en la revisión de Fung y cols. el 80 % tenían más de 5 cm., y a su vez, de dicho porcentaje, más de la mitad tenían diámetros superiores a los 10 cm.<sup>152</sup>. Aunque se ha afirmado que no existe relación entre el tamaño y la evolución de los blastomas pulmonares<sup>163</sup>, tiene interés consignar que en la revisión de Fung y cols. habían muerto con metástasis a los 2 años el 50 % de los tumores mayores de 5 cm. y sólo el 15 % de los menores de dicho diámetro<sup>152</sup>. En cuanto a otros caracteres macroscópicos, los tumores son redondeados u ovoideos y a veces lobulados<sup>160</sup>, y carecen de cápsula aunque en general están bien delimitados y presentan márgenes netos y compresión del parénquima vecino. Su consistencia suele ser blanda aunque pueden presentar áreas de mayor dureza. Al corte muestran aspecto grisáceo, rosado o cremoso-amarillento pudiendo exhibir áreas más o menos extensas de necrosis y hemorragia. Ocasionalmente el tumor puede extenderse de un lóbulo a otro a través de la cisura interlobar<sup>151</sup>. En algún caso aislado, de rápida y extensa propagación local, el

tumor puede ser una masa muy infiltrante con obliteración pleural y extensión a pericardio, pared costal e incluso transdiafragmática<sup>158</sup>.

Microscópicamente lo que caracteriza a estos tumores es presentar imágenes histológicas de aspecto epitelial y áreas de morfología mesenquimal, evocando el conjunto la apariencia histológica del pulmón fetal temprano (del primer trimestre del embarazo). El epitelio constituye estructuras tubulares de contornos irregulares que a veces emiten «yemas» más o menos elongadas y/o ramificadas, y que están generalmente formadas por varios estratos de células columnares, a menudo vacuoladas, a veces conteniendo moco<sup>151,160</sup> o glucógeno<sup>152</sup>, y cuyo grado de atipia citológica e hiper cromatismo así como de actividad mitótica varía de poco marcado a francamente acusado; en algunos casos se observa en áreas un solo estrato de células<sup>154</sup>, y las estructuras epiteliales pueden tener incluso aspecto muy diferenciado siendo pequeñas, de morfología acinosa o tubular y epitelio aplanado o cuboideo<sup>155</sup>; sin embargo, en la mayoría de los casos la apariencia de las formaciones epiteliales es muy evocadora de estructuras bronquiolares embrionarias<sup>164</sup>; asimismo es posible ver en algunos ejemplos masas sólidas de células epiteliales sin luz en su seno, con frecuencia en continuidad con las formaciones tubulares y constituyendo a veces «brotes» o «yemas» celulares macizas a partir de los mismos. El segundo componente del tumor, el mesenquimal, es predominantemente un tejido mixoide que recuerda el tejido mesenquimatoso primitivo o embrionario; en algunas áreas, a veces en todo un tumor, las células son escasas y presentan aspecto ovoideo o estrellado con aparentes prolongaciones en el seno de abundante sustancia intercelular laxa y mixoide; en otras áreas, u otros tumores, de celularidad mucho más densa, las células se disponen apretadamente y tienen morfología redondeada, poligonoide, ovoidea o fusiforme; las células mesenquimales son hiper cromáticas, con actividad mitótica, e incluso pueden presentar focos pleomórficos con células gigantes<sup>151</sup>. En algunas zonas es posible la diferenciación mono o polifásica del estroma —con grados variables de inmadurez— en sentido condroide, osteoide<sup>154</sup>, y ocasionalmente muscular liso e incluso estriado<sup>19</sup>. En algunos casos la maduración del estroma hacia tejidos de aspecto adulto es marcada observándose por ejemplo haces de tejido fibroso con buena cantidad de colágeno y escasa

atipia o actividad mitótica<sup>155</sup>. Por fin, algún tumor está constituido predominantemente por masas celulares densas, perivasculares, de aspecto blastomatoso, sin estructuras epiteliales claras, separadas por tejido más laxo<sup>158</sup>; sería ésta la forma de apariencia más primitiva de este tipo de neoplasia. Aunque algún autor<sup>160</sup> se ha referido sin demasiadas especificaciones a «formas más benignas» y «variedades altamente malignas» de blastomas pulmonares sugiriendo una relación entre la microscopia y la clínica, no existe un estudio clinicopatológico extenso que permita establecer clara correlación entre el «grado» histológico y la evolución de estos tumores. La estructura histológica de las metástasis es mixta, con componente epitelial y mesenquimal<sup>146</sup>.

Valderrama y cols.<sup>161</sup> han publicado recientemente, como blastomas pulmonares, dos casos —en un niño de 3 y una niña de 4 años respectivamente— que si bien pueden guardar relación con el tumor que nos ocupa, no son posiblemente ejemplos inequívocos del mismo. En ambos se trata de lesiones multiquisticas, con pocas áreas sólidas constituidas por un tejido de aspecto mesenquimal primitivo, con focos de cartílago en un caso y de músculo liso en otro, y con signos de atipia y actividad mitótica. Su componente epitelial no presenta empero signos de atipia citológica, siendo cuboideo, escamoso o columnar ciliado de tipo respiratorio y sugiriendo la posibilidad de que pueda tratarse de una reacción proliferativa-hiperplásica del epitelio de espacios aéreos distales atrapados por el tumor.

