

**Fig. 1.** (A) Postero-anterior chest X-ray showing a heterogeneous opacity in the right superior lung lobe. (B) Chest CT showing a subpleural hematoma on the right lung with active bleeding. (C) Chest CT showing subpleural hematoma and scattered infiltrate on the right upper lobe. (D) Postero-anterior chest X-ray performed at hospital discharge, showing reduction of the hematoma in the right superior lung lobe and right small volume pleural effusion. (E) Postero-anterior chest X-ray performed after 7 months, showing complete disappearance of hematoma.

therapy, although in our patient the additional use of antiplatelet therapy, chronic renal disease and essential thrombocytosis also had an important contribution to this complication, probably triggered by severe cough. The management of these patients can be a real challenge and the disclosure of these rare cases may help to improve knowledge about the best therapeutic strategy.

## References

- Landefeldand CR, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* 1993;95:315–28.
- Chakraborty AK, Dreisin RB. Pulmonary hematoma secondary to anticoagulant therapy. *Ann Intern Med.* 1982;96:67–9.
- Kaira K, Takei Y, Matsuura M, Saito R. Pulmonary hematoma resulting from anticoagulant therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:1740.
- Lee EJ, Park SH, Park HH, Park SH, Lee JY, Lee WS, et al. Spontaneous pulmonary hematoma with no underlying causes: a case report. *Tuberc Respir Dis.* 2015;78:363–5.
- Kok LC, Sugihara J, Druger G. First case report of spontaneous pulmonary hemorrhage following heparin therapy in acute myocardial infarction. *Hawaii Med J.* 1996;55:83–4.

- Vlaović J, Voga G. Spontaneous pulmonary hematoma in a patient with sepsis treated with dual antiplatelet therapy. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128 Suppl. 7:553–6.
- Kent DC. Bleeding into pulmonary cyst associated with anticoagulant therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1965;92:108–12.
- Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967–77.

Liliana Ribeiro\*, Joelma Silva, Cláudia Sofia Pinto

Department of Pulmonology, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

\* Corresponding author.

E-mail address: [liliana.sc.ribeiro@hotmail.com](mailto:liliana.sc.ribeiro@hotmail.com) (L. Ribeiro).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.010>  
0300-2896/

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Pleuroparenchymal Fibroelastosis and Silicosis: An Unexpected Association



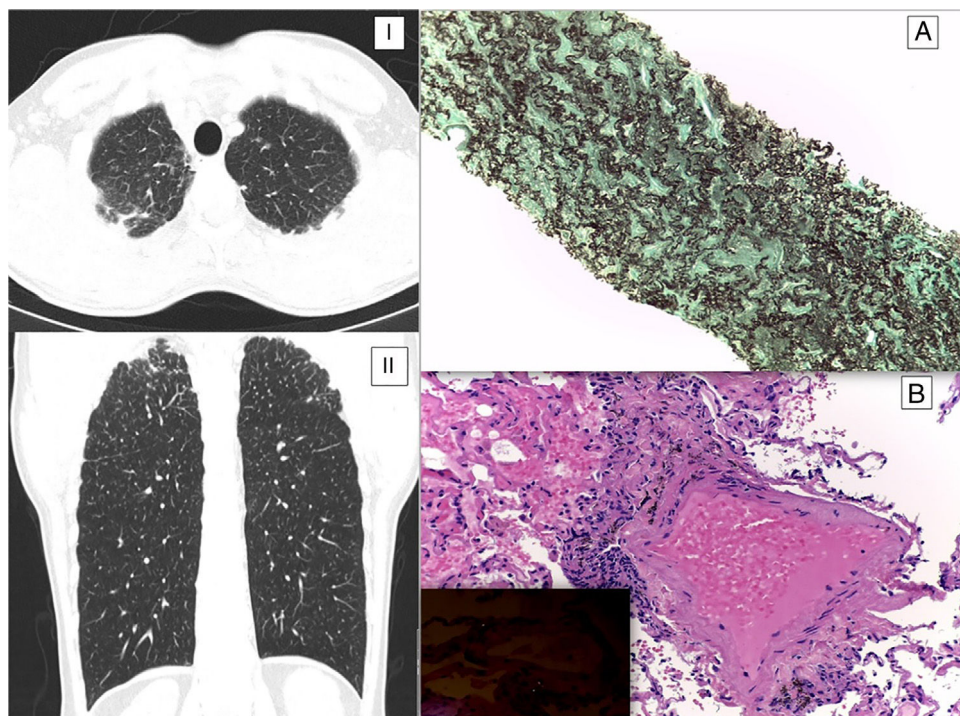
### *Fibroelastosis pleuropulmonar y silicosis: una asociación inesperada*

