

NÓDULOS PULMONARES DE ETIOLOGÍA INCIERTA

Autor/es

Maria Isabel Luna Lopez / Andres Lopez Pardo / Antonio Albaladejo Dávalos / María Asunción Maciá Palazón /
Maria Cerdà Moncadas

Categoría

Otras

Introducción

A continuación se expone el caso de un varón de 65 años, en seguimiento por Neumología desde hace 2 años por presencia de nódulos pulmonares, sin diagnóstico etiológico definitivo hasta ahora.

Recientemente, a raíz de la aparición de nuevas manifestaciones clínicas, ha sido posible completar el estudio, concretar un diagnóstico definitivo e iniciar tratamiento dirigido.

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Paciente varón de 65 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Taxista de profesión. Independiente para ABVD. Sin deterioro cognitivo. Niega disnea basal, edemas, ortopnea o DPN habituales. Sin tratamiento habitual, salvo paracetamol de forma puntual.

HISTORIA CLÍNICA (ordenada cronológicamente):

1. Historia Neumológica:

- Acude a Consultas Externas de Neumología el 28/11/14, por tos de meses de evolución, asociada a expectoración mucosa, que en los últimos días es hemoptoica, y a pérdida ponderal de 2-3 kg. En radiografía de tórax se objetiva engrosamiento pleural apical derecho e imagen nodular en base pulmonar izquierda, por lo que se decide completar el estudio con las siguientes pruebas complementarias:

** **TAC torácico:** Adenopatías hiliar derecha 10mm y mediastínicas menores de 10mm. Masa pulmonar apical en LSD de 45x36mm, espiculada con infiltración pleural. Masas pulmonares subpleurales (pleura mediastínica), espiculadas de 36mmx22mm y 21x13mm en el segmento apical del LID. Se observan varios nódulos pulmonares espiculados uno de 10mm en el LM, tres de aprox. 10mm en el lóbulo inferior izquierdo. Micronódulo de 5mm subpleural en el LID. Cambios cicatriciales en el LSI con engrosamiento pleural con calcificación focal y atelectasia subpleural probablemente secuela de patología infecciosa.

Hernia diafragmática posterior, con contenido graso en el saco herniario. Cambios degenerativos en la columna vertebral. Hígado y riñones parcialmente incluidos en el estudio. En el RI se visualizan dos quistes, uno de los cuales con una pequeña calcificación en la pared. En hígado y RD no se ven alteraciones. Bazo, páncreas y suprarrenales sin hallazgos patológicos. Conclusión: Masa apical derecha y subpleurales LID. Nódulos espiculados bilaterales. La etiología puede ser neoplásica o inflamatoria/infecciosa, a descartar TBC. Hernia diafragmática posterior izquierda.

** **FBC:** Cuerda vocal izquierda con lesión blanquecina, movilidad conservada, se recomienda valoración por ORL. Árbol bronquial derecho: carina de separación entre segmentos del bronquio superior e intermediario engrosada, también engrosamiento de carinas de separación entre segmentos del bronquio superior derecho con infiltración de la mucosa de aspecto neoplásico y de carina de separación entre segmentos 6 y pirámide basal de bronquio inferior derecho. Se realizan biopsias de las tres zonas y BAS de árbol bronquial derecho, se remiten muestras a Microbiología y Anatomía Patológica. Resto de árbol traqueobronquial anodino.

- **Citología BAS:** Negativa para malignidad
- **Biopsia bronquial:** Inflamación con eosinofilia.

** **Cultivo de esputo:** Flora mixta.

** **PFRs:** FEV1/FVC 74%, FEV1 109%, TLC 11%, DLCO 106%, KCO 92%

-Se comenta en Comité de Tumores y se decide realizar TC-PAFF de masa en LSD o EBUS de lesión de LID.