La significación e histogénesis del blastoma pulmonar son controvertidos. Según la hipótesis propuesta por Spencer<sup>151</sup> y reflejada en la denominación de blastoma, se trataría de un tumor de combinación es decir derivado de la evolución neoplásica de células del blastoma pulmonar periférico con potencialidad para desarrollar tanto las estructuras epiteliales como las no epiteliales de la porción periférica o bronquioloalveolar del pulmón. Para Spencer supone esta interpretación un apoyo —a la vez que reconoce en ella su fundamento— a la teoría desarrollada por Waddell<sup>19</sup> según la cual toda la porción periférica del pulmón derivaría del mesénquima sin participación en su génesis del epitelio de la yema bronquial. Contra esta hipótesis —que ha contado con extensa aceptación— existen no obstante algunos argumentos. Uno de ellos proviene de la clínica, a saber: la amplia distribución por edades de los blastomas pulmonares no

es la propia de los tumores blastomatosos de algunos otros órganos (hepatoblastoma, nefroblastoma) los cuales se concentran de modo casi exclusivo en los primeros años de la vida y sólo excepcionalmente aparecen en edades más avanzadas. Este argumento —que es el principalmente manejado en contra de la hipótesis blastomatosa por algunos autores como Peacock y Whitwell<sup>160</sup>— ha sido rebatido por Spencer señalando que el tejido pulmonar, al contrario de lo que ocurre en otros órganos, se sigue desarrollando durante al menos los 10 primeros años de la vida lo que justificaría la frecuente aparición en edades tardías del neumoblastoma<sup>151</sup>; por otra parte, y como ya se señaló más arriba, otros tumores generalmente considerados como de combinación —por ejemplo, el tumor mülleriano mixto maligno del útero— aparecen preferentemente en edades adultas o avanzadas. Otro argumento en contra de la teoría sostenida por Spencer procede de los estudios embriológicos. Parece en efecto bastante generalmente admitido, y ello ha sido apoyado por estudios ultraestructurales, que el epitelio alveolar derivaría de la yema bronquial y nacería del epitelio columnar o cuboideo que tapiza los bronquios más distales y bronquiolos en el curso del desarrollo embrionario<sup>129,152</sup>; si es así, y todo parece indicar que lo es, supone sin duda un obs-

táculo importante a la teoría blastomatosa para explicar la histogénesis de estos tumores pulmonares.

Como alternativa a la teoría blastomatosa apenas cabría otra interpretación que considerar estas neoplasias como variedades especiales de carcinosarcomas de composición y éste ha sido el parecer de distintos autores como Bauermeister y cols.<sup>162</sup>, Barson y cols. y Souza y cols. (cits. en 152, 154, 156, 160) para quienes los blastomas serían carcinosarcomas —con un adenocarcinoma de apariencia embrionaria como componente epitelial, y un estroma sarcomatoso de aspecto primitivo como componente mesenquimal— que guardarían semejanza fortuita o casual con el pulmón fetal<sup>154,160</sup>. Han insistido en esta interpretación Davis y cols. (cit. en 141), y Roth y Elguezábal<sup>146</sup> describiendo cuatro casos que dichos autores consideran histológicamente como formas de transición entre el blastoma y el carcinosarcoma; dos de ellos poseían componentes intra y extrabronquial (ambos murieron con metástasis a los 9 y 18 meses de la operación respectivamente) y otros dos eran exclusivamente endobronquiales (en ninguno de ellos son valorables los datos evolutivos); en los cuatro casos habían imágenes típicas de carcinosarcoma, con carcinoma epidermoide y adenocarcinoma más sarcoma fusocelular, y así-

mismo en los cuatro se observaba en áreas el cuadro típico del blastoma con su evocadora apariencia embrionaria (incluso en un caso habían focos de metaplasia epidermoide atípica en algunas estructuras tubulares de las áreas de blastoma). Otro hecho en fin que ha apoyado la interpretación del blastoma como una variedad de carcinosarcoma ha sido el hallazgo de focos de carcinoma escamoso, indiferenciado y gigantocelular en las metástasis de un blastoma pulmonar (Chaudhuri, cit. en 146). Los estudios ultraestructurales no prueban para algunos ninguna teoría histogenética<sup>152</sup>, mientras que para otros apoyan la interpretación del blastoma como carcinosarcoma<sup>157</sup>.

No existe pues unanimidad de criterios en cuanto a la génesis formal del blastoma pulmonar; sin embargo, sí existe acuerdo en la necesidad de mantener la individualidad nosológica —e incluso la denominación por estar ya muy enraizada— de este tumor. En efecto, a pesar de que existan casos de morfología transicional con los carcinosarcomas, la inmensa mayoría de los blastomas son formas puras con una histología mixta de apariencia embrionaria (que es la clave del diagnóstico) y un carácter constantemente periférico, que les hacen diferir de aquellos y aconsejan su mantenimiento como entidad clinicopatológica separada.

