

**Miguel Martínez-Rodríguez**  
**David Ramos Soler** (\*\*)  
**Ana María Calatayud Blas**  
**Empar Mayordomo Aranda**  
**María Jesús Nicolau Ribera**  
**Ángela Jordá Miñana** (\*\*\*)  
**Miguel Cerdá-Nicolás** (\*\*)  
**Antonio Llombart-Bosch** (\*\*)

Servicio de Anatomía Patológica I  
Hospital Clínico Universitario,  
Valencia.

(\*\*) Departamento de Patología.

Universitat de Valencia

(\*\*\*) Servicio de Ciudadanos

Intensivos, Hospital Clínico

Universitario, Valencia.

---

#### **Correspondencia:**

Miguel Martínez Rodríguez.

Hospital Clínico Universitario de

Valencia. Servicio de Anatomía

Patológica. Av. Blasco Ibáñez, 17

46010. VALENCIA.

Tel: +34 610 406 205

E-mail: [miguelmartinez@comv.es](mailto:miguelmartinez@comv.es)

## **Miocarditis de células gigantes: caso de evolución rápida y fatal.**

La miocarditis de células gigantes (MCG) es una patología extremadamente infrecuente de origen desconocido y evolución fatal, que presenta histológicamente infiltrado inflamatorio miocárdico con presencia de células multinucleadas gigantes, sin apreciarse formación de granulomas. En el estudio inmunohistoquímico, las CGM expresan el marcador propio de la estirpe macrófaga CD68, siendo negativos para los marcadores musculares desmina y actina. La MCG se ha asociado a diversas entidades autoinmunes, infecciones virales, neoplasias y fármacos. Presentamos los resultados obtenidos de la necropsia realizada a un paciente de 55 años, que mostró de forma simultánea MCG, tiroiditis linfocitaria y mesotelioma pleural maligno, asociación no descrita hasta el momento en la literatura.

**Palabras clave:** Miocarditis células gigantes, proceso autoinmune, tiroiditis linfocitaria, asociación a mesotelioma

## **INTRODUCCIÓN**

La miocarditis de células gigantes (MCG) es una patología poco frecuente de origen desconocido caracterizada histológicamente por la presencia en el miocardio de un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células multinucleadas gigantes (CMG), con necrosis de extensión variable y sin evidencia de lesiones granulomatosas (Cooper et al. 1997; Okura et al. 2003). Clínicamente la MCG suele ir precedida de síndrome gripal (Davidoff et al. 1991; Rosenstein et al. 2000; Fernández-Yañez et al. 2002) para posteriormente presentarse como fracaso cardíaco progresivo con arritmias ventriculares (Fernández et al. 1999; Fernández-Yañez et al. 2002) y fatal desenlace.

Su etiología se ha relacionado principalmente con procesos de origen autoinmune.

La rápida evolución de la enfermedad hace que en numerosas ocasiones el diagnóstico se realice post mortem. Actualmente el tratamiento más eficaz es el trasplante cardíaco, aunque posteriormente puede observarse recurrencia de la enfermedad en el corazón trasplantado, empleándose como medidas paliativas hasta el mismo corticoterapia, inmunosupresores, betabloqueantes y asistencia biventricular.

## **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Se presenta el caso de un paciente varón de 55 años de edad, que muestra durante un mes clínica de disnea y tos seca, asociado a un cuadro infeccioso pulmonar de 9 días de evolución y un episodio de urticaria aguda. El paciente ingresa en urgencias médicas con cuadro sincopal del que se recupera en poco tiempo. Se observa taquicardia sinusal con trastornos en la conducción intra-ventricular. El

paciente muestra empeoramiento progresivo sin respuesta a drogas vasoactivas y fallece. Clínicamente existe sospecha de amiloidosis sobre la base de los datos ecográficos obtenidos.

Los hallazgos necrópsicos nos muestran a nivel macroscópico (**Fig 1**) pericarditis petequial hemorrágica con zona de hemorragia sub-pericárdica de 1,2 cm en pared anterior de la aurícula derecha y discreta dilatación de la misma. El ventrículo izquierdo presenta a su vez signos de necrosis difusa nivel subendocárdico, compatible con miocarditis, y moderada fibrosis. El peso del corazón y las medidas de las válvulas cardíacas se encuentran dentro de la normalidad. Las arterias coronarias eran permeables. A nivel pulmonar se observó congestión vascular bilateral. En el hígado y el bazo no se apreciaron lesiones macroscópicas evidentes, presentando, a nivel intestinal, enteritis y colitis isquémica. El resto de los órganos se encontraban sin hallazgos macroscópicos de interés.



Figura 1: Fotografía macroscópica que muestra el corazón seccionado con presencia de múltiples focos hemorrágicos.

El estudio microscópico del corazón revela una amplia sustitución de fibras miocárdicas por un infiltrado inflamatorio mononuclear rico en linfocitos y macrófagos, CMG y elevada presencia de eosinófilos (**Fig 2 y 3**). No se observaron formaciones granulomatosas. Mediante el uso de técnicas inmunohistoquímicas se confirma la estirpe macrófaga de las CMG (expresión de CD68) y se descarta por tanto su origen muscular (ausencia de expresión de actina y desmina) (**Fig 4A, 4B y 4C**). Asimismo se observa negatividad de las CMG frente a CD8, CD20, CD34, calretinina y F XIIIa. El índice

proliferativo (Ki 67) demostró ser menor del 5%. (**Fig. 4D**). El infiltrado linfocitario miocárdico presenta en su mayoría expresión inmunohistoquímica de CD8, observándose un escaso marcaje para CD4. Se descarta por otro lado la presencia de micobacterias en tejido cardíaco (tinción de Ziehl Nielsen), la presencia de hongos (tinción de PAS) y la presencia de enterovirus (técnicas de PCR, realizada sobre muestras de miocardio procesado en parafina).

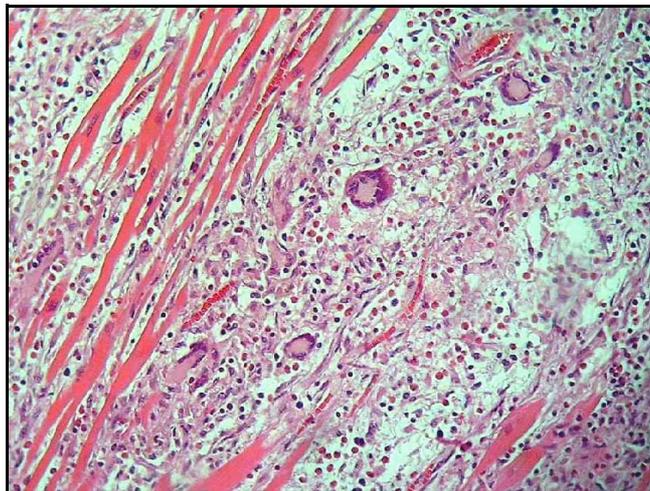


Figura 2: Visión de las células multinucleadas gigantes con necrosis y numerosos linfocitos y eosinófilos (H&E, 10x).

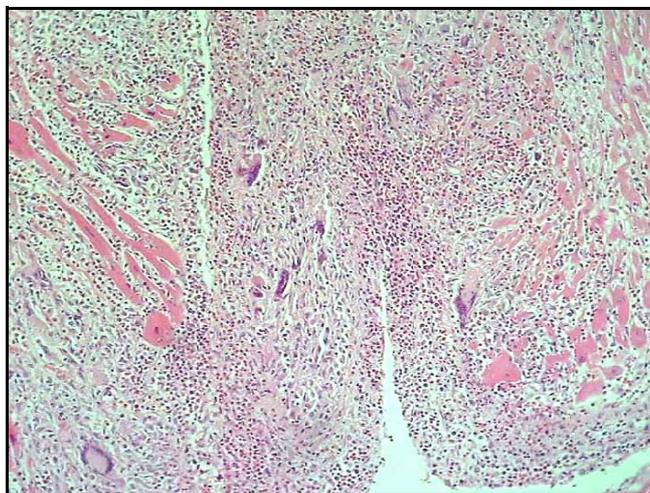


Figura 3: Visión del miocardio (H&E, 4x).

Los pulmones presentan un patrón histológico de EPOC tipo enfisema bulloso, junto a un engrosamiento pleural de células cuboideas y cilíndricas que se disponen formando estructuras papilares (**Fig. 5**). Inmunohistoquímicamente estas células presentaron positividad intensa para calretinina y WT-1, confirmando su origen mesotelial

y emitiéndose el diagnóstico de mesotelioma pleural epitelial papilar maligno.

