



CASO CLÍNICO

Granuloma necrotizante no filiado: la importancia del diagnóstico diferencial.

Non-affiliated necrotizing granuloma: the importance of differential diagnosis.

Autores: Golfe Bonmatí, A; Sánchez Villar, C; Alcaraz Barcelona, M; Olivares Mendoza, MA; Almonte Batista, W; Cruz Ruiz, J; Ceballos Romero, JC.
Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Resumen:

El diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares cavitados sigue constituyendo hoy en día un reto diagnóstico para el médico. Si a ello le sumamos el amplio abanico de entidades que presentan un examen anatomopatológico con granulomas necrotizantes, el desafío se incrementa, siendo necesario la historia clínica, incluyendo los antecedentes laborales y epidemiológicos, las pruebas de imagen y el estudio microbiológico para orientar la etiología. En el caso clínico que presentamos, se valoran las variables clínicas y radiológicas que nos pueden llevar a un diagnóstico diferencial completo del nódulo pulmonar cavitado, en cuya muestra biopsiada se obtienen granulomas necrotizantes.

Palabras clave: *Nódulo pulmonar, Cavitación, Granuloma necrotizante, PET-TC, Radioterapia, Biopsia.*

Resume:

The differential diagnosis of cavitated pulmonary nodules continues to be a diagnostic challenge for the physician today. If we add to this the wide range of entities that present a pathological examination with necrotizing granulomas, the challenge increases, requiring clinical history, including work and epidemiological history, imaging tests and microbiological study to guide the diagnosis. etiology.

In the clinical case that we present, the clinical and radiological variables that can lead us to a complete differential diagnosis of the cavitated pulmonary nodule are assessed, in whose biopsy sample necrotizing granulomas are obtained.

Keywords: Pulmonary nodule, Cavitation, Necrotizing granuloma, PET-CT, Radiotherapy, Biopsy..

Introducción:

El nódulo pulmonar, definido clásicamente como aquel con un diámetro inferior de 3cm, constituye un caso frecuente en el ejercicio clínico del neumólogo por su elevada incidencia y prevalencia^{1,2}, que se han incrementado en los últimos años gracias a la realización de la TC helicoidal, principal herramienta para su diagnóstico y evaluación¹. La TC es actualmente el procedimiento más sensible para la detección de nódulos pulmonares^{2,3}, pero a medida que la sensibilidad de esta prueba aumenta, la especificidad disminuye, debido al gran número de patologías que puede cursar con formación de nódulos pulmonares².

En las últimas décadas se ha potenciado la PET-TC, que permite distinguir los tejidos con un elevado metabolismo por la glucosa, lo que se relaciona directamente con malignidad. Esta prueba puede producir falsos positivos como vemos en los procesos infecciosos o granulomas activos, presentes en enfermedades autoinmunes².

La cavitación de estos nódulos es una manifestación más infrecuente y permite estrechar la búsqueda

diagnóstica, aunque persiste una extensa lista de patologías que la provocan.

El objetivo del clínico es identificar factores de riesgo o manifestaciones que orienten a un proceso y valorar la realización de más o menos exploraciones complementarias para llegar a un diagnóstico, y con ello, aplicar un determinado tipo de tratamiento (a veces incluso antes de la confirmación diagnóstica). Si bien, el seguimiento de las lesiones en el tiempo mediante estas pruebas de imagen es útil para determinar su comportamiento y orientar la etiología, este recurso por sí solo no permite un diagnóstico definitivo, requiriendo en muchas ocasiones la realización de una biopsia de la lesión, que nos permita obtener información anatomopatológica y microbiológica que en la mayoría de los casos nos darán los datos característicos para llegar a un diagnóstico definitivo^{3,4}

Observación clínica:

Presentamos el caso de una mujer de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y ex-tabaquismo desde los 65 años con un IPA de 50. Como antecedente neoplásico destaca un carcinoma epidermoide multicéntrico de orofaringe T2cN0M0,

diagnosticado por biopsia de base de lengua en Enero 2018, no intervenido quirúrgicamente, y por el que recibió tratamiento con radioterapia externa radical hasta Enero 2019, con dosis subóptima por toxicidad tras 28 sesiones.