#### BIBLIOGRAFIA

1. GODWIN, J. D.: Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer*, 36: 560, 1975.
2. GOLDSTRAW, P., LAM, D., MACCOR-MACK, R. J. M. y WALBAUM, P. R.: The malignancy of bronchial adenoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 72: 309, 1976.
3. GRÜNECK, J. M. S., NAEF, A. P. y BAUMAN, R. P.: Adenomes bronchiques. *Schweiz. Med. Wschr.*, 107: 259, 1977.
4. LAWSON, R. M., RAMANATHAN, L., HURLEY, G., HINSON, K. W. y LENNOX, S. C.: Bronchial adenoma: Review of an 18-year experience at the Brompton Hospital. *Thorax*, 31: 245, 1976.
5. GLOOR, E., CAMPICHE, M., LIBANSKA, C. y BAUMAN, R. P.: Carcinoides broncho-pulmonaires. Etude anatomopathologique de 37 cas. *Arch. Anat. Cytol. Path.*, 26: 19, 1978.
6. OKIKE, N., BERNATZ, PH. B. y WOOLNER, L. B.: Carcinoid tumors of the lung. *Ann. Thorac. Surg.*, 22: 270, 1976.
7. SALYER, D. C., SALYER, W. R. y EGGLESTON, J. C.: Bronchial carcinoid tumors. *Cancer*, 36: 1522, 1975.
8. SERRANO MUÑOZ, F., ALIX TRUEBA, A. y BORRO, J. M.: Adenomas bronquiales. *Rev. Clin. Esp.*, 151: 379, 1978.
9. ANDRESSY, R. J., FELDMAN, R. W. y STANFORD, W.: Bronchial carcinoid in children and adolescents. *J. Pediatr. Surg.*, 12: 513, 1977.
10. GOOD, C. A. y HARRINGTON, S.W.: Asymptomatic bronchial adenomas. *Mayo Clinic Proc.*, 28: 577, 1953.

11. HEIMBURGER, I. L., KILMAN, J. W. y BATTERSBY, J. S.: Peripheral bronchial adenomas. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52: 542, 1966.
12. BONIKOS, D. S., BENSCH, K. G. y JAMPLIS, R. W.: Peripheral pulmonary carcinoid tumors. *Cancer*, 37: 1977, 1976.
13. MILLER, M. A., MARK, G. J. y KANAREK, D.: Multiple peripheral pulmonary carcinoids and tumorlets of carcinoid type with restrictive and obstructive lung disease. *Amer. J. Med.*, 65: 373, 1978.
14. FELTON, W. L., LIEBOW, A. A. y LINDSKOG, G. E.: Peripheral and multiple bronchial adenomas. *Cancer*, 6: 555, 1953.
15. KAY, S.: Histologic and histogenetic observations on the peripheral adenoma of the lung. *Arch. Pathol.*, 65: 395, 1958.
16. KANAREK, D. J.: En «Case records of the Massachusetts General Hospital». Caso 50-1978. *New Engl. J. Med.*, 299: 1402, 1978.
17. CHURG, A. M. y WARNOCK, M. L.: Pulmonary tumorlet. A form of peripheral carcinoid. *Cancer*, 37: 1469, 1976.
18. MARK, G. J.: En «Case records of the Massachusetts General Hospital». Caso 50-1978. *New Engl. J. Med.*, 299: 1402, 1978.
19. SPENCER, H.: Pathology of the lung. 3.ª ed. Pergamon Press, Londres, 1977.
20. WALTER, P., WARTER, A. y MORAND, G.: Carcinoides oncocytaire bronchique. Etude histologique, histochemique et ultrastructurale. *Virchows Arch. A (Path. Anat. Hist.)*, 379: 85, 1978.
21. BLACK, W.C. III: Pulmonary oncocyto-

22. SWEENEY, E. C. y COONEY, T.: Mucin producing atypical bronchial carcinoid. *J. Clin. Pathol.*, 31: 1218, 1978.
23. CHURG, A.: Large spindle cell variant of peripheral bronchial carcinoid tumor. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 101: 216, 1977.
24. SOGA, J. y TAZAWA, K.: Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer*, 28: 990, 1971.
25. GMELICH, J. T., BENSCH, K. G. y LIEBOW, A. A.: Cells of Kulitschitzky type in bronchioles and their relation to the origin of peripheral carcinoid tumor. *Lab. Invest.*, 17: 88, 1967.
26. ASHRAF, M. H.: Bronchial carcinoid with osteoblastic metastasis. *Thorax*, 32: 509, 1977.
27. GREMILLET, C.: (Gingival metastasis of a malignant bronchial carcinoid tumor). *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 78: 287, 1977 (cit. en Index Medicus).
28. GRAGONDAS, E. S.: (Multiple choroidal metastasis from bronchial carcinoid). *Amer. J. Ophthalmol.*, 87: 299, 1979. (cit. en Index Medicus).
29. RODRIGUEZ, M.: (Iris metastasis from a bronchial carcinoid tumor). *Arch. Ophthalmol.*, 96: 77, 1978. (cit. en Index Medicus).
30. HADJU, S. I., VINAWER, S. J. y MYERS, W. P. L.: Carcinoid tumors. A study of 204 cases. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 61: 521, 1974.
31. GOULD, R. P.: The APUD cell system. *Recent Adv. Histopathol.*, 10: 1, 1978.
32. CAPELLA, C., SOLCIA, E., FRIGERIO, B., BUFFA, R., USELLINI, L. y FONTANA, P.: The endocrine cells of the pancreas and related

