



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

ESPECIALIDAD MÉDICA EN PEDIATRÍA

**NÓDULO PULMONAR SOLITARIO EN PEDIATRÍA: TUMOR
MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO
Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA: RAÚL MEZA ARREDONDO

TUTOR: DR. JOSE MARTÍN PALACIOS ACOSTA

MÉXICO, D.F. MARZO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

- 1. Título**
- 2. Resumen**
- 3. Antecedentes y marco teórico**
- 4. Caso clínico**
- 5. Discusión**
- 6. Conclusión**
- 7. Referencias bibliográficas**

TÍTULO

“NÓDULO PULMONAR SOLITARIO EN PEDIATRÍA: TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA”

RESUMEN

El nódulo pulmonar solitario (NPS) es definido como una lesión pulmonar focal, redonda u oval con un diámetro menor a 3cm, completamente rodeada por tejido pulmonar, y que no está asociada con atelectasias, adenopatía o neumonía.

Debido a que hay un gran número de causas para el NPS, el paso clínico inicial debe ser el determinar si la lesión es benigna o maligna y el uso de tomografía espiral computarizada con uso de medio de contraste intravenoso es el estudio de imagen de elección para este fin; y debe considerarse en todos los NPS de reciente diagnóstico; con lo que se considerará a la toracotomía como el abordaje estándar para la resección de nódulos pulmonares.

El tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) es un tumor compuesto por células fusiformes diferenciadas de músculo liso y fibroblastos, usualmente acompañadas por células plasmáticas, linfocitos e histiocitos. Aunque muchos reportes sugieren una patogénesis inflamatoria con una respuesta exagerada al daño tisular, también hay reportes que sugieren una naturaleza neoplásica real con cambios clonales reales en el cromosoma 2. Los pacientes se presentan frecuentemente asintomáticos pero cuando existen síntomas estos comúnmente consisten en fiebre, tos, dolor torácico, hemoptisis y pérdida de peso.

La utilidad de los corticoesteroides, quimioterapia y radioterapia en su manejo aun no es clara.

ABSTRACT

The solitary Pulmonary Nodule (SPN) is defined as a focal round or oval lung lesion with a diameter smaller than 3cm, completely surrounded by lung tissue that is not associated with atelectasis, lymph node enlargement or pneumonia.

Because there are a number of causes of SPN, the initial clinical step must be to determine whether the lesion is benign or malignant; and spiral CT with IV contrast is the imaging modality of choice, and should be obtained on all newly diagnosed SPN considering thoracotomy as the standard approach for resection of pulmonary nodules.

The “Inflammatory Myofibroblastic tumor (IMT)” is a tumor composed of differentiated spindle cells, usually accompanied by plasma cells, lymphocytes and histiocytes. Although most reports suggest an inflammatory pathogenesis with an exaggerated response to tissue damage, there are reports suggesting a true neoplastic nature with clonal chromosomal changes in chromosome 2. Patients are often asymptomatic but when symptoms do occur they commonly consist of fever, cough, pain, hemoptysis or weight loss.

The role of corticosteroids, chemotherapy or radiation therapy is unclear.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

El nódulo pulmonar solitario (NPS) es definido como una lesión pulmonar focal, redonda u oval con un diámetro menor a 3cm, completamente rodeada por tejido pulmonar, y que no esta asociada con atelectasias, adenopatía o neumonía.²

Se reporta la presencia de NPS en el 0.09 al 0.2% de todas las radiografías de tórax, que con el uso de TC aumenta a un 14.8% aunque por la alta resolución de este estudio se incluyen también nódulos menores a 5mm.³ El 90% de estas son hallazgos incidentales al realizar el estudio por alguna otra causa.¹

Existe una amplia cantidad de etiologías para un NPS, las causas mas comunes se exponen en la tabla 1.⁵

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de un NPS

Lesiones Malignas	Lesiones benignas	Infeciosas	No infecciosas	Congénitas	Otras
Carcinoma broncogénico	Hamartoma	Tuberculosis	Artritis reumatoide	Quiste broncogénico	Hematoma
Carcinoma de células pequeñas	Lipoma	Mycobacterias atípicas	Granulomatosis de Wegener		Bronquiolitis obliterante
Carcinoma de células gigantes	Fibroma	Histoplasmosis	Sarcoidosis		Pseudotumor
Adenocarcinoma		Coccidioidomicosis			Infarto pulmonar
Carcinoma escamoso		Blastomicosis			Amiloidoma
Metástasis solitaria		Aspergiloma			Atelectasias circulares
Carcinoide		Áscaris			Impactación mucoide
Otra/raras		Absceso bacteriano			