En el TC control que se le realiza a los dos meses posteriores de finalizar la radioterapia, se objetiva un nódulo cavitado periférico en LSI-ápex 8x18mm, con cola y retracción pleural con pérdida de la separación grasa con las hojas pleurales no presente en estudios control previos de meses anteriores, además de casquetes pleuroapicales y engrosamientos pseudonodulares en ambos LLSS, marcado enfisema centroacinar y paraseptal con bullas asociadas de predominio en LLSS, tractos pleurales bibasales y micronódulos pulmonares bilaterales de 3-4mm, dos en LSD y uno en LSI, sin apreciarse adenopatías mediastínicas.

La paciente fue remitida al Comité de Tumores torácicos del Hospital General de Albacete, decidiéndose actitud expectante, con seguimiento y estudio del nódulo cavitado mediante realización de Fibrobroncoscopia (FBC), pruebas funcionales respiratorias (PFR) completas y seguimiento clínico con analíticas de control en las siguientes semanas.

En cuanto a las pruebas complementarias realizadas destaca el crecimiento de *Streptococo Pneumoniae* en el aspirado bronquial (BAS) de la FBC, siendo la exploración bronquial normal, y la microbiología negativa para hongos y micobacterias, además de citología negativa para células malignas. Las PFR describen una función pulmonar dentro de los límites de referencia, con prueba broncodilatadora negativa, difusión normal y volúmenes aumentados, siendo el volumen residual (VR) el de mayor proporción en probable relación al componente enfisematoso descrito en pruebas de imagen.

En la PET-TC de control a los 2 meses se aprecia el nódulo cavitado en LSI-ápex ya conocido, con metabolismo patológico (SUVmax de 4), sospechoso de malignidad e infiltración. Con esto, se vuelve a presentar en el Comité de Tumores, decidiéndose exéresis de la lesión. Se realiza cirugía por VATS con resección atípica en cuña, de la distrofia bullosa apical que presenta y del ganglio del ligamento pulmonar, remitiéndose las piezas para estudio microbiológico y anatomopatológico.

La anatomopatología revela una lesión de granulomas necrotizante, sin evidencia de enfermedad neoplásica en el estudio.

Con estos hallazgos y habiendo descartado malignidad, la paciente es remitida a consultas externas de Neumología para valoración.

En la primera visita en Neumología, la paciente refiere discreta disfagia con relación a tratamiento radioterápico recibido, astenia y pérdida de peso de 5kg desde que finalizó sesiones de RT (tres meses antes de

la visita). Niega sensación distérmica, clínica respiratoria, artromialgias, artritis y cualquier otra sintomatología de interés.

En la exploración física se encuentra afebril, eupneica en reposo, con saturación de oxígeno respirando aire ambiente 96% y sin ruidos patológicos en la auscultación. Presenta normopeso. No tiene acropaquias y no se palpan adenopatías cervicales. La exploración orofaríngea también fue normal.

En la analítica ampliada solicitada por Neumología, observamos VSG 3, PCR 0.3, ECA 27 U/L y un FR 9. Marcadores tumorales normales y Autoinmunidad con positividad moteada de ANA a título 1/5120, siendo el resto de batería de anticuerpos negativos. El hemograma, bioquímica estándar y perfil básico de orina también fueron normales.