- tumor. U/S study and classification. *Virchows Arch. A (Pathol. Anat. Histol.)*, 373: 327, 1977.
33. TISCHLER, A. S., DICHTER, M. A., BIALES, B. y GREENE, L. A.: Neuroendocrine neoplasms and their cells of origin. *New Engl. J. Med.*, 296: 919, 1977.
34. WEICHERT, R. F., III: The neural ectodermal origin of the peptid secreting endocrine glands. A unifying concept for the etiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriate secretion of peptid hormones by non-endocrine tumors. *Amer. J. Med.*, 49: 232, 1970.
35. FERRANS, V. J. y ROBERT, W. C.: The carcinoid endocardial plaque. An U/S study. *Hum. Pathol.*, 7: 387, 1976.
36. HUCHON, G. y AKOUN, G.: Les sécrétions endocriniennes des tumeurs bronchiques. *Sem. Hôp. Paris*, 55: 180, 1979.
37. RODGERS-SULLIVAN, R. F., WEILAND, L. H., PALUMBO, P. J. y HEPPER, N. G.: Pulmonary tumorlets associated with Cushing syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 117: 799, 1978.
38. SALED UZ ZAFAR, M., MELLINGER, R. C., FINE, C., SZABO, M. y FROHMAN, L. A.: Acromegaly associated with a bronchial carcinoid tumor: evidence for ectopic production of Growth Hormone-Releasing activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 66, 1979.
39. SÖNKSEN, P. H., AYRES, A. B., BRAIMBRIDGE, M., CORRIN, B., DAVIS, D. R., JEREMIAH, G. M., OATEN, S. W., LOWY, C. y WEST, T. E. T.: Acromegalia caused by pulmonary carcinoid tumors. *Clin. Endocrinol.*, 5: 503, 1976.
40. WILLIAMS, E. D. y CELESTIN, L. R.: The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatosis. *Thorax*, 17: 120, 1962.
41. BENSCH, K. G., CORRIN, B., PARIENTE, R. t SPENCER, H.: Oat cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer*, 22: 1163, 1968.
42. HATTORI, S., MATUDA, M., TATEISHI, R., NISHIHARA, H. y HORAI, T.: Oat cell carcinoma of the lung. Clinical and morphological studies in relation to its histogenesis. *Cancer*, 30: 1014, 1972.
43. ARRIGONI, M. G.; WOOLNER, L. B. y BERNATZ, P. H. E.: Atypical carcinoid tumors of the Lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 64: 413, 1972.
44. CUNNINGHAM, G. J., NASSAU, E. y WALTER, J. B.: The frequency of tumor-like formations in bronchiectatic lungs. *Thorax*, 13: 64, 1958.
45. RANFAING, J., CARBILLET, J. P., RANFAING, E., PAGEAUT, G., BANZET, M. L. y LEDOUX, A.: Tumorlet bronchopulmonaire. *Nouv. Presse Méd.*, 7: 1727, 1978.
46. RANCHED, M.: The histogenesis and development of pulmonary tumorlets. *Cancer*, 39: 1135, 1977.
47. SKINNER, C. y EWEN, S. W. B.: Carcinoid lung: Diffuse pulmonary infiltration by a multifocal bronchial carcinoid. *Thorax*, 31: 212, 1976.
48. BONIKOS, D. S., ARCHIBALD, R. y BENSCH, K. G.: On the origin of the so-called tumorlets of the lung. *Hum. Pathol.*, 7: 461, 1976.
49. HAUSMAN, D. H. y WEIMAN, R. B.: Pulmonary tumorlet with hilar lymph node metastasis. *Cancer*, 20: 1515, 1967.
50. SINGH, G., LEE, R. E. y BROOKS, D. H.: Primary pulmonary paraganglioma. Report of a case and review of the literature. *Cancer*, 40: 2286, 1977.
51. CHURG, M. y WARNOCK, M. L.: So-called «minute pulmonary chemodectoma». A tumor not related to paragangliomas. *Cancer*, 37: 1759, 1976.
52. GLENNER, G. G. y GRIMLEY, PH. M.: Tumors of the extraadrenal paraganglion system (including chemoreceptors). En «Atlas of Tumor Pathology». 2.ª serie. Fasc. 9. AFIP. Washington, 1974.
53. PINKSER, K. L., MESSINGER, N., HURWITZ, P. y BECKER, N. H.: Cervical chemodectoma with extensive pulmonary metastasis. *Chest*, 64: 116, 1973.