Dear Editor:

Idiopathic upper lobe fibrosis was described in 1992<sup>1</sup> and characterized by elastotic fibrosis in pleura and subpleural lung parenchyma, with a predilection for the upper lobes. In 2004 Frankel et al.<sup>2</sup> applied the term pleuroparenchymal fibroelastosis

(PPFE) for the first time, highlighting the pathologic findings of the disease. The latest update of international multidisciplinary classification of idiopathic interstitial pneumonia<sup>3</sup> (IIP) includes PPFE in the section of rare IIP. Despite the initial thought that it represented a specific entity, current literature suggests that PPFE may likely represent a much more common form of chronic lung injury,<sup>4</sup> associated with a variety of clinicopathologic conditions, such as infections, drugs, transplantation, autoimmune and interstitial lung diseases. We report a case of silicosis and PPFE, a possible association not yet established.

A 47-year-old man, ex-smoker (22 pack-year), working as a plumber in a construction company without any relevant previous



**Fig. 1.** (I) Axial and coronal (II) HRCT image show pleural and sub pleural thickening with mild fibrotic changes in the marginal parenchyma with apical-caudal distribution. (A) Preservation of the alveolar architecture; marked elastosis in the alveolar septa and obliteration of airspaces by fibrosis (EVG, 100 $\times$ ) – suggestive of pleuropulmonary fibroelastosis. (B) Small aggregates of histiocytes and anthracose pigment around bronchioles (H&E; 200 $\times$ ); birefringent silicate crystals are identified using polarized light (inset) – suggestive of early silico-anthracois.

medical history before a clinical presentation with dry cough, low-grade fever and weight loss for a month. After an initial primary health care observation, a chest X-ray, which showed fine nodular opacities, was prescribed. The patient was treated with antibiotics with resolution of the symptoms, but the radiological findings did not improve. The high resolution computed tomography (HRCT) of the thorax revealed diffuse micronodular pattern with random distribution, mainly in the upper lobes, apical pleural thickening with extension to the pulmonary parenchyma (Fig. 1 – I and II) and mediastinal and hilar lymphadenopathies. Since radiological features were interpreted as possible mycobacterial lung infection, he was submitted to videobronchofibroscope with bronchoalveolar lavage for microbiological scrutiny that was negative. Afterwards, a transthoracic core biopsy guided by CT to the apical subpleural lesions was performed and pulmonary parenchyma with fibrosclerosis and extensive septal elastosis (more than 80% of fibroelastic changes in this sample), associated with a discrete lymphoplasmocytic inflammatory infiltrate were reported on histological examination, according with PPFE; no silicate type refractive particles or granulomas were identified (Fig. 1A). The clinical case was then discussed in the diffuse lung diseases multidisciplinary team meeting and although the apical radiological features were consistent with PPFE, the micronodular pattern was not clarified suggesting silicosis/sarcoidosis. Therefore, the patient was submitted to transbronchial lung cryobiopsy that revealed macrophages in peribronchovascular location with anthracotic pigment and the presence of acicular refractive particles in polarized light compatible with silicosis (Fig. 1B).

The etiology of PPFE is not well established and is considered idiopathic when none of the known associated conditions are

identified.<sup>5</sup> There are reports of patients with PPFE and dust exposure, but only one has histological confirmation of that exposure (aluminum, silicon and oxygen).<sup>6</sup> The present case is the first association with silicosis described, highlighting the eventual relevance of this entity in silica exposure scenario. Occupational exposure to respirable crystalline silica dust particles occurs in many industries. Diagnosis of silicosis needs carefully documented records of occupational exposure and radiological features, with exclusion of other competing diagnoses.<sup>7</sup>

Concluding, PPFE needs to be considered also in the context of occupational exposure and data are needed regarding the implication of this association in the disease clinical course and prognosis.