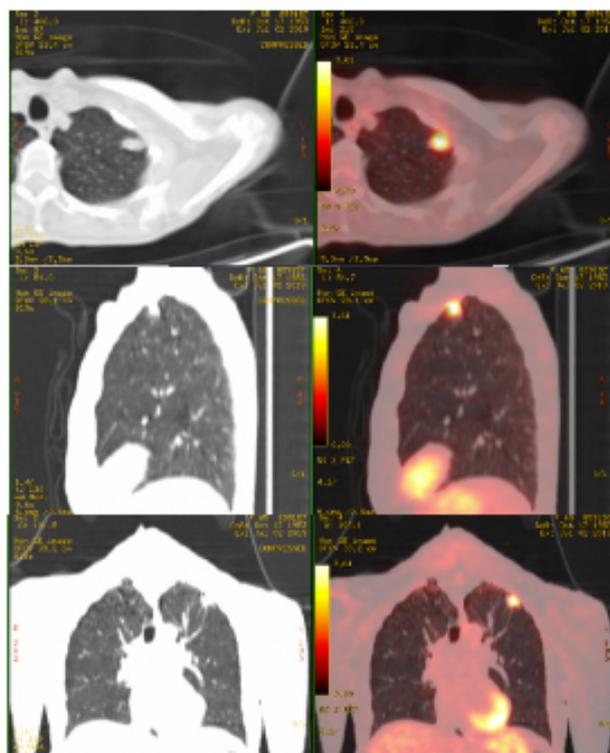


Figura 1. Imágenes de PET-TC de control a los 2 meses, que muestra el nódulo cavitado periférico, ya conocido, en LSI-ápex de 14x8mm, con cola y retracción pleural, además de captación patológica (SUVmax de 4). Se aprecia enfisema centroacinar y paraseptal con bullas asociadas de predominio en LLSS. Tractos pleurales bibasales y micronódulos pulmonares bilaterales de 3-4mm, dos en LSD y uno en LSI. No se aprecian adenopatías mediastínicas.

La paciente en las sucesivas visitas manifiesta estabilidad clínica, refiriendo únicamente problemas locales en orofaringe (xerostomía, disfagia) secundarios a RT, y pérdida de peso en la última valoración de 15kg desde finalización de RT, casi un año después, motivo junto a la positividad de los ANA a títulos elevados (1/5220) por la que es remitida a Reumatología, para descartar Vasculitis. La paciente es valorada por

Reumatología al mes siguiente, sin referir síntomas sugerentes de enfermedad sistémica, además de acompañar de una exploración física anodina. En las siguientes analíticas toda la batería de anticuerpos se muestra negativa, con disminución de títulos ANA (1/2570) progresivamente. Se realizan PET-TC de control a los 4 meses de la cirugía, describiendo en parénquima pulmonar derecho una imagen pseudo-nodular subpleural, en segmento lateral del LSD de 0.8cm de tamaño y con SUVmax 1.3, metabólicamente sospechosa de malignidad. Además, se aprecian los cambios postcirugía en parénquima contralateral. Se realiza un seguimiento estrecho de la nueva lesión, con TC y PET-TC cada 3 meses, observándose una reducción del tamaño y de la actividad metabólica de la lesión nodular subpleural en LSD, reduciéndose su tamaño a 5mm y el SUVmax a 0.59, siendo esto sugestivo de un posible origen infecto/inflamatorio.

Los siguientes controles radiológicos fueron descritos sin hallazgos reseñables y sin cambios relevantes a nivel pulmonar, describiendo la persistencia de nódulos milimétricos sin cambios y desaparición del nódulo en LSD.

La paciente, ante hallazgos radiológicos, ausencia de sintomatología y evolución, en ningún momento del seguimiento precisó de tratamiento específico como antibioterapia o corticoterapia.

Tras 2 años de seguimiento, permanece asintomática y sin variaciones descritas en la evolución.

Discusión:

El espectro etiológico de los nódulos pulmonares cavitados es amplio, pudiéndose ordenar en cuatro grandes causas: infecciosas, neoplásicas, reumatológicas u otras causas/miscelánea³.

Los parámetros inflamatorios como la Procalcitonina, PCR, VSG o la linfocitosis podrían orientarnos hacia una etiología infecciosa. Valores como la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o la positividad de determinados anticuerpos, pueden guiarnos hacia un origen sistémico o autoinmune. En el hemograma, la presencia de eosinofilia también puede orientarnos hacia determinadas vasculitis o EPID tipo Eosinofilia pulmonar⁴, incluso causas infecciosas como la Tuberculosis(TBC).

No hay pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico del nódulo pulmonar cavitado ni de las enfermedades granulomatosas, siendo en muchos casos un simple apoyo a la sospecha inicial. Actualmente, con la generalización de métodos diagnósticos no invasivos como es la PET-TC, una captación sospechosa de malignidad es indicación de estudio histológico, ya que nos aportará un diagnóstico definitivo en la mayoría de las ocasiones².

Las lesiones granulomatosas son un hallazgo frecuente en las biopsias pulmonares, siendo además los pulmones los lugares donde con más frecuencia se producen estas lesiones, y siendo el grupo de enfermedades que pueden producirlo heterogéneo, teniendo la TBC y la

sarcoidosis como las dos patologías más frecuentemente asociadas a estas^{4,5}.

Es importante llegados a este punto el conjugar todos los elementos reunidos; antecedentes clínicos (incluyendo tóxicos y laborales), sintomatología, pruebas de laboratorio, de imagen y el tipo de granuloma encontrado en la muestra anatomopatológica para tomar la mejor decisión diagnóstico-terapéutica, puesto que muchas veces, un diagnóstico erróneo llevará a un tratamiento incluso completamente opuesto, con potenciales efectos secundarios asociados⁴.

En nuestro caso, los antecedentes de tabaquismo y de cáncer previo nos sugerían como primera posibilidad un origen neoplásico, siendo la metástasis del carcinoma orofaríngeo la primera posibilidad, dando muchas probabilidades también al cáncer broncogénico. La cavitación del nódulo aumenta la probabilidad de origen maligno de este, en función del grosor y diámetro que presente la cavitación³. El cáncer de pulmón, especialmente el de origen escamoso, tiende a mostrar cavitación más frecuentemente que las metástasis pulmonares (22% vs 4%)³. También se ha documentado acerca de la formación de cavitaciones de nódulos metastásicos (cuyo origen son neoplasias primarias de localización extrapulmonar) tras realizarse un tratamiento con quimioterapia o radioterapia, como se sospechaba en el caso expuesto⁶. El buen estado general de la paciente en las sucesivas consultas, la ausencia de clínica relevante, nulas alteraciones en las pruebas de laboratorio, y la no existencia de adenopatías mediastínicas, alejaron dicho diagnóstico³, descartado finalmente tras el examen de la pieza de resección.

Hay que destacar que, en los pacientes inmunodeprimidos, como en el caso expuesto (antecedente neoplásico y pérdida significativa de peso), existe mayor susceptibilidad a la cavitación de lesiones, en la mayoría de los casos, de causa infecciosa¹. Hay estudios en los que hasta el 74% de los granulomas necrotizantes llegan a constituir causa infecciosa, siendo la TBC la principal causa en la mayoría de las series⁵. En la mayoría de los casos con sospecha fundada de TBC (Antecedentes personales, epidemiología y clínica), se tiende a realizar tratamiento farmacológico de esta, a la espera de pruebas diagnósticas que confirmen su presencia. La falta de clínica infecciosa mantuvo la probabilidad de TBC como baja sospecha. En nuestro caso particular, no existía clínica infecciosa ni datos analíticos sugerentes, y tras el examen histopatológico y pruebas de laboratorio, se descartó causa infecciosa. Las neumonías por *Streptococo Pneumoniae* en ocasiones pueden formar cavitaciones, pero en nuestro caso no se objetivaron en la radiología infiltrados o consolidaciones que sugiriesen neumonía como causa del cuadro. Podría simplemente tratarse de colonización del árbol traqueobronquial en un paciente con antecedentes de tabaquismo y posible alteración del aclaramiento mucociliar.