Debido a que existe una amplia cantidad de etiologías para un NPS, el paso inicial de su evaluación es determinar si la lesión es benigna o maligna. ³

Características clínicas tales como mayor edad, contacto con humo de cigarro y antecedentes de patología oncológica aumentan la probabilidad de que un NPS

sea de etiología maligna; así como también los datos aportados por radiografías de tórax seriadas y más sensible aún los datos por TC, entre los cuales destacan:

1. la presencia de calcificaciones en el NPS, con patrones variables, como son calcificaciones centrales, difusas, laminares y en patrón de palomita de maíz, hacen sospechar enfermedad benigna.
2. la tasa de crecimiento del nódulo, encontrando que lesiones benignas presentan un tiempo de duplicación en el tamaño menor a 1 mes o mayor a 16 meses, en tanto que lesiones malignas presentan la misma duplicación del tamaño en un periodo entre 40 y 360 días.
3. la presencia de grasa en el nódulo, lo cual da seguridad en poder clasificarlo como un hamartoma.
4. la presencia de un NPS con una cavidad central, sugerente de un fungoma; y por último
5. la morfología del nódulo habla de enfermedad benigna cuando es esférico con bordes redondeados, sin embargo 20 a 34% de los NPS con esta apariencia resultan en malignidad. ¹

La TC helicoidal con medio de contraste IV es el estudio de imagen de elección para los pacientes con un NPS y debe realizarse en todos estos pacientes al inicio de su abordaje diagnóstico para caracterizar el nódulo y su localización, así como para evaluar invasión mediastinal (50% sensibilidad y 89% de especificidad), diafragmática y de la pared torácica (14% sensibilidad y 99% especificidad). Swenson et al encontraron que nódulos que captaban medio de contraste reportando más de 20 unidades Hounsfield predecían malignidad, mientras que

reportes menores a 15 unidades Hounsfield eran características de lesiones benignas, con una sensibilidad del 98% y especificidad del 73%.¹

Actualmente se esta llevando a cabo en los estudios de TC, la detección auxiliada por computadora (CAD), sistema que aumenta la sensibilidad para la detección de nódulos pulmonares mediante un software que identifica lesiones potenciales, valorándolas en términos de forma, tamaño, densidad y otras características, y las marca con un circulo, además de formar una reconstrucción en 3D de cada nódulo identificado, para que esta pueda ser rotada y asi examinar la forma del nódulo y su relación con estructuras vecinas; aunque la experiencia en el uso de CAD en pediatría aun requiere del desarrollo de estudios en el futuro.⁶

La imagen por resonancia magnética (IRM) demostró tener sensibilidad y especificidad similar a la TC en la misma evaluación, por lo que su utilidad es muy limitada y solo parece ser útil en pacientes en que no se pueda hacer uso del medio de contraste IV.¹

La tomografía por emisión de positrones usando 18F-fluorodeoxyglucosa (FDG PET) es una modalidad de imagen no invasiva para la evaluación de NPS, y sus mediciones permiten un análisis cuantitativo, y no solo por interpretación, debido a que la utilización de glucosa por los tejidos en una lesión puede ser medida por el: “valor máximo de absorción estandarizado” (SUV). Por lo que su uso puede ser de utilidad en la práctica clínica diaria si esta modifica el manejo de pacientes, con una mejor preselección entre lesiones que requieran un procedimiento quirúrgico de toracotomía y resección pulmonar, y aquellas lesiones que no lo requieran. En el estudio de Grgic A et al. se encontró que NPS con un SUV menor a 2.0 mostro

una probabilidad de mas del 90% de ser benigno (sensibilidad 96%, especificidad 55%), en 9 de 80 casos con malignidad (11%) se encontró un SUV entre 2.0 y 4.0, mientras que 42 de 60 casos con enfermedad maligna (73%) reportaron un SUV mayor a 4.0.²