## References

1. Amitani R, Kuze F, Niimi A. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF). *Kokyu*. 1992;11:693–9.
2. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*. 2004;126:2007–13.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TEJ, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733–48.
4. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? *Eur Respir J*. 2015;45:1183–6.
5. Bonifazi M, Montero MA, Renzoni EA. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Curr Pulmonol Reports*. 2017;6:9–15.
6. Huang Z, Li S, Zhu Y, Zhu H, Yi X. Pleuroparenchymal fibroelastosis associated with aluminosilicate dust: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:8676–9.
7. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet (London, England)*. 2012;379:2008–18.

João Paulo Silva<sup>a,\*</sup>, Natália Melo<sup>b</sup>, Susana Guimarães<sup>c</sup>,  
António Morais<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Pneumology, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

<sup>b</sup> Department of Pneumology, Hospital de São João, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Department of Anatomical Pathology, Hospital de São João, Porto, Portugal

\* Corresponding author.

E-mail address: [trabalhodiacjp@gmail.com](mailto:trabalhodiacjp@gmail.com) (J.P. Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.009>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Tumores extrapulmonares y sarcoidosis. ¿Relación casual o real?



### Extrapulmonary Tumors and Sarcoidosis. An Incidental or Real association?

Estimado Director:

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida que suele afectar a pacientes jóvenes, con una incidencia estimada en España de 1,36/100.000 habitantes<sup>1</sup>. Se sospecha que su patogénesis se relaciona con la exposición a determinados factores ambientales en personas con predisposición genética<sup>2,3</sup>. Existe controversia acerca de si los pacientes con sarcoidosis tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer<sup>4,5</sup>, pero las publicaciones en las que el tumor precede al diagnóstico de sarcoidosis son escasas y se limitan a series de casos. Presentamos una serie de 14 pacientes que durante el seguimiento oncológico de tumores extratorácicos se diagnosticaron de sarcoidosis.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, con seguimiento y retrospectivo (enero 2012/junio 2017), de los pacientes con un tumor extratorácico remitidos a la Unidad de bronoscopias para estudiar nuevas adenopatías mediastínicas en la tomografía computarizada de tórax.

Se valoraron un total de 2.420 pacientes, de los cuales 437 lo hicieron por el motivo expuesto. Finalmente se incluyeron 404. Los motivos de exclusión fueron contraindicación para la ecobroncoscopia por distintos motivos (12), las adenopatías mediastínicas ya estaban presentes en el momento del diagnóstico del cáncer (15), o no autorizaron realizar más pruebas diagnósticas (6). A todos ellos se les realizó una ecobroncoscopia lineal guiada por ecografía para la punción de las mismas (Olympus BF-UC180F; aguja Olympus ViziShot NA-201SX-4022, 21G), bajo sedación con midazolam. A 14 pacientes (7 hombres y 7 mujeres; edad media al diagnóstico del tumor de 54,2 ± 13,9 años) se les diagnosticó de sarcoidosis en base a criterios clínico-radiológicos con confirmación histológica<sup>6</sup> (edad media al diagnóstico de sarcoidosis: 56,6 ± 13,7 años). El intervalo medio de tiempo entre ambos diagnósticos fue de 2,4 ± 2,3 años. Los orígenes tumorales más frecuentes fueron gastrointestinales (3 casos) y mama, ginecológico y cavidad orofaríngea (2, cada uno de ellos) (tabla 1). Dos pacientes presentaron 2 tumores (ovario-cérvix y epiglotis-amígdala; intervalo entre ambos diagnósticos 36 y 4 meses, respectivamente). La mayoría de los tumores se diagnosticaron en estadios precoces [estadios I-II; 12/16 (75%); estadio III; 3/16 (18,8%); estadio IV; 1/16 (6,2%)]. Las estaciones más frecuentemente puncionadas fueron la subcarinal (7; 100%) y paratraqueal derecha baja [4R; 9/14 (64,3%)]. En 8 pacientes (57,1%) el estadio radiológico de sarcoidosis fue el II y en 6 (42,9%), el I. Ocho de 14 enfermos (57,1%), estaban asintomáticos, 4 (28,6%) tenían artralgias, 2 (14,3%) astenia, uno (7,1%) presentaba una polineuropatía, y otro (7,1%) afectación cutánea. En todos los casos el cultivo para identificar *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra de adenopatía fue negativo. Además del agrandamiento de las