En lo que respecta a las enfermedades autoinmunes, la presencia de cavitación nodular es rara, siendo la entidad que más frecuentemente la presenta la Granulomatosis con Poliangeítis (Anteriormente, Enfermedad de Wegener), con hasta un 49% de cavitación de sus nódulos pulmonares³. En esta entidad también es característica la presencia de granulomas necrotizantes^{4,5}. Un estudio histológico donde se describan granulomas necrotizantes y

signos de vasculitis necrotizante o capilaritis aportaría datos clave para realizar un diagnóstico y definir esta enfermedad, bien en su forma limitada, con afectación pulmonar exclusivamente, o acompañándose de clínica extrapulmonar como el fracaso renal, en la forma sistémica⁷. Al no estar presente el fenómeno vasculítico en la pieza de pulmón, su diagnóstico quedaría prácticamente descartado, tanto la forma limitada como sistémica. Otra entidad frecuentemente asociada a cavitaciones y granulomas es la Sarcoidosis, enfermedad granulomatosa de origen incierto que se manifiesta con nódulos cavitados de manera muy infrecuente⁸ (en menos del 7% de los casos³) y en la que podemos encontrar algunos casos atribuidos a terapia antitumoral o quimioterapia⁹, muy similar a nuestro caso clínico. Casos similares hay documentados en la literatura con enfermedades autoinmunes y tratamientos biológicos¹⁰. En nuestro caso, todos los hallazgos no apoyan el diagnóstico, y su evolución natural hace muy poco probable su presencia⁷. Otra entidad causal, en continuo debate sobre su existencia y clasificación, es la Granulomatosis sarcoidea necrotizante^{11,12}, caracterizada por fenómenos granulomatosos necrotizantes, que se unirían a fenómenos de vasculitis asociados, y clínicamente presentaría un curso benigno aún sin instaurarse de tratamiento⁹. Se descartó tras el examen anatomopatológico.

A su vez, otras etiologías relacionadas con la formación de nódulos cavitados y lesiones granulomatosas necrotizantes relacionadas a un agente causal externo, como reacción a la toma de determinados fármacos (Metotrexate, Oxifenilbutazona, algunos antirretrovirales etc.) y las consideradas clásicamente como enfermedades ocupacionales, como son la Alveolitis Alérgica Extrínseca¹³ y las Neumoconiosis (Grupo de enfermedades producidas por inhalación de sustancias inorgánicas como es la Silicosis, Beriliosis o Neumoconiosis de los trabajadores del carbón¹⁴) fueron excluidas inicialmente, bien por no presentar antecedentes laborales y/o epidemiológicos de sospecha, o no encontrar síntomas o signos característicos en el cuadro clínico y/o radiológico.

Finalmente y consultando diferentes series, tenemos que resaltar el número elevado y variable de casos de granulomas necrotizantes en los que no se consigue llegar a un diagnóstico etiológico, que van desde un 4% hasta 42%^{4,5,15} sin diagnóstico etiológico, siendo de esta manera (y paradójicamente), el grupo diagnóstico más frecuente en función de las series⁵. A modo complementario, es destacable el estudio realizado por *Mukhopadhyay et al.* sobre el reanálisis de biopsias quirúrgicas pulmonares con granulomas necrotizantes sin etiología histológica en la Clínica Mayo, encontrándose posteriormente que la mayoría de estas lesiones eran de causa infecciosa, siendo lo más frecuente la histoplasmosis e infecciones por micobacterias no TBC^{5,16}.

Se ha visto que la mayoría de los pacientes en los que no se llega a un diagnóstico etiológico de estos granulomas necrotizantes, continúan vivos al año de seguimiento, con estabilidad o mejoría clínica y/o imagenológica⁵, como en nuestro caso expuesto. Ante la realización de un completo diagnóstico diferencial sin poder haber obtenido una clara entidad que justifique los hallazgos radiológicos e histológicos, podríamos sugerir la posibilidad de que estas manifestaciones fuesen secundarias a tratamiento

radioterápico o bien a Cáncer previo a tratamiento, no habiendo en la actualidad ningún caso descrito en la literatura.