54. TU, H. y BOTTOMLEY, R. H.: Malignant chemodectoma presenting as a miliary pulmonary infiltrate. *Cancer*, 34: 244, 1974.
55. KORN, D., BENSCH, K., LIEBOW, A. A. y CASTLEMAN, B.: Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas. *Am. J. Pathol.*, 37: 641, 1960.
56. KUHN, C., III y ASKIN, F. B.: The fine structure of so-called minute pulmonary chemodectomas. *Hum. Pathol.*, 6: 681, 1975.
57. ROUJEAU, J. y DEBRA, C.: Hyperplasie des organes chémo-récepteurs ou microchemodectomes intrapulmonaires. A propos de 3 observations. *Arch. Anat. Path.*, 23: 233, 1966.
58. LIEBOW, A. A. y CASTLEMAN, B.: Benign clear cell tumor of the lung (abstr.). *Am. J. Pathol.*, 43: 131, 1963.
59. BECKER, N. H. y SOIFER, I.: Benign clear cell tumor (sugar tumor) of the lung. *Cancer*, 27: 712, 1971.
60. HARBIN, W. P., MARK, G. J. y GREENE, R. E.: Benign clear cell tumor («sugar» tumor) of the lung. A case report and review of the literature. *Radiology*, 129: 595, 1978.
61. HOCH, W. S., PATCHEFSKY, A. S., TAKEDA, M. y GORDON, C.: Benign clear cell tumor of the lung. An ultrastructural study. *Cancer*, 33: 1328, 1974.
62. OZDEMIR, I. A., ZAMAN, N. U., RULLIS, I. y WEBB, W. R.: Benign clear cell tumor of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 68: 131, 1974.
63. SALE, G. F. y KULANDER, B. R.: Benign clear cell tumor of the lung with necrosis. *Cancer*, 37: 2355, 1976.
64. CONLAN, A. A., PAYNE, W. S., WOOLNER, L. B. y SANDERSON, D. R.: Adenoid cystic carcinoma (cylindroma) and mucoepidermoid carcinoma of the bronchus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76: 369, 1978.
65. PAYNE, W. S., ELLIS, F. H., WOOLNER, L. B. y MOERSCH, H. J.: The surgical treatment of cylindroma (adenoid cystic carcinoma) and mucoepidermoid tumors of the bronchus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 38: 709, 1959.
66. VERSKA, J. J. y CONNOLLY, J. E.: Bronchial adenomas in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 55: 411, 1968.
67. TANDLER, B.: Ultrastructure of adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Lab. Invest.*, 24: 504, 1971.
68. EVANS, R. W. y CRUICKSHANK, A. H.: Epithelial tumors of the salivary gland. W. B. Saunders Co., Filadelfia, 1970.
69. AXELSSON, C., BURCHARTH, F. y JOHANSEN, A. A.: Mucoepidermoid lung tumors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 65: 902, 1973.
70. LEONARDI, H. K., JUNG LEGG, Y., LEGG, M. A. y NEPTUNE, W. B.: Tráqueo-bronchial mucoepidermoid carcinoma. Clinicopathological features and results of treatment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76: 431, 1978.
71. OZLU, C., CHRISTOPHERSON, W. M. y ALLEN, J. D. Jr.: Mucoepidermoid tumors of the bronchus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 42: 24, 1961.
72. REICHLER, F. A. y ROSEMOND, G. P.: Mucoepidermoid tumors of the bronchus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51: 443, 1966.
73. SNIFFEN, R. C., SOUTTER, L. y ROBINS, L. L.: Mucoepidermoid tumors of the bronchus arising from surface epithelium. *Amer. J. Pathol.*, 34: 671, 1958.
74. TURNBULL, A. D., HUVOS, A. G., GOODNER, J. T. y FOOTE, F. W., Jr.: Mucoepidermoid tumors of bronchial glands. *Cancer*, 28: 539, 1971.
75. FOOTE, F. V. y FRAZELL, E. L.: Tumors of the major salivary gland. En «Atlas of Tumor Pathology». Fascículo 11. AFIP. Washington, 1954.
76. HEALEY, W. V., PERZIN, K. H. y SMITH, L.: Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. Classification, clinical-pathological correlation and results of treatment. *Cancer*, 26: 368, 1970.
77. ACKERMAN, L. V. y ROSAI, J.: Surgical Pathology. 5.ª ed. The CV Mosby Co. St. Louis, 1974.
78. KROE, D. J. y PITCOCK, J. A.: Benign mucous gland adenoma of the bronchus. *Arch. Pathol.*, 84: 539, 1967.
79. EMORY, W. B., MITCHELL, W. T. Jr y HATCH, H. B. Jr: Mucous gland adenoma of the bronchus. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 108: 1407, 1973.
80. LOPEZ DE LA RIVA, M., ALVAREZ FERNANDEZ, E. y LECONA ECHEVARRIA, M.: Adenoma bronquial de glándulas mucosas. *Patología*, 9: 29, 1976.
81. WEINBERGER, M. A., KATZ, S. y DAVIS, E. W.: Peripheral bronchial adenoma of mucous gland type. Clinical and pathological aspects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 29: 626, 1955.
82. PAYNE, W. S., SCHIER, I. J. y WOOLNER, L. B.: Mixed tumor salivary gland type of the bronchus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 49: 663, 1965.
83. FECHNER, R. E., BENTINCK, B. R. y ASKEW, J. B., Jr: Acinic cell tumor of the lung. A histologic and ultrastructural study. *Cancer*, 29: 501, 1972.
84. KATZ, D. R. y BUBIS, J. J.: Acinic cell tumor of the bronchus. *Cancer*, 38: 830, 1976.
85. FECHNER, R. E. y BENTINCK, B. R.: Ultrastructure of bronchial oncocytoma. *Cancer*, 31: 1451, 1973.
86. SANTOS-BRIZ, A., TERRON, J., SASTRE, R., ROMERO, L. y VALLE, A.: Oncocytoma of the lung. *Cancer*, 40: 1330, 1977.
87. ASKEW, J. B., Jr., FECHNER, R. E., BENTINCK, D. C. y JENSON, A. B.: Epithelial and myoepithelial oncocytes. U/S study of a salivary gland oncocytoma. *Arch. Otolaryngol.*, 93: 46, 1971.
88. AKHTAR, M., YOUNG, I. y REYES, F.: Bronchial adenoma with polymorphous features. *Cancer*, 33: 1572, 1974.
89. BATESON, E. M.: Relationship between intrapulmonary and endobronchial cartilage-containing tumors (so-called hamartomata). *Thorax*, 20: 447, 1965.
90. BUTLER, C., II y KLEINERMAN, J.: Pulmonary hamartoma. *Arch. Pathol.*, 88: 584, 1969.
91. OLDHAM, H. N., Jr., YOUNG, W. G., Jr. y SEALY, W. C.: Hamartoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 53: 735, 1967.
92. BATESON, E. M.: So-called hamartoma of the lung. A true neoplasm of the fibrous connective tissue of the bronchi. *Cancer*, 31: 1458, 1973.
93. PETHERAM, I. S. y HEARD, B. E.: Unique massive pulmonary hamartoma. Case report with review of hamartomata treated at Brompton Hospital in 27 years. *Chest*, 75: 95, 1979.
94. SERRANO MUÑOZ, F., NAVARRO, V. y CUETO, A.: Hamartoma lipomatoso endobronquial asociado a hernia hiatal gigante. *Rev. Clin. Esp.*, 141: 477, 1976.
95. HANSEN, B. F.: Intrabronchial polypoid hamartoma. A case report. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 11: 273, 1977.
96. MINASSIAN, H.: Uncommon pulmonary hamartomas. *Thorax*, 32: 360, 1977.
97. BATESON, E. M.: Cartilage-containing tumors of the lung. Relationship between the pure cartilaginous type (chondroma) and the mixed type (so-called hamartoma). An unusual case of multiple tumors. *Thorax*, 22: 256, 1967.
98. JONES, E. L., LUCEY, J. J. y TAYLOR, A. B.: Intrapulmonary lipoma associated with multiple pulmonary hamartomas. *Br. J. Surg.*, 60: 75, 1973.
99. ROENSPIES, U., MORIN, D., GLOOR, E., V. HOCHSTETTER, A. R., SAEGESSER, F. y SENNING, A.: Bronchopulmonale Hamartome, Chondrome, Fibrome und Myxome. *Schweiz. Med. Wschr.*, 108: 332, 1978.
100. QUILLARD, J., FABRE, M., LA-

- DOUCH, A., VIEILLEFOND, A. y PAILLAS, J.: Hamartomes intrapulmonaires de structure inhabituelle. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 24: 477, 1976.
101. HAYWARD, R. H. y CARABASI, R. J.: Malignant hamartoma of the lung: fact or fiction? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 53: 457, 1967.
102. KARPAS, C. y BLACKMAN, N.: Adenocarcinoma arising in a hamartoma of the bronchus associated with multiple benign tumors. *Am. J. Clin. Pathol.*, 48: 383, 1967.
103. STONE, F. J. y CHURG, A. M.: The ultrastructure of pulmonary hamartoma. *Cancer*, 39: 1064, 1977.
104. INCZE, J. S. y LUI, P. S.: Morphology of the epithelial component of human lung hamartoma. *Hum. Pathol.*, 8: 411, 1977.
105. WALSH, T. J. y HEALY, T. M.: Chondroma of the bronchus. *Thorax*, 24: 327, 1969.
106. CARNEY, J. A.: The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extraadrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *Cancer*, 43: 374, 1979.
107. KNACKE, J. E. y GROSS, M. D.: Extraadrenal paraganglioma, pulmonary chondroma and gastric leiomyoblastoma: Triad in young females. *AJR*, 132: 448, 1979.
108. TISSELL, L. E., ANGERVALL, L., DAHL, I., MERCK, CH. y ZACHRISSON, B. F.: Recurrent and metastasizing gastric leiomyoblastoma (epithelioid leiomyosarcoma) associated with multiple pulmonary chondrohamartomas. *Cancer*, 41: 259, 1978.
109. MÜLLER, M., RYNCKI, P. V., SAEGESSER, F. y GARDOL, D.: Hamartomes pulmonaires multiples bilateraux. A propos d'une jeune femme préalablement opérée d'une tumeur musculaire de l'estomac. *Schweiz. Med. Wschr.*, 104: 511, 1974.
110. BECKER, R. M., VILORIA, J. y CHIN, CH. J.: Multiple pulmonary leiomyomatous hamartomas in women. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 71: 631, 1976.
111. SILVERMAN, J. F. y KAY, S.: Multiple pulmonary leiomyomatous hamartomas. Report of a case with ultrastructure examination. *Cancer*, 38: 1199, 1976.
112. SULSER, H. y BÜHLER, H.: Multiple leiomyomatöse Hamartome der Lunge. *Schweiz. Med. Wschr.*, 105: 56, 1975.
113. POCOCK, E., CRAIG, J. R. y BULLOCK, W. K.: Metastatic uterine leiomyomata. A case report. *Cancer*, 38: 2096, 1976.
114. NORRIS, H. J. y PARMLEY, T.: Mesenchymal tumors of the uterus V: Intravenous leiomyomatosis. A clinicopathologic study of 14 cases. *Cancer*, 36: 2164, 1975.
115. TAUBER, H., WISSNER, S. E. y HASKINS, A. L.: Leiomyomatosis peritonealis disseminata. An unusual complication of genital leiomyomata. *Obstet. Gynecol.*, 25: 561, 1965.
116. BAHADORI, M. y LIEBOW, A. A.: Plasma cell granulomas of the lung. *Cancer*, 31: 191, 1973.
117. AREAN, V. M. y WHEAT, M. W., Jr.: Sclerosing hemangiomas of the lung. A case report and review of the literature. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 85: 261, 1962.
118. VAL BERNAL, F., GARIJO AYENSA, M. F. y ECHAVARRI, C.: Pseudotumores inflamatorios (histiocitomas) del pulmón. *Patología*, 6: 43, 1973.
119. BATES, H. R., BUIS, L. J. y JOHNS, TH. NP.: Endobronchial histiocytoma. *Chest*, 69: 705, 1976.
120. BUELL, R., WANG, N. S., SEEMAYER, TH. A. y AHMED, M. N.: Endobronchial plasma cell granuloma (xanthomatous pseudotumor). *Hum. Pathol.*, 7: 411, 1976.
121. LAGO VIGUERA, J., LOPEZ PUJOL, J., DOMINGUEZ REBOIRAS, S., LARRAURI, J. y SCHACKE DE MIGUEL, L.: Fibrous histiocytoma of the lung. *Thorax*, 31: 475, 1976.
122. NAIR, S., NAIR, K. y WEISBROT, I.: Fibrous histiocytoma of the lung (sclerosing hemangioma variant?). *Chest*, 65: 465, 1974.
123. BEDROSSIAN, C. W., VERANI, R., UNGER, K. M. y SALMAN, J.: Pulmonary malignant fibrous histiocytoma. Light and electron microscopy of a case. *Chest*, 75: 186, 1979.
124. KEMPSON, R. L. y KYRIAKOS, M.: Fibroxanthosarcoma of the soft tissues. A type of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer*, 29: 961, 1972.
125. STOUT, A. P. y LATTES, R.: Tumors of the soft tissues. En «Atlas of Tumor Pathology». 2.ª serie. Fascículo 1. AFIP. Washington, 1967.
126. KYRIAKOS, M. y KEMPSON, R. L.: Inflammatory fibrous histiocytoma. An aggressive and lethal lesion. *Cancer*, 37: 1584, 1976.
127. HERCZEG, E., WEISSBERG, D., ALMOG, CH. y PAJEVSKY, M.: Inflammatory fibrous histiocytoma of the bronchus. *Chest*, 73: 669, 1978.
128. HAAS, J. E., YUNIS, E. J. y TOTTEN, R. S.: Ultrastructure of a sclerosing hemangioma of the lung. *Cancer*, 30: 512, 1972.
129. HILL, G. S. y EGGLESTON, J. C.: Electron microscopic study of so-called «pulmonary sclerosing hemangioma». Report of a case suggesting epithelial origin. *Cancer*, 30: 1092, 1972.
130. KAY, S., STILL, W. J. S. y BORCHOWITZ, D.: Sclerosing hemangioma of the lung: An endothelial or epithelial neoplasm? *Hum. Pathol.*, 8: 468, 1977.
131. KENNEDY, A.: Sclerosing hemangioma of the lung: An alternative view of its development. *J. Clin. Pathol.*, 26: 792, 1973.
132. NAVAS PALACIOS, J. J., MARTIN ESCRIBANO, P., TOLEDO, J., GARZON, A., LARRU, E. y PALOMERA, J.: Sclerosing hemangioma of the lung: An ultrastructural study. *Cancer*, 44: 949, 1979.
133. WEBB, W. R. y GAMSU, G.: Sclerosing hemangioma of the lung. *Br. J. Radiol.*, 50: 213, 1977.
134. DAIL, D. y LIEBOW, A.: Intravascular bronchioloalveolar tumor (abstr.). *Amer. J. Pathol.*, 78: 6a-7a, 1975.
135. FARINACCI, CH. J., BLAUW, A. S. y JENNINGS, E. M.: Multifocal pulmonary lesions of possible decidual origin (so-called pulmonary deciduosis): report of a case. *Am. J. Clin. Pathol.*, 59: 508, 1973.
136. ANAYA, A., MENENDEZ, J. y FIGUERA D.: Carcinosarcoma del pulmón. Un tumor de características morfológicas peculiares. *Med. Clin.*, 66: 140, 1976.
137. BULL, J. C., Jr. y GRIMES, O. F.: Pulmonary carcinosarcoma. *Chest*, 65: 9, 1974.
138. CHAUDHURI, M. R.: Bronchial carcinosarcoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 61: 319, 1971.
139. DIACONITA, G.: Bronchopulmonary carcinosarcoma. *Thorax*, 30: 682, 1975.
140. JENKINS, B. J.: Carcinosarcoma of the lung. Report of a case and review of the literature. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 55: 657, 1968.
141. LUDWIGSEN, E.: Endobronchial carcinosarcoma. A case with osteosarcoma of pulmonary invasive part, and a review with respect to prognosis. *Virchows Arch. A (Pathol. Anat. Histol.)* 373: 293, 1977.
142. MOORE, TH. C.: Carcinosarcoma of the lung. *Surgery*, 50: 886, 1961.
143. RAZZUK, M. A., URSCHEL, H. C., Jr., RACE, G. J., ARNDT, J. H. y PAULSON, D. L.: Carcinosarcoma of the lung. Report of two cases and review of the literature. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 61: 541, 1971.
144. SULSER, H. y WINZELER, M.: Maligner Doppeltumor der Lunge: endobronchiales Karzinosarkom in linken und polipöses Pflasterzellkarzinom in rechten Oberlappen. *Schweiz. Med. Wschr.*, 107: 381, 1977.
145. WEAVER, P. C., BRANFOOT, A. C. y HARGROOVE, R. L.: An endobronchial carcinosarcoma treated by lobectomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 61: 300, 1971.
146. ROTH, J. A. y ELGUEZABAL, A.: Pulmonary blastoma evolving into carcinosarcoma. A case study. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 2: 407, 1978.
147. BATTIFORA, H. A.: Spindle cell carcinoma. U/S evidence of squamous origin and collagen production by the tumor cells. *Cancer*, 37: 2275, 1976.
148. LICHTIGER, B., MacKAY, B. y TESSMER, C. F.: Spindle cell variant of squamous carcinoma. *Cancer*, 26: 1311, 1970.
149. FRESNO FORCELLEDO, M., LORENZO ROLDAN, J. C., ALLENDE MONCLUS, H., FERNANDEZ LLAMAZARES, J. y ARMENGOL MIRO, Jr.: Carcinosarcoma y pseudosarcoma de esófago. Revisión de la literatura y estudio comparativo a propósito de dos observaciones personales. *Patología*, 10: 39, 1977.
150. OSAMURA, R. Y., SHIMAMURA, K., HATA, J., TAMAOJI, N., WATANABE, K., KUBOTA, M., YAMAZAKI, SH. y MITOMI, T.: Polypoid carcinoma of the esophagus. A unifying term for carcinosarcoma and pseudosarcoma. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 2: 201, 1978.
151. SPENCER, H.: Pulmonary blastomas. *J. Path. Bact.*, 82: 161, 1961.
152. FUNG, CH., LO, J. W., YONAN, TH. N., MILLOY, F. J., HAKAMI, M. M. y CHASGUS, G. W.: Pulmonary blastoma. An U/S study with a brief review of literature and a discussion of pathogenesis. *Cancer*, 39: 153, 1977.
153. HAN, S. S., WILLS, J. S. y ALLEN, O. S.: Pulmonary blastoma. Case report and literature review. *Amer. J. Roentgenol.*, 127: 1048, 1976.
154. JAYET, A., BOSIC, C. y SAEGESSER, F.: Pneumoblastomes. A propos de deux observations. *Schweiz. Med. Wschr.*, 107: 349, 1977.
155. KENNEDY, A. y PRIOR, A. L.: Pulmonary blastoma: A report of 2 cases and a review of the literature. *Thorax*, 31: 776, 1976.
156. LIEUTAUD, R., CRESTHIAN, M. A., VAGUE, D., JAQUEMIER, J. y CHOUX, R.: Tumeurs malignes bitissulaires du poumon. A propos de deux observations. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 26: 158, 1978.
157. MacCANN, M. P., FU, Y. S. y KAY, S.: Pulmonary blastoma: Light and electron microscopic study. *Cancer*, 38: 789, 1976.
158. MARSDEN, H. B. y SCHOLTZ, C. L.: Pulmonary blastoma. *Virchows Arch. A (Pathol. Anat. Histol.)*, 372: 161, 1976.
159. MEINICKE, R., BAUER, F., SKOURAS, J. y MOTTU, F.: Blastomatous tumors of the respiratory tract. *Cancer*, 38: 818, 1976.
160. PEACOCK, M. J. y WHITWELL, F.: Pulmonary blastoma. *Thorax*, 31: 197, 1976.
161. VALDERRAMA, E., SALUJA, G., SHENDE, A., LANZKOWSKY, PH. y BERKMAN, J.: Pulmonary blastoma. Report of two cases in children. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 2: 415, 1978.
162. BAUERMEISTER, D. E., JENNINGS, E. R., BELAND, A. H. y JUDSON, H. A.: Pulmonary blastoma: A form of carcinosarcoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 46: 322, 1966.
163. NAZARI, A., AMIR-MOKRI, E., SARRAM, A. y YAGHMAI, I.: Pulmonary blastoma. *Chest*, 60: 187, 1971.
164. HEARD, B. E. y WRIGHT, G. P.: The Lungs. En Symmers WStC (ed): Systemic Pathology. 2.ª ed. Vol. 1. Churchill Livingstone, Londres, 1976.