cadena ganglionares mediastínicas bilaterales, 7 pacientes (50%) presentaban nódulos pulmonares milimétricos difusos y bilaterales. En 7/14 pacientes, la captación mediastínica en la tomografía por emisión de positrones estaba aumentada (SUV<sub>máx</sub> 16,2 ± 12,9; rango 4,2-24,9). Solamente 10/14 pacientes recibieron quimioterapia (4 cisplatino y 2 docetaxel) (tabla 1). Dos pacientes se trataron con corticoides (los que presentaban polineuropatía y afectación cutánea) durante 3 y 24 meses (dosis máximas de 50 y 30 mg de prednisona, respectivamente). La respuesta fue favorable en ambos casos. Los seguimientos medios de los pacientes fueron 57,8 ± 24,1 meses desde el diagnóstico del tumor (con solamente una recaída tumoral y ningún fallecimiento) y de 28,1 ± 15,8 meses desde el diagnóstico de sarcoidosis.

Este estudio demuestra que en un paciente oncológico la aparición de nuevas adenopatías mediastínicas no significa necesariamente extensión tumoral, ni aunque exista hipercaptación, ya que no se puede descartar, entre otras enfermedades, sarcoidosis<sup>7</sup>. Por tanto, siempre se necesitará confirmación histológica<sup>8</sup>. Otro hallazgo relevante es que el diagnóstico de sarcoidosis fue siempre posterior al del tumor. Lo más descrito es la situación inversa y son muy pocas las series publicadas en las que la cronología diagnóstica es primero tumor y posteriormente sarcoidosis<sup>9,10</sup>.

En ocasiones es difícil diferenciar la sarcoidosis de la tuberculosis, o de la reacción sarcoidea. El diagnóstico de tuberculosis, una posibilidad real en nuestra región, con una incidencia de 21,3 casos/100.000 habitantes/año<sup>11</sup>, se descartó al ser negativo el cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* de una muestra de adenopatía mediastínica obtenida por ecobroncoscopia, en todos los casos. Una reacción sarcoidea (desarrollo de granulomas de células epitelioides no caseificantes en pacientes que no cumplen por completo los criterios de sarcoidosis) se puede desarrollar, en pacientes oncológicos, en la primera cadena ganglionar regional a la que metastatizaría un determinado tumor, teniendo en cuenta la posición estratégica que ocupa cada grupo ganglionar<sup>12,13</sup>, y son más frecuentes en los cánceres de testículo y linfomas. Como las adenopatías mediastínicas serían esas primeras cadenas en las que metastatizarían los cánceres de pulmón y pleura, estos tumores se excluyeron del estudio. Además, el que los tumores de nuestros enfermos estuvieran en remisión, tenían síntomas sistémicos y las adenopatías mediastínicas captaban en la PET<sup>7</sup> (6 y 7 pacientes, respectivamente), sugieren el diagnóstico de sarcoidosis. Sin embargo, aun con estas diferenciaciones, la distinción entre ambas entidades puede ser difícil de establecer.

Aunque se pensó que la asociación entre cáncer y sarcoidosis era casual, en la actualidad se sospecha que, en individuos genéticamente predispuestos, pueden estar implicados determinados mecanismos etiopatogénicos, como la hiperrespuesta inmune del huésped frente al propio cáncer (o a antígenos producidos por el tumor)<sup>9</sup>, o al propio tratamiento del tumor<sup>12</sup>, como por ejemplo el uso de nivolumab en el melanoma metastásico<sup>13</sup>.

La principal limitación del estudio es que el incluir solamente pacientes derivados a una unidad de bronoscopias puede generar cierto sesgo ya que, posiblemente, este procedimiento no se