Etiología	Descartado por:
Neoplásica: 1. <i>Metástasis neoplasia extrapulmonar</i> 2. <i>Carcinoma broncogénico</i>	Histología
Infecciosa: 1. <i>Tuberculosis</i> 2. <i>Histoplasmosis</i> 3. <i>Hongos</i>	Clinica Histología No tratamiento
Vasculitis: 1. <i>Granulomatosis con Poliangeítis</i> 2. <i>Granulomatosis eosinofílica con Poliangeítis</i> 3. <i>Nódulos Reumatoides</i>	Clinica Radiología Histología
Neumoconiosis 1. Silicosis 2. Beriliosis 3. Neumoconiosis de los trabajadores del carbón	Antecedentes Radiología
Alveolitis Alérgica Extrínseca	Antecedentes Radiología
Sarcoidosis	Clinica Radiología Histología No tratamiento
Sin diagnóstico etiológico	

Tabla 1. Principales entidades patológicas en el diagnóstico diferencial del nódulo cavitado y granulomas necrotizantes. A su vez, motivo por el que se descartó su diagnóstico y relación con el caso clínico expuesto.

BIBLIOGRAFÍA

1. James D.Carpo JK, Jeffrey Glassroth, Talmadge E.King, Jr. Baum's textbook of pulmonary disease. 7o. Marbán; 2007. 883-889 p.
2. Reed JC. Chest Radiology. 5o. Marbán; 2005. 371- 383 p.
3. Erlij O D, MichallandH S, NeiraQ O, Wolff C V, JaraB V, MenesesC M. Diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares cavitados: a propósito de un caso clínico. Rev chil enferm respir. marzo de 2013;29(1):39-42.
4. Bello F. A, Arancibia H. F, Corvalán S. F, Valenzuela C. H, Fernández F. C, Chandía B. S. Diagnóstico diferencial en pacientes con granulomas en biopsias de pulmón, pleura y/o ganglios mediastínicos del Instituto Nacional del Tórax. Rev chil enferm respir. marzo de 2020;36(1):18-25.
5. Corral Gudino L, Borao Cengotita M. Protocolo diagnóstico de las lesiones granulomatosas. Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. mayo de 2013;11(34):2101- 5.

6. Chai JL, Patz EF. CT of the lung: patterns of calcification and other high-attenuation abnormalities. *American Journal of Roentgenology*. mayo de 1994;162(5):1063-6.
7. Rabahi MF, Coelho LB, Borges E de O, Lemes MS, Castro WM de, Carneiro S de S. Pseudotumor pulmonar como apresentação inicial de granulomatose de Wegener. *J bras pneumol*. abril de 2009;35(4):392-5.
8. Yap V. An Unusual Cause of a Solitary Lung Cavity. *CONNECTICUT MEDICINE*. 2016;80(1):5.
9. El Hammoumi M, El Marjany M, Moussaoui D, Doudouh A, Mansouri H, Kabiri EH. Sarcoidosis mediastínica imitando recidiva de cáncer linfático tras tratamiento antineoplásico. *Archivos de Bronconeumología*. julio de 2015;51(7):e33-5.
10. Martín-de León R, Moisés J, Peris P, Agustí C, Marrades RM. Nódulos pulmonares cavitados en paciente tratada con anti-TNF. *Archivos de Bronconeumología*. agosto de 2018;54(8):431-2
11. Cuadra Llopart L, Barreiro López B, Forcada Guiu P. Granulomatosis sarcoidea necrosante. *Archivos de Bronconeumología*. junio de 2005;41(6):355-6.
12. Zapico AM, Montero LC, Sueiras CC, Guardado AR, de Paz IP, Gómez H. V-32. - SARCOIDOSIS NECROTIZANTE: DIFERENTES FORMAS DE PRESENTACIÓN DE UNA MISMA ENFERMEDAD. :2.
13. Sánchez CA. ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA. :13.
14. Dueñas AME, Barrios JMV. Enfermedades por agentes inorgánicos. Neumoconiosis. Mesotelioma. :9.
15. Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous Lung Disease: An Approach to the Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1 de mayo de 2010;134(5):667-90.
16. Mukhopadhyay S, Wilcox BE, Myers JL, Bryant SC, Buckwalter SP, Wengenack NL, et al. Pulmonary Necrotizing Granulomas of Unknown Cause. *Chest*. septiembre de 2013;144(3):813-24