** **EBUS** (diciembre/2014): Sin cambios respecto a exploración previa. Con EBUS no se identifican lesiones susceptibles de punción. Posteriormente se introduce videobroncoscopio para realizar biopsias en el espolón de LSD y segmento 6. Se recoge BAS y se remiten muestras a Microbiología y Anatomía Patológica.

- **Biopsia de LSD:** Negativa para malignidad
- **Biopsia de LID:** Negativa para malignidad
- **Citología de BAS:** Negativa para malignidad
- **Cultivo de BAS:** Negativo incluidos micobacterias
- **Cultivo de BAS:** Negativo.

** **TAC-PAAF de lesión en LSD** (enero/2015): Anatomía Patológica: negativo para malignidad.

- **Cultivo de PAAF:** Negativo para bacterias y hongos

-Tras resultados en pruebas complementarias, es presentado de nuevo en Comité de Tumores y se decide control radiológico de nódulos de etiología incierta tras estudio radiológico/histológico (componente inflamatorio, eosinofilia) en Consultas Externas de Neumología. Se han realizado TC de tórax de control en marzo, junio y octubre de 2015 y abril y diciembre de 2016, con disminución de tamaño de los nódulos, desaparición de la mayoría y aparición puntual de un algún nódulo el segmento anterior del LSD en último TC. Sin crecimiento bacteriano definido ni atipicidad demostrada. Último TAC realizado:

** **TC de tórax del 15-12-2016:** Aparición de un nódulo de 12 mm en segmento anterior del LSD que no se veía en el TC de abril de 2016, aunque en el TC de diciembre 2014 se veía una lesión muy parecida en el mismo lugar y de similar tamaño. Probablemente sea una lesión infecciosa. No hay otros nódulos. No se ven adenopatías mediastínicas. Conclusión: nódulo en segmento anterior del LSD de un 12 mm, probablemente infeccioso. A valorar según clínica.

-Ingreso en enero de 2017 en Neumología por sospecha clínico-radiológica de absceso pulmonar en LSD. Recibió tratamiento antibiótico empírico inicialmente con Levofloxacino y Clindamicina con persistencia de fiebre aunque sin afectación del estado general ni alteración del intercambio de gases, por lo que se decidió cambiar Clindamicina por Piperacilina-Tazobactam, persistiendo el paciente febril por lo que, a esta pauta, se añadió Vancomicina sin mejoría de la fiebre aunque con disminución progresiva de los parámetros de infección (Leucocitos y PCR) y mejoría radiológica. Durante el ingreso se realizaron, entre otras, las siguientes pruebas complementarias:

****FBC** (enero/2017): Engrosamiento con signos inflamatorios en carina de bronquios segmentarios del LSD, carina entre bronquio del LSD e intermediario que se biopsian y cepillan. Se detecta una lesión blanquecina nodular en la pared medial del bronquio de la pirámide basal derecha que se biopsia y cepilla para AP. Resto de árbol traqueobronquial anodino.

- **Cultivo de BAS:** Negativo

- **Cepillado bronquial:** Negativo para malignidad.
- **Citología de BAS:** Negativa para malignidad.
- **Cepillado de lesión blanquecina en bronquio de la pirámide:** negativa para malignidad.
- **Biopsia bronquial lóbulo superior derecho e intermediario:** Mucosa bronquial con áreas de necrosis.

****TC de abdomen superior sin contraste y tórax/abdomen/pelvis con contraste ev del 10-01-2017:** Adenopatía hiliar derecha de 11 mm. No se observan adenopatías mediastínicas de tamaño significativo. Condensación/masa pulmonar en LSD, de unos 76x56 mm, que contacta ampliamente con la cisura mayor así como con la pleura costal y mediastínica anterior, con necrosis en su interior y engrosamiento de los septos pulmonares interlobulillares adyacentes. Nódulos pulmonares de 17 mm en LSD, 12 y 8 mm en LSI, 14 y 7 mm en LII así como otros micronódulos bilaterales. Masa pulmonar en LII, de 34x16 mm, adyacente a la aorta descendente. Leve derrame pleural derecho. Hernia diafragmática posterior izquierda, con contenido graso en el saco herniario. Dos litiasis puntiformes renales izquierdas. Quistes renales bilaterales. Hígado, bazo, páncreas y suprarrenales sin alteraciones significativas. Conclusión: Condensación/masa pulmonar en LSD, en probable relación con proceso neumónico con necrosis en su interior/abscesificada aunque sin poder descartar que sea de origen neofornativo. Masa pulmonar en LII y nódulos pulmonares bilaterales, de etiología infecciosa/inflamatoria y menos probable neofornativa.

****TAC- PAAF:** Se realizan 3 PAAF de masa localizada en LSD. Sin complicaciones postprocedimiento. Se remite el material a microbiología y a anatomía patológica.

- **Cultivo PAAF:** Negativo.
- **PCR de TBC:** Negativo
- **Citología PAAF:** Proceso inflamatorio granulomatoso supurado.

2. Historia Oftalmológica: Ojo rojo en enero de 2017, valorado por Oftalmología, orientándose como limbitis con ojo seco bilateral que mejora tras tratamiento tópico.

3. Historia Nefrológica: Insuficiencia renal progresiva desde enero de 2017, con microhematuria y proteinuria (2,2 gr x 24 horas), lo que traduce afectación intersticial/glomerular. Pendiente de valoración por Nefrología en estos momentos.

4. Historia Otorinolaringológica: Valorado en enero de 2017 por hipoacusia y acúfenos de predominio izquierdo. Tras exploración completa y estudio por parte de Otorrinolaringología, incluida RMN de base de cráneo para estudio de conductos auditivos internos (que descartó afectación a este nivel), se orientó como hipoacusia mixta bilateral de predominio transmisivo en oído izquierdo.

5. Valorado en marzo de 2017 por Medicina Interna por cuadro de astenia, pérdida ponderal de 8-9Kg, poliartalgias intensas y edemas en miembros inferiores de 2 meses de evolución, sin otra clínica acompañante. Durante el ingreso, se solicitaron, entre otras, las siguientes pruebas complementarias:

- **Autoinmunidad:** C-ANCA antiproteasa 3 (anti-PR3): >7000 UA/mL (Valores normales < 10 UA/mL). Anticuerpos membrana basal negativos. ANA negativos. Anti- MPO negativos. Factor Reumatoide 37 UI/mL.

- **Inmunohistoquímica:** Capacidad hemolítica 50: 69 UI/mL (valores normales: 42-95). Estudio de crioglobulinas negativo.
- **Serología VHI, VHB, VHC, Coxiella Burnetti:** negativo
- **Orina 12 horas:** proteinuria de 1.1 gr/12h. Microalbuminuria 442 mg/12h. Microhematuria ++
- **VSG 125 mm (valores normales 1-20)**
- **Ferritina 900 ng/mL (valores normales 20-274)**
- **PCR 20 mg/dL (valores normales 0-5)g**

Pruebas complementarias

(Expuestas en el apartado anterior, ordenadas cronológicamente)

Evolución

(Presentadas en el apartado anterior, agrupadas por afectación y ordenadas cronológicamente)

Diagnóstico

En resumen, se trata de un paciente con los siguientes problemas clínicos activos:

- 1) Nódulos pulmonares de etiología incierta tras estudio de imagen e histología, sin crecimiento bacteriano definido ni atipicidad demostrada. Componente inflamatorio, necrótico y con alguna descripción granulomatosa. Evolución fluctuante y sin resolución con tandas de antibiótico.
- 2) Insuficiencia renal progresiva con microhematuria y proteinuria (2,2 gr x 24 horas), lo que traduce afectación intersticial/glomerular.
- 3) Patrón inflamatorio intenso con aumento de reactantes de fase aguda (VSG 125, ferritina 900, trombocitosis, PCR 20).
- 4) C- ANCA PR3+.
- 5) Hipoacusia mixta bilateral de predominio transmisivo en oído izquierdo.
- 6) Afectación ocular en forma de limbitis.
- 7) Poliartralgias.

Dada la confluencia de estos problemas clínicos, sin causa infecciosa o tumoral demostrada, se considera alta la probabilidad de patología inflamatoria tipo vasculitis sistémica C- ANCA (PR3) +: Granulomatosis con Poliangetitis (antes conocida como Granulomatosis de Wegener), por lo que se ha iniciado tratamiento con con bolus de metilprednisolona (125 mg x 4), micofenolato (1,5 gr x 24 horas) y 1 gr de Rituximab, con buena tolerancia y

mejoría clínica, especialmente de la afectación articular. La función renal se ha estabilizado en valores habituales sin corregir a cifras normales, a valorar progresión y grado de cronicidad en el futuro. De la misma forma, queda pendiente valorar evolución de lesiones pulmonares en el futuro.

Discusión

La Granulomatosis con Poliangeitis es una vasculitis sistémica, necrotizante y granulomatosa de etiología desconocida que daña predominantemente vasos de pequeño y mediano calibre. Se caracteriza clínicamente por la afectación del tracto respiratorio superior, inferior y el riñón. Los ANCA son positivos con frecuencia. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la biopsia de los órganos afectados y la presencia de ANCA en el suero.

Afecta a ambos sexos por igual, acontece en pacientes de todas las edades con una media de edad de 42 años y afecta más comúnmente a personas de etnia caucásica (97%). Se ha estimado una prevalencia aproximadamente de 3 por 100.000 habitantes, si bien es cierto que no existen muchos estudios rigurosos sobre la epidemiología de esta vasculitis.

Las manifestaciones clínicas de esta entidad son muy diversas; no obstante la tríada clásica es la afección del tracto respiratorio superior e inferior, junto con la renal. El curso de la enfermedad puede ser desde indolente a rápidamente progresivo.

La afectación otológica y de vías aérea superior es la más común, siendo una de las alteraciones otológicas más frecuentes la pérdida auditiva, que normalmente es de conducción, como en nuestro caso, aunque en ocasiones puede ser de causa neurosensorial.

Le sigue, en términos de frecuencia la afectación pulmonar, tanto en la presentación inicial (45% de los pacientes) como a lo largo de la evolución de la enfermedad (87% de los pacientes). Los síntomas más comunes son la tos, la hemoptisis, la disnea y el dolor pleurítico. Las manifestaciones radiológicas más comunes son los nódulos pulmonares, cavitados o no, los infiltrados alveolares y, menos frecuente, derrame pleural y adenopatías mediastínicas. Los nódulos en esta entidad suelen ser múltiples, cavitados y bilaterales, con márgenes bien o mal definidos; en ocasiones son erráticos y desaparecen incluso antes de instaurar el tratamiento. La hemorragia pulmonar se ha descrito como la manifestación más grave.

La presencia o ausencia de enfermedad renal permite diferenciar entre la enfermedad generalizada y limitada. Si entendemos la afectación renal como la presencia de alteraciones del sedimento urinario o el deterioro de la función renal, con o sin biopsia compatible, ésta aparecerá hasta en el 85% de los pacientes a lo largo de su evolución. Sin embargo en el momento de la presentación únicamente la padecen un 11% de los casos, ya que las manifestaciones extrarenales preceden con frecuencia la enfermedad renal. En nuestro caso, las manifestaciones pulmonares precedieron en más de dos años a la aparición de datos de afectación glomerular. El abanico de manifestaciones clínicas puede ir desde la ausencia de signos y síntomas hasta una glomerulonefritis fulminante.

A nivel ocular puede afectar a cualquier compartimento del ojo, y lo hace, según series, en un 28-58% de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Las manifestaciones musculoesqueléticas aparecen hasta en el 65% de los pacientes, si bien la mayoría de los casos sólo experimentan artralgias y mialgias.

Aunque no es el caso de nuestro paciente, también son frecuentes las manifestaciones cutáneas y neurológicas, estas últimas raras como forma de presentación, pero presentes a lo largo de la evolución de la enfermedad hasta en un 50% de los pacientes. Menos frecuentes aunque también descritas, manifestaciones gastrointestinales, genitourinarias y cardíacas.

En cuanto al diagnóstico, a lo largo de la historia se han propuesto numerosos criterios de diagnóstico y clasificación desde que en 1931 se publicaran los primeros casos descritos de “Granulomatosis de Wegener”. Sin embargo hasta la fecha no existe consenso acerca de una serie de criterios diagnósticos basados en el estudio de un número aceptable de pacientes con manifestaciones clínicas, serológicas y anatomopatológicas que permitan hacer un diagnóstico más preciso, si bien las principales sociedades científicas y autores implicados parecen coincidir en que la presencia de los ANCA en suero debería considerarse como uno de ellos.

La biopsia transbronquial tiene valor diagnóstico sólo en el 7% de los casos, pero sigue teniendo alta rentabilidad para la exclusión de infecciones. La rentabilidad de la citología del lavado broncoalveolar también es baja. El mejor método para llegar al diagnóstico es la biopsia abierta, que revela signos sugestivos hasta en el 90% de las ocasiones. El patrón histológico pulmonar clásico es la necrosis geográfica, con histiocitos empalizada alrededor. La capilaritis pulmonar se observa frecuentemente y se suele acompañar de hemorragia pulmonar.

La enfermedad renal se caracteriza por la presencia de glomerulonefritis focal y segmentaria, con grados variables de necrosis fibrinoide y alteraciones proliferativas, si bien en muchos casos el resultado de la biopsia renal es sugestivo, no diagnóstico. Una opción más accesible es la biopsia cutánea, en caso de que existan lesiones en la piel.

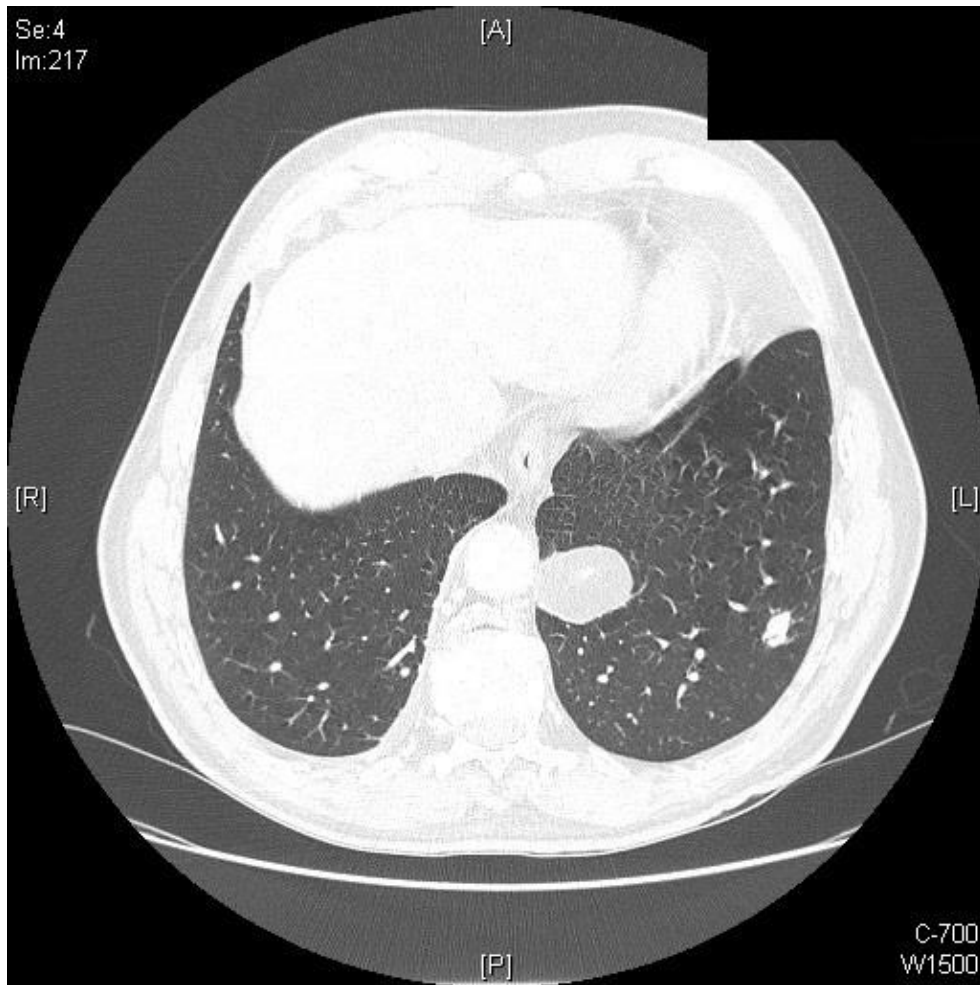
El tratamiento actual de la Granulomatosis con Poliangeítis se divide en dos fases, una inicial o de inducción a la remisión (3-6 meses) y una fase de mantenimiento de la misma. Se aplicará un tipo de esquema u otro en función de la gravedad, siguiendo la clasificación propuesta por el Grupo Europeo para el Estudio de las Vasculitis, que la estratifica en: Localizada, Generalizada, Grave o Refractaria.

El tratamiento estándar durante la fase de inducción consiste en la combinación de glucocorticoides en una dosis de 1mg/kg/día y ciclofosfamida por vía oral o intravenosa, si bien tiende a individualizarse en función de la gravedad. Respecto a la fase de mantenimiento, cuya finalidad es mantener la enfermedad quiescente usando tratamientos menos tóxicos que la ciclofosfamida, existen más discrepancias y un abanico más amplio de fármacos, entre ellos azatioprina, metotrexato, trimetoprim-sulfametoxazol, micofenolato de mofetilo, rituximab, leflunomida... en monoterapia o combinados con dosis bajas de glucocorticoides.

Imágenes



Nódulo pulmonar en LII



Nódulo pulmonar en LII (al lado de la aorta descendente de aprecia un corte de hernia diafragmática izquierda posterior)



Nódulo en LM

Preguntas test

1. En cuanto al diagnóstico de la Granulomatosis con Poliangetitis, es falso que:

- **La biopsia pulmonar abierta tiene más rentabilidad diagnóstica que la transbronquial (+3)**

Justificación: La biopsia transbronquial tiene más rentabilidad diagnóstica que la pulmonar abierta

Bibliografía: -Martínez-Morilloa, M., Gradosa D., Naranjo-Hansb,D. et al. Granulomatosis con poliangeítis (Wegener). Descripción de 15 casos. Reumatol Clin 2012;8:15-9 - Vol. 8 Núm.1

- **El patrón histológico pulmonar clásico incluye áreas de necrosis geográfica, histiocitos en empalizada alrededor (-3)**
- **No existe una serie de criterios diagnósticos basados en el estudio de un número aceptable de pacientes Sarcoidosis (-3)**
- **El diagnóstico se basa en criterios clínicos, serológicos, radiológicos y anatomopatológicos (-3)**

2. En cuanto a la afectación pulmonar de la Granulomatosis con Poliangeitis (GPA), señale la correcta:

- **Se han descrito estenosis traqueobronquiales que pueden condicionar la presencia de disnea y estridor en algunos pacientes (+3)**

Justificación: Se han descrito estenosis traqueobronquiales que pueden condicionar la presencia de disnea y estridor en algunos pacientes

Bibliografía: N. Martín-Suñé, J.J. Ríos-Blanco. Afectación pulmonar de las vasculitis. