

# Granuloma pulmonar hialinizante múltiple

M. Haro, J. Ruiz, X. Vila, M. Avellanet y J. Izquierdo

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Las causas de nódulos pulmonares múltiples son muchas, aunque la más temida es la presencia de metástasis pulmonares. Sin embargo, aunque rara, existe la posibilidad de que se trate de un granuloma pulmonar hialinizante múltiple. A partir de este caso nos proponemos revisar esta entidad, su asociación a diversas alteraciones de la inmunidad, posibles complicaciones y su evolución.

*Arch Bronconeumol 1994; 30: 320-322*

## Hyalinizing multiple granuloma of the lung

The causes of multiple pulmonary nodules are many, with metastasis being the most feared. A rare but possible etiology, however, is hyalinizing multiple granuloma. We present a case that allows us to review this condition and its course, as well as a variety of associated immunological changes and possible complications.

### Introducción

El granuloma pulmonar hialinizante (GPH) fue descrito por primera vez en 1977 por Engleman et al. Se caracteriza por la presencia de nódulos pulmonares múltiples, bilaterales, de crecimiento lento y capacidad fibrosante del parénquima pulmonar. El principal problema diagnóstico lo constituye la similitud de presentación con las metástasis múltiples pulmonares.

Su etiología es desconocida y en la actualidad se atribuye a una reacción crónica inmune exagerada a un estímulo desconocido.

Es una patología poco frecuente, de la que se han descrito menos de 80 casos en la literatura.

Presentamos este caso por la rareza de esta entidad, que en nuestro caso se ha asociado a alteraciones de la inmunidad y por el seguimiento realizado a los 4 años.

### Caso clínico

Paciente de 37 años de edad, sin hábitos tóxicos ni alergias referidas, sin antecedentes laborales ni familiares de interés y con antecedentes patológicos de apendicectomía y neumonía a germen desconocido durante la lactancia. Su historia neumológica se inicia un mes antes con síndrome catarral persistente, tos no productiva y mal estado general. Se realizó radiografía de tórax que mostró la presencia de un mínimo de 3 nódulos pulmonares, de diferente tamaño (el

menor de 15 mm de diámetro y el mayor de 35 mm) y localización periférica, con calcificaciones irregulares en su interior (fig. 1), por lo que se inició su estudio. La exploración física era estrictamente normal, incluyendo exploración ORL, oftalmológica, mamaria y ginecológica. La bioquímica con marcadores tumorales (CEA y alfafetoproteína), hemograma y coagulación estrictamente normales. VSG 41. En el proteinograma destacan unas proteínas totales 88,4 g/l (normal, 63-80) gammaglobulina de 25 g/l (normal, 7-16), gammapatía policlonal sin proteinuria. Inmunoglobulinas normales, excepto IgG 2.460 mg/dl (800-1.760). Factor reumatoide 387 U/ml (normal < 30), con ANA, complemento, anticuerpos antitejido (mitocondriales, fibrilasa, pared gástrica, microsomales y tiroideas), ANCA y proteína C reactiva normales. PPD y serología VIH negativa. Tests de detección de sangre en heces negativo. Baciloscopias, cultivos y citologías en esputo negativos. Se practicó tomografía computarizada que mostró la presencia de varias imágenes nodulares, de contornos mal definidos, diferente tamaño, localización periférica y adyacentes al árbol broncovascular basal, predominantemente en llingula sin adenopatías ni derrame pleural (fig. 2). A nivel hepático se observaron lesiones nodulares compatibles con angiomas, confirmados posteriormente por ecografía y gammagrafía hepática con hematíes marcados. La broncoscopia no evidenció lesiones endobronquiales, con biopsias bronquiales y transbronquiales a nivel de llingula normales, el broncoaspirado (BAS) y lavado broncoalveolar en llingula (BAL) fueron negativos para *Mycobacterium tuberculosis*, cultivos convencionales y células malignas. La citología del BAL: 560 cel/μl, 12% neutrófilos, 21% linfocitos y 67% macrófagos. Las pruebas funcionales respiratorias mostraron una espirometría basal normal, con volúmenes (He) y transferencia de CO dentro de la normalidad. Angiografía digital de arterias pulmonares

Recibido: 27-5-93; aceptado para su publicación: 29-10-93.

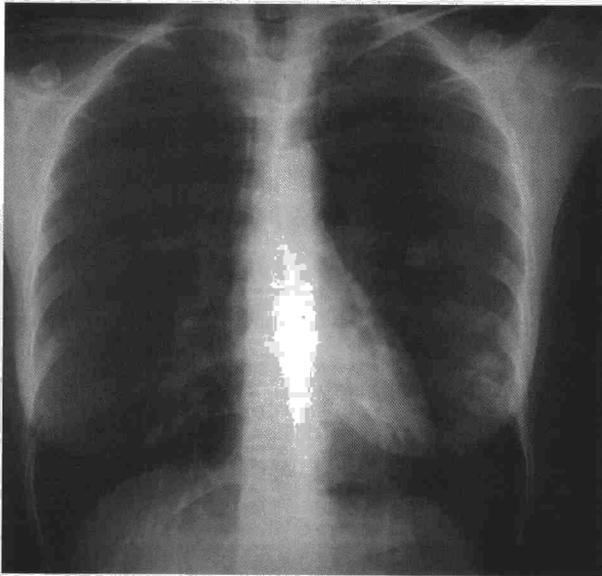
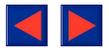


Fig. 1. Radiografía de tórax. Nódulos pulmonares múltiples visibles en hemitórax izquierdo.

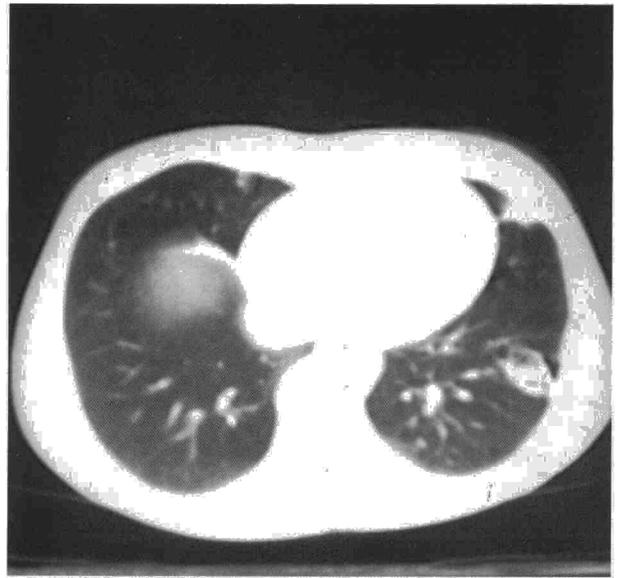


Fig. 2. Tomografía computarizada. Nódulos pulmonares periféricos parenquimatosos múltiples.

normal. Dada la negatividad de las pruebas realizadas se practicó biopsia pulmonar abierta de un nódulo de llingula, macroscópicamente blanquecino y bien delimitado, y microscópicamente constituido por una formación granulomatosa, con una zona interior de haces de fibras colágenas, envueltas por una capa fina de células inflamatorias, predominantemente linfocitos, todo ello compatible con GPH. Las tinciones y cultivos han sido negativos para hongos y tuberculosis.

Esta paciente ha sido controlada durante 4 años sin mostrar evolutividad clínica ni radiológica a pesar de no realizar ningún tipo de tratamiento. Los controles analíticos han mostrado la persistencia de factor reumatoide elevado sin otras alteraciones ni clínica asociada.

### Discusión

El GPH suele ser un hallazgo casual en la radiografía de tórax, en forma de nódulos pulmonares múltiples que pueden medir hasta 15 cm, y que en aproximadamente el 25% se presenta de forma solitaria. No se han descrito preferencias raciales ni según el sexo, con una edad de presentación muy variable, desde 19 a 77 años (media de 45 años).

La etiología de esta enfermedad es desconocida. No se ha podido relacionar con exposiciones ambientales ni se han aislado gérmenes en estas lesiones. Varios autores han relacionado este proceso a una alteración inmunológica, sugiriendo una respuesta inmune exagerada a infecciones previas, sobre todo tuberculosis, coccidiomycosis y histoplasmosis, o a algún antígeno desconocido. Hay casos descritos asociados a niveles séricos elevados de ANA, factor reumatoide, inmunoglobulinas, Coombs, complemento, VSG, inmunocomplejos circulantes y autoanticuerpos (músculo liso, microsomaes, tiroglobulina e intestino delgado),

que apoyan esta base inmunológica, a pesar de no presentar nunca signos o síntomas relacionados con otras entidades específicas.

En la mayoría de las ocasiones son asintomáticos. Pueden asociarse a síntomas inespecíficos como tos, hemoptisis, febrícula, disnea y pérdida de peso. Radiológicamente, suele presentarse en forma de nódulos múltiples y bilaterales en el 71%, sin preferencias en cuanto a su localización, con unos márgenes bien delimitados y de crecimiento lentamente progresivo. En ocasiones, estos nódulos se cavitan y muy raramente pueden estar calcificados, predominantemente de forma moteada. No se ha observado la presencia de derrame pleural ni adenopatías. La broncoscopia permite descartar otras etiologías, sobre todo infecciosas, mientras que las biopsias bronquiales y transbronquiales no permiten el diagnóstico definitivo haciendo necesaria la toracotomía y biopsia pulmonar abierta, previa realización de la TAC para localizar los nódulos.

La presencia de este síndrome obliga a descartar, en primer lugar, una etiología maligna, metastásica o primaria (linfoma de Hodgkin), aunque existen otras posibilidades: infecciones (émbolos sépticos, histoplasmosis y tuberculosis), hamartomatosis múltiple, leiomiomatosis, nódulos silicóticos, amiloidosis, nódulos reumatoides y enfermedades granulomatosas como enfermedad de Wegener, sarcoidosis, granuloma de células plasmáticas y granulomatosis linfomatoide.

El diagnóstico definitivo es histológico. Macroscópicamente se trata de unos nódulos parenquimatosos o subpleurales blanquecinos, ceruminosos y bien delimitados, similares a una bola de algodón (*cotton ball-like*). Microscópicamente, forman un granuloma perivascular con una parte central y un anillo periférico,



de forma que existe un crecimiento reactivo periférico con una cicatriz central. Múltiples capas en forma de uso de colágeno, como lamelas orientadas en múltiples direcciones que pueden acompañarse de focos de necrosis. Esta zona central se envuelve de una capa de células inflamatorias crónicas, sobre todo células plasmáticas, fibroblastos y linfocitos y, más raramente, eosinófilos y células gigantes multinucleadas. Las tinciones y cultivos son negativos. En ocasiones presenta positividad a la tinción con rojo Congo simulando amiloide para lo que la microscopía electrónica ayuda en el diagnóstico diferencial.

El pronóstico de esta entidad es benigno. Suelen permanecer estables durante largos períodos, aunque pueden crecer lentamente o aparecer nuevas lesiones que inducen a sospechar en la posibilidad de neoplasia, realizándose nuevas biopsias pulmonares en algunas ocasiones. No se ha descrito hasta la actualidad ningún caso de malignización de esta entidad. Existe un caso en que la autopsia del paciente se asoció a la presencia de esta enfermedad y fibrosis mediastínica, retroperitoneal, pericarditis constrictiva y fibrosis de otros órganos (subcutánea, muscular, etc.) que causó su muerte, lo que llevó a los autores a especular sobre la inclusión de esta entidad en el grupo de las enfermedades sistémicas fibrosantes idiopáticas y, aunque excepcional, potencial curso agresivo y progresivo.

Las formas aisladas suelen ser extirpadas para su diagnóstico, resultando a la vez un procedimiento curativo por exéresis. En las formas múltiples no existe un tratamiento eficaz conocido hasta el momento. Existe unanimidad entre los distintos autores en mantener una actitud expectante e intentar algún tratamiento inmunosupresor (corticoides u otros) en caso de progresión. En algunos trabajos en que se ha utilizado tratamiento corticoide no se han observado cambios evolutivos de los nódulos.

En el 50% se asocian a disnea por crecimiento progresivo y destrucción del parénquima. En el 15-20% se ha descrito una mediastinitis esclerosante, es decir, crecimiento fibrosis hiliares que progresan a mediastino pudiéndose complicar con la compresión de estructuras mediastínicas. También se ha asociado a tiroiditis fibrosante de Riedel y a fibrosis retroperitoneal que en una ocasión se acompañaba de afectación renal.

En conclusión, presentamos un caso de GPH múltiple y bilateral de etiología desconocida con alteracio-

nes inmunológicas inespecíficas y que no ha mostrado signos de progresión a pesar de no realizar ningún tipo de tratamiento. Destacar que se ha presentado como un hallazgo casual, que para su diagnóstico ha precisado la realización de una biopsia pulmonar abierta y que no ha presentado ninguna complicación evolutiva tras 4 años de seguimiento.

#### BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Case records of the Massachusetts General Hospital (case 6-1989). *N Engl J Med* 1989; 320: 380-389.
- Chalaoui J, Grégoire P, Sylvestre J, Lefebvre R, Amyot R. Pulmonary hyalinizing granuloma: a cause of pulmonary nodules. *Radiology* 1984; 152: 23-26.
- Dent RG, Godden DJ, Stovin PGI, Stark JE. Pulmonary hyalinizing granuloma in association with retroperitoneal fibrosis. *Thorax* 1983; 38: 955-956.
- Domínguez P, Sotelo T, Varela G, Pérez P. Granuloma hialinizante múltiple pulmonar. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 307-308.
- Drasin H, Blume MR, Rosenbaum EH, Klein HZ. Pulmonary hyalinizing granuloma in a patient with malignant lymphoma, with development nine years later of multiple myeloma and systemic amyloidosis. *Cancer* 1979; 44: 215-220.
- Engleman P, Liebow AA, Gmelich J, Friedman PJ. Pulmonary Hyalinizing Granuloma. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 997-1008.
- Gans SJM, Van der Elst, Straks W. Pulmonary Hyalinizing Granuloma. *Eur Respir J* 1988; 1: 389-391.
- Guccion JG, Rohatgi PK, Saini N. Pulmonary hyalinizing granuloma: electron microscopic and immunologic studies. *Chest* 1984; 85: 571.
- Ikard RW. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Chest* 1988; 93: 871-872.
- Kalifa LG, Schimmel DH, Gamsu G. Multiple chronic benign pulmonary nodules. *Radiology* 1976; 121: 275-279.
- Kuramochi S, Kawai T, Yakumuru K, Mikata A et al. Multiple pulmonary granulomas associated with systemic idiopathic fibrosis. *Act Pathol Jap* 1991; 41: 375-382.
- Non-neoplastic lesions which may mimic tumours clinically. En: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM. *Respiratory Medicine*. Londres: Edit. Baillière, 1990; 812-813.
- Patel Y, Ishikawa S, MacDonnell KF. Pulmonary hyalinizing granuloma presenting as multiple cavitary calcified nodules. *Chest* 1991; 100: 1.720-1.721.
- Pulmonary Hyalinizing Granuloma. En: Dail DH, Hammar SP, editores. *Pulmonary Pathology*. Nueva York: Springer-Verlag, 1987; 894-898.
- Pulmonary Hyalinizing Granuloma. En: Seaton A, Seaton D, Gordon A. *Crofton and Douglas's Respiratory Diseases*. Oxford: Edit. Blackwell, 1989; 1.054.
- Schlosnagle DC, Check IJ, Sewell CW, Plummer A et al. Immunologic abnormalities in two patients with pulmonary hyalinizing granuloma. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 231-235.
- Yousem SA, Hochholzer L. Pulmonary Hyalinizing Granuloma. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 1-6.