El diagnóstico histopatológico por aspiración con aguja fina transtorácica (AAFTT), aunque es mucho menos invasiva que la cirugía, solo puede ser usada como diagnóstica y no como terapéutica, la sensibilidad para malignidad es del 64 al 100%, desafortunadamente la sensibilidad para el diagnóstico de una lesión benigna es solo del 12 al 68%. Por lo que solo se recomienda en pacientes que no son candidatos a intervención quirúrgica, para establecer un diagnóstico histopatológico. La AAFTT esta contraindicada en pacientes con un solo pulmon, y relativamente contraindicada en pacientes con hipertensión pulmonar, coagulopatias o malformaciones vasculares; y la complicacion mas frecuentes de este procedimiento es el neumotórax en el 25 a 30% de los pacientes, con necesidad en un 5 a 10% de estos pacientes de colocar un sello pleural, y secundariamente hemorragia en un 10%.¹

El paciente con un NPS sin apariencia benigna, debe ser considerado maligno hasta no demostrar lo contrario, y la resección quirúrgica del nódulo es el abordaje diagnóstico y terapéutico ideal. Aunque si al momento de la resección, el estudio histopatológico transoperatorio se reporta positivo para malignidad, se deberá realizar una lobectomía incluyendo los ganglios linfáticos mediastinales. ¹

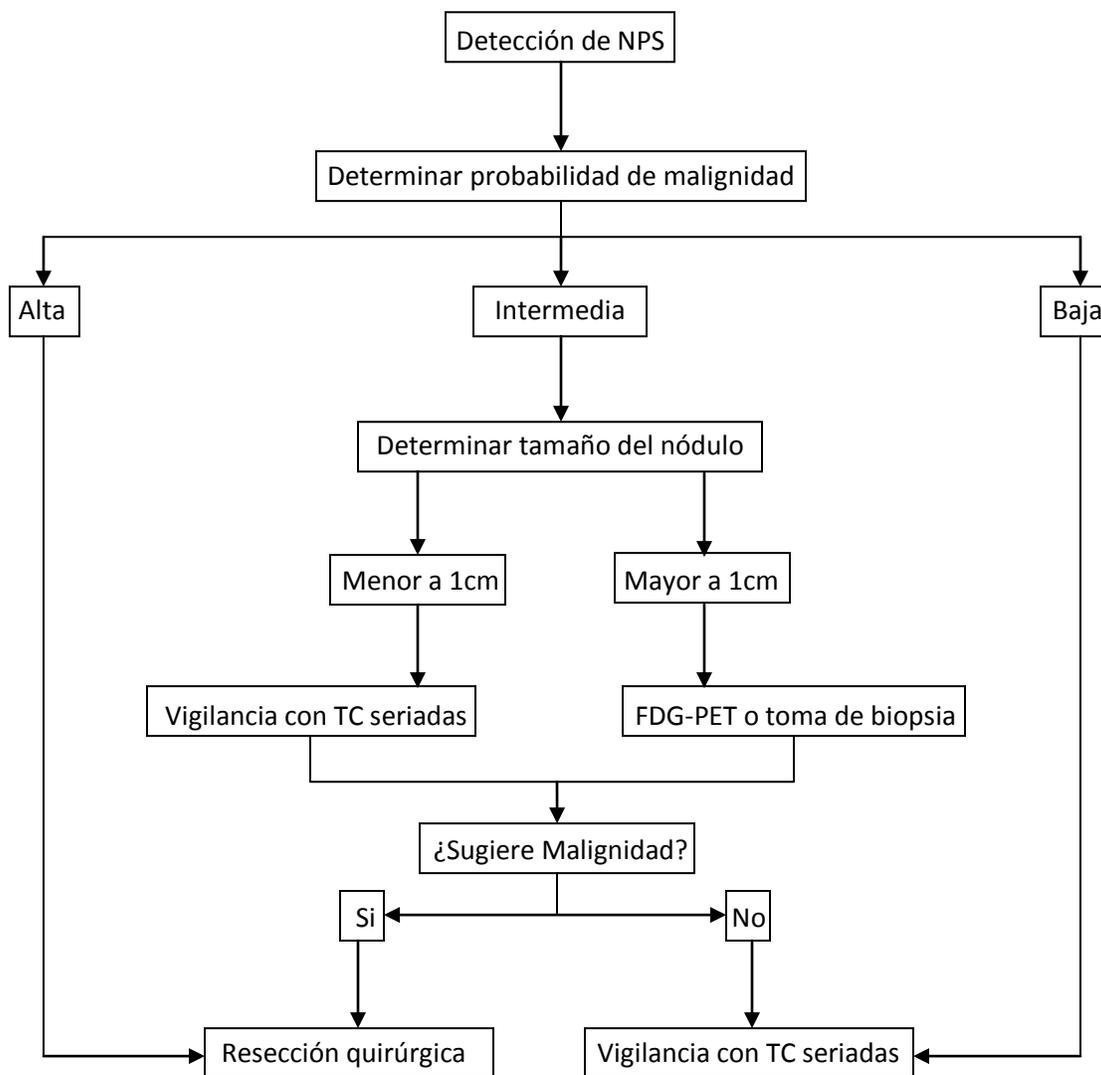
En la actualidad la toracotomía es considerada el procedimiento estándar para la obtención de tejido del tórax, sin embargo la toracoscopía video-asistida (VATS)

ha ido ganando aceptación por los beneficios que ofrece, como son menor dolor, menor estancia intrahospitalaria, menor tamaño en la cicatriz y menor desarrollo de escoliosis; aunque la VATS aun muestra una deficiencia para el manejo de lesiones profundas, reportando hasta un 63% de falla en la resección de lesiones profundas. ⁴

Para asistir la VATS la radiología intervencionista ha localizado los nódulos profundos usando diferentes técnicas, entre las cuales se encuentran: tinciones (azul de metileno, Carme indigo), marcadores radiográficos (Tc-99m, microcoils, bario, lipiodol) y cables para localización. Y estas, en combinación con el uso de la TC ha logrado guiar la VATS para el manejo de los nódulos profundos, sin embargo tanto las técnicas de localización como la TC presentan aun riesgos para valorar, como son la exposición a radiación, la asociación de neumotórax y sangrado al inyectar la tinción o el marcador radiográfico, un incorrecto marcaje derramando tinción sobre tejido circundante al nódulo, lo que llevaría a una excesiva resección de tejido sano, y finalmente el riesgo de implantación tumoral en el túnel de trayecto de los cables para localización.⁴

Por eso estudios recientes han demostrado éxito en el uso del ultrasonido para visualizar las lesiones y guiar la VATS, usando un abordaje transtorácico y transbronquial. La mejor región para colocar el transductor de ultrasonido es la región más cefálica o mas caudal del pulmón, para así maximizar el área a observar; pero como se menciona previamente la TC es el método de elección para la identificación de NPS nuevos, por lo que la guía por ultrasonido solo se debe usar en lesiones unifocales previamente identificadas por TC, y no para identificar nuevas lesiones.⁴

A continuación se muestra el algoritmo propuesto para determinar la conducta a seguir en NPS. 7



CASO CLÍNICO

Niño de 3 años de edad, previamente sano, que inicia su padecimiento 2 meses previos a su ingreso al presentar astenia, adinamia, diaforesis y fiebre de 38 C, controlada con antipiréticos, y agregándose de forma paulatina disnea de medianos esfuerzos que progresa a disnea de pequeños esfuerzos, con necesidad de postura con tres almohadas para conciliar el sueño fisiológico, iniciando posteriormente con tos no productiva, no disneizante, no cianozante ni emetizante y reportando una pérdida de peso de dos kilogramos en dos meses.

A su ingreso, a la exploración física se encuentra con faringe hiperémica, con descarga retranasal y tórax con exploración de campos pulmonares encontrando hipoventilación basal bilateral y

Ruidos cardiacos con presencia de soplo sistólico plurifocal grado II.

Se realizan estudios de laboratorio los cuales reportan:

Biometría hemática: Hemoglobina 8.6 g/dl, Hematocrito 26.4%, plaquetas 650mil, leucocitos 7800, neutrófilos 72.2%, Linfocitos 20.4%, monocitos 6.9%.

Tiempos de coagulación: Tiempo de Protrombina 13.2 segundos, 94.9% de actividad, Tiempo de tromboplastina 35.6 segundos.

Marcadores tumorales: alfafetoproteína 0.8 UI/ml (normal: 0.5 – 5.5), hormona gonadotrofina coriónica menor a 2 mUI/ml (normal: 0.0 – 5.0)

Se realizan estudios de gabinete los cuales reportan:

Radiografía tele de tórax con imagen radiopaca en región superior de mediastino posterior, sin ensanchamiento del mismo, resto normal.

La radiografía lateral derecha de tórax localiza la imagen radiopaca en la región posterior del mediastino superior

Tomografía Axial Computarizada de mediástino con lesión de 46mm de diámetro con densidad homogénea, sin calcificaciones, con ganglios negativos.

Como tratamiento se realiza una lobectomía superior derecha por toracotomía preservadora de músculos, localizando nódulo pulmonar en lóbulo superior derecho, procediendo a disecar cisura pulmonar hasta llegar al hilio pulmonar, se ligan estructuras vasculares (3 venas y 1 arteria) y posteriormente se localiza bronquio el cual se corta y liga verificando ausencia de fuga de aire. Se disecan ganglios hiliares, se coloca sonda pleural, se afronta costilla con Ethibón, musculos intercostales con súrgete de vicryl, se afrontan musculos preservados y se cierra piel con monocryl. sin complicaciones.

Reporte de patología:

1. lóbulo pulmonar superior derecho:
 - tumor miofibroblástico inflamatorio (pseudotumor inflamatorio / granuloma de células plasmáticas) (5 x 4.3 x 3.3 cm), bronquio-hiliar, peribronquial y mediastinal con necrosis focal, sin tumor en el borde quirúrgico (bronquial) de resección.
 - Bronquiolitis folicular obstructiva.
 - Edema y hemorragia pulmonar reciente y hemosiderosis.
2. Ganglios linfáticos hiliares (5):
 - negativos para neoplasia con cambios histiosinuales reactivos.
3. Lesión hiliar:
 - tumor miofibroblástico inflamatorio.

Actualmente asintomático y con buena evolución.

DISCUSIÓN

El tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI), previamente llamado pseudotumor inflamatorio, fibroxanthoma, xanthogranuloma, granuloma de células plasmáticas e histiocitoma fibroso, es una neoplasia mesenquimal compuesta por células fusiformes diferenciadas de músculo liso y fibroblastos, usualmente acompañadas por células plasmáticas, linfocitos e histiocitos. ^{8, 9, 14}

El TMI fue inicialmente descrito de localización pulmonar, aunque se han descrito lesiones similares en otros sitios que incluyen cabeza y cuello, órganos intraabdominales, sistema nervioso central y tracto urinario. No se conoce su etiología pero la mayoría de los reportes sugieren una patogénesis inflamatoria y una respuesta exagerada al daño tisular con una subsecuente formación de un pseudotumor.⁹ Hay reportes que también sugieren una naturaleza neoplásica real con cambios clonales en el cromosoma 2, cambios que se han encontrado en la región 2p23, lo que determinaría que por lo menos algunos TMI son efectivamente neoplasias más que procesos reactivos.^{10, 13}

Aunque en la clasificación actual los TMI son considerados histológicamente miofibroblásticos, el marcador para detección de músculo liso diferenciado, cuyo mecanismo es el de identificar la actina del músculo liso (AML), no siempre marca positividad.¹⁴

En un estudio realizado por Farris et al. solo el 56% de los casos mostraron positividad con el marcador AML, mientras que en el 100% de los casos se encontraron marcadores CD68, factor XIIIa y S-100 positivos, así como en el 100% de los casos se reportó la presencia de infiltrados inflamatorios formados

por linfocitos T y B, lo que sugiere que una diferenciación miofibroblástica no es una característica necesaria en estas lesiones.¹⁴

Los TMI son tumores pulmonares primarios relativamente comunes en la población pediátrica, formando aproximadamente el 20% de todos los tumores primarios a nivel pulmonar a esta edad y se ha encontrado una distribución equivalente entre sexos.^{10, 14}

El TMI es usualmente descubierto como una masa solitaria en la periferia del pulmón, pero en algunos casos es detectado como una masa endobronquial que se presenta con sintomatología clínica respiratoria.¹²

El cuadro clínico es comúnmente asintomático pero cuando se presentan síntomas, estos comúnmente consisten en fiebre, tos, dolor torácico, hemoptisis y pérdida de peso.¹⁰

Los estudios de imagen en el TMI son inespecíficos y pueden mostrar desde un nódulo pulmonar solitario periférico de apariencia benigna, hasta una apariencia tumoral agresiva con invasión y metástasis. Cuando un TMI se presenta como una masa central, frecuentemente hay involucro de estructuras mediastinales e hiliares; y normalmente es inusual encontrar calcificaciones, pero hasta en un 15% de los casos estas están presentes.¹⁰

Por FDG PET no se puede diferenciar entre un TMI y una neoplasia maligna debido a que ambos reportan actividad metabólica aumentada; y el uso de AAFIT normalmente no hace diferencia entre un sarcoma, una neoplasia de bajo grado de malignidad y un TMI, por lo que el diagnóstico es difícil y en ocasiones solo es posible después de la resección y estudio inmunohistoquímico de la tumoración.¹⁰

Macroscópicamente un TMI es una tumoración bien circunscrita, de forma redonda a ovoide, y que en la mayoría de los casos tiene un tamaño que va de 1 a 6cm, pero que puede ser tan grande como 36cm. La invasión a pleura, mediastino y pared torácica es vista en el 5 a 10% de los casos, y las tumoraciones con un patron polipoide endobronquial corresponden al 12% de los casos.¹⁴

Histológicamente hay predominancia de células fusiformes en una matriz mixoide o fibroxantomatosa, el núcleo de las células fusiformes es oval con cromatina fina y su citoplasma es eosinofílico; células inflamatorias como linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos pueden predominar; y es raro observar mitosis o formaciones vasculares.¹⁴

Los estudios que sugieren una etiología neoplásica en el TMI son: la citometría de flujo, la cual en algunos estudios ha reportado índices aneuploides (hiperdiploidia) en el TMI, y el estudio citogenético el cual ha reportado anormalidades cromosómicas, principalmente la traslocación de el gen ALK en el cromosoma 2p23 al cromosoma 5, y reactividad con p53, la cual es rara, pero se ha asociado con recurrencia y transformación maligna.¹⁴

El tratamiento de el TMI debe consistir en una resección radical. Melloni et al. Y Lee et al.^{11, 12} demostraron en sus series que la resección completa en una tumoración menor o igual a 3cm se asocio a una mayor sobrevivencia, con cifras de 82% y 74% en la tasa de sobrevivencia a 3 y 5 años respectivamente. Hay una baja incidencia de recurrencia y solo en un 5% de los casos se reporta invasión extrapulmonar o metástasis.¹⁴ El rol de los corticoesteroides, la quimioterapia y la radioterapia aun no es clara.¹⁰

CONCLUSIÓN

BIBLIOGRAFIA

1. Tan-Bethany B, Flaherty-Kevin R, Kazerooni-Ella A, Lannettoni-Mark D. The solitary pulmonary nodule. CHEST journal 2003;123:89-96.
2. Grgic A, Yuksel Y, Groschel A, Schafers-Hans J, Sybrecht-Gerhard W, Kirsch-Carl M, et al. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using 18F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1087-1094.
3. Albert-Ross H, Russell-John J. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. American Academy of Family Physicians 2009;80:827-831.
4. Gow-Kenneth W, Saad-Daniel F, Koontz C, Wulkan-Mark L. Minimally invasive thoracoscopic ultrasound for localization of pulmonary nodules in children. Journal of pediatric surgery 2008;43:2315-2322.
5. Thiessen-Nicholas R, Bremner R. The solitary Pulmonary Nodule: approach for a general surgeon. Surg Clin N Am 2010;90:1003-1018.
6. Helm-Emma J, Silva-Cicero T, Roberts-Heidi C, Manson D, Seed-Mike TM, Amaral-Joao G, et al. Computer-aided detection for the identification of pulmonary nodules in pediatric oncology patients: initial experience. Pediatr Radiol 2009;39:685-693.
7. Weinberger SE. Diagnostic evaluation and initial management of the solitary pulmonary nodule. UpToDate. 2007; 15:1-23

8. Sacco O, Gambini C, et al. Atypical steroid response in a pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor. *Pediatric Pulmonology*. 2010; 45:721-726
9. Thistlethwaite P, Renner J, Duhamel D, Makani S, Lin G, Jamieson S, et al. Surgical management of endobronchial inflammatory myofibroblastic tumors. *Ann thorac Surg* 2011;91:367-372.
10. Van-Heuvel DA, Keijsers R, Van-Es H, Bootsma-Gerben P, De-Bruin P, Schramel F, et al. Invasive inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Journal of thoracic oncology* 2009;7:923-926.
11. Melloni G, Carretta A, et al. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79:426-432
12. Joo-Lee H, Shun-Kim J, Soo-Choi Y, Kim K, Mog-Shim Y, Han J, et al. Treatment of inflammatory myofibroblastic tumor of the chest: the extent of resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:221-224.
13. Seung-Hyun J, Seon-Hee Y, Hae-Jin H, Chan-Kwon J, Sug-Hyung L, Dong-Hoon K, et al. Copy number alterations and expression profiles of candidate genes in a pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor. *Lung Cancer* 2010;70:152-157.
14. Farris AB, Mark EJ, Kradin RL. Pulmonary "inflammatory myofibroblastic" tumors: a critical examination of the diagnostic category based on quantitative immunohistochemical analysis. *Virchows Arch* 2007;450:585-590.