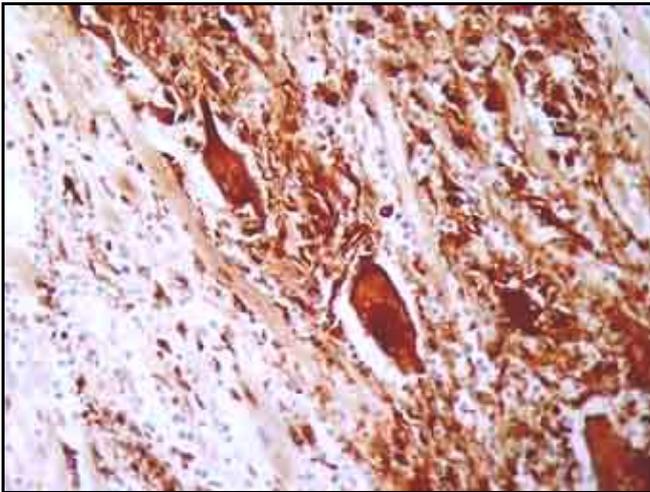


Figura 4A: Marcaje inmunohistoquímico de las CMG con CD68 (A, 20x).

El tiroides muestra moderada inflamación crónica compatible con tiroiditis linfocitaria (**Fig. 6**).

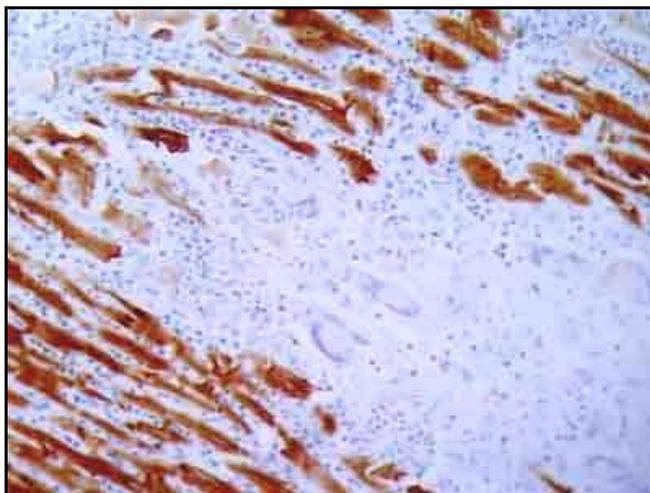


Figura 4B: Marcaje inmunohistoquímico de las CMG desmina (B, 20x).

El resto de órganos no presentaron hallazgos patológicos relevantes.

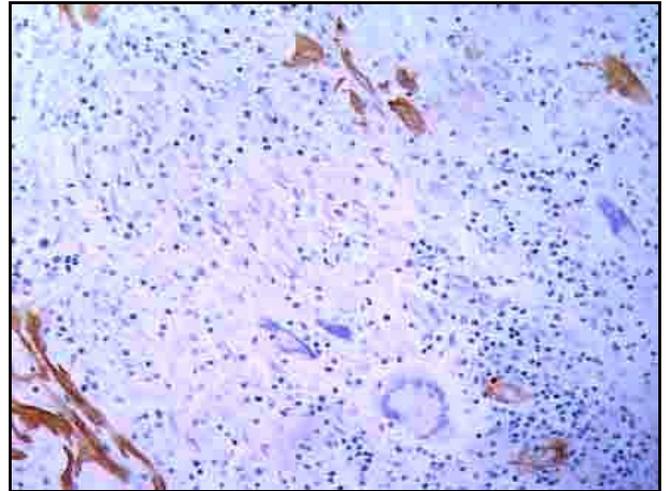


Figura 4C: Marcaje inmunohistoquímico de las CMG actina (C, 20x).



Figura 4D: Marcaje inmunohistoquímico de las CMG para determinar el índice de proliferación (Ki 67) <5% (D, 20x).

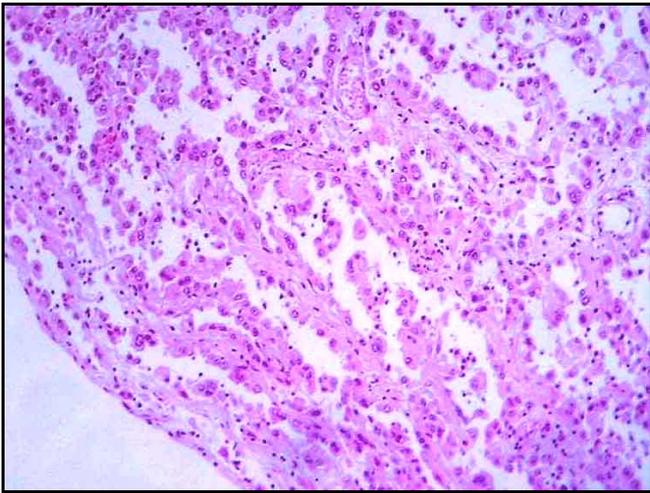


Figura 5: **Mesotelioma pleural papilar epitelial (H&E, 4x).**

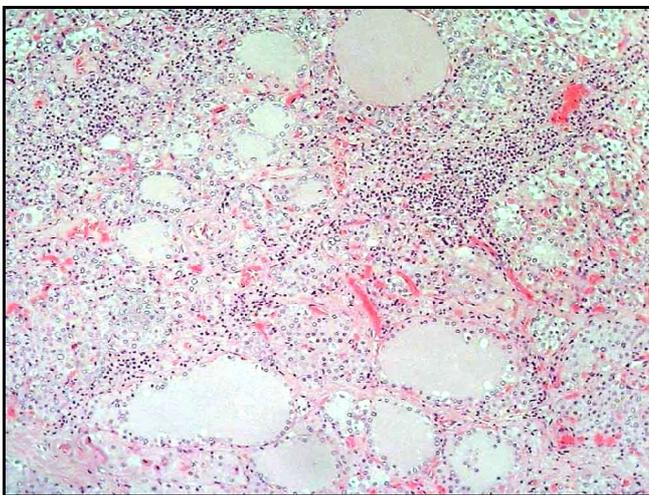


Figura 6: **Tiroiditis linfocitaria (H&E, 4x).**

## DISCUSIÓN

La MCG es una enfermedad inusual descrita por primera vez en 1905 por Saltikow (Rosenstein et al. 2000). Históricamente se pensó en un origen muscular de las CMG, para posteriormente comprobarse mediante técnicas inmunohistoquímicas la naturaleza macrofágica de las mismas (Ariza et al. 1995; Rosenstein et al. 2000; Rossi et al. 2003) observándose positividad intensa frente a CD68 y muraminidasa y negatividad para actina, desmina y mioglobina. En nuestro caso se observa de igual modo positividad para CD68 y negatividad frente a actina y desmina.

La MCG ha sido relacionada con múltiples etiologías y varias asociaciones patológicas sin que se haya podido filiar su verdadera procedencia.

La MCG ha demostrado estar asociada a ciertos procesos virales, como en el caso de infección por Coxsackie de tipo B2 (Meyer et al. 1997) y B3 (Rosenstein et al. 2000). No obstante, pese a la probada capacidad de los enterovirus para causar daño miocárdico, la dificultad para demostrar tanto por métodos directos como indirectos la presencia de los mismos en el miocardio no permite en general considerarlos como causantes del proceso. Asimismo, la replicación viral persistente en el miocardio parece ser crucial para la patogénesis de reacciones concomitantes autoinmunes (Meyer et al. 1997). Nuestro caso fue negativo para enterovirus en tejido cardíaco y pulmonar en las pruebas realizadas (PCR).

Actualmente cobra importancia la teoría que habla a favor de un origen autoinmune del proceso, observándose estrecha asociación de la MCG con enfermedades autoinmunes como colitis ulcerosa (Ariza et al. 1995), artritis reumatoide (Cooper et al. 1995), tiroiditis crónica linfocitaria (Ruiz et al. 1993) y otras enfermedades como la inmunodeficiencia común variable (Laufs et al. 2002). Clásicamente, la MCG era considerada como una patología aguda de fatal desenlace. En el momento presente se cree en la existencia de mecanismos autoinmunes que inician un ataque a las fibras miocárdicas de forma silente produciendo la destrucción tanto del miocardio como del sistema de conducción cardíaco y apreciándose una rápida evolución posterior que conduce al fallecimiento del paciente en la mayoría de ocasiones.

En el caso que nos ocupa se presenta una asociación de patologías entre las que se incluye el mesotelioma pleural maligno, MCG y tiroiditis linfocitaria, asociación no descrita hasta el momento en la literatura, aunque sí existe la constancia de asociación de MCG a neoplasias como linfoma, timoma y carcinoma pulmonar.

Nuestro caso corresponde a un paciente con tiroiditis linfocitaria, mesotelioma pleural epitelial papilar maligno, antecedentes de hepatitis B (Ruiz et al. 1993; Rosenstein et al. 2000), infección broncopulmonar y urticaria aguda. La coexistencia de tiroiditis linfocitaria y de antecedentes de un proceso alérgico, junto con el bajo índice de proliferación de las CMG ( Ki 67 <5% ) y un cuadro clínico de

patología pulmonar de un mes de evolución sugiere la posibilidad de un proceso autoinmune de larga evolución. La marcada fibrosis miocárdica y el elevado número de eosinófilos también nos sugieren una enfermedad de carácter crónico. Esta teoría se ve reforzada por la ausencia de otras patologías como infección por micobacterias, hongos, virus o sarcoidosis.

*Nota: Este caso fue presentado parcialmente en el XXII Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica, en Palma de Mallorca, Mayo 2005*

Tabla nº 1: **Características de la técnica inmunohistoquímica y tipos de anticuerpos primarios utilizados en nuestro estudio.**

	ORIGEN	DILUCIÓN	M/R (clon)	PRE-TTO
CD 68	DAKO	1/50	M (KP-1)	CITRATO
DESMINA	DAKO	1/50	M (D-33)	CITRATO
ACTINA	BIOGENES	1/50	M (HHF35)	CITRATO
Ki 67	DAKO	1/50	M (MIB-1)	CITRATO
CD 4	DAKO	1/50	M (1F6)	EDTA
CD 8	DAKO	1/50	M (4B11)	EDTA
CD 20	DAKO	1/50	M (L-26)	CITRATO
CD 34	BIOGENES	1/50	M (QBEN D/10)	CITRATO
CALRETININ	NOVOCASTR	1/20	M (5A5)	CITRATO
WT-1	NOVOCASTR	1/50	M (6F-H2)	CITRATO

**REFERENCES**

- Ariza A, López M D, et al: Giant cell myocarditis: monocytic immunophenotype of giant cells in a case associated with ulcerative colitis. Hum Pathol 1995; 26:121-123.
- Cooper L T Jr, Berry G J, et al: Idiopathic giant cell myocarditis- natural history and treatment. The New England Journal of Medicine 1997; 336:1860-6.
- Cooper L T Jr, Berry, et al: Giant cell myocarditis. J Heart Lung Transplant 1995; 14:394-401.

CASOS CLÍNICOS

- Daniels P R, Gerald J B, et al: Giant cell myocarditis as a manifestation of drug hypersensitivity. Cardiovascular Pathology 2000; 9(5):287-291.
- Davidoff R, Palacios I, et al: Giant cell versus lymphocytic myocarditis: a comparison of their clinical features and long term outcomes. Circulation 1991; 83(3): 953-961.
- Fernández M A, Alonso Gómez A M, et al: Miocarditis de células gigantes simulando un infarto de miocardio apical. Rev Esp Cardiol 1999; 52:1162-1164.
- Fernández-Yáñez J, Palomo J, et al: Miocarditis de células gigantes. Presentación de un caso. Rev Esp Cardiol 2002; 55(6): 678-681.
- Laufs H, Nigrovic P A, et al: Giant cell myocarditis in a 12-year-old girl with common variable immunodeficiency. Mayo Clin Proc 2002; 77:92-96.
- Meyer T, Grumbach I M, et al: Giant cell myocarditis due to coxackie B2 virus infection. Cardiology 1997; 88:296-299.
- Okura Y, Dec G W, et al: A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. Journal of the American College of Cardiology. 2003; 41(2) 322-328.
- Rossi M A, Santos C S, et al: Sepsis-related microvascular myocardial damage with giant cell inflammation and calcification. Virchows Arch 2003; 443:87-92.
- Rosenstein E D, Zucker M J, et al: Giant cell myocarditis: Most fatal of autoimmune diseases. Semin Arthritis Rheum 2000; 30:1-16.
- Ruiz J, Yebra M, et al: Miocarditis de células gigantes: ¿Una enfermedad sistémica? A propósito de un caso. Med Clin 1993; 101:459-561.
- Yazaki Y, Takahashi W, et al: Images in cardiology. Heart 2001; 443:87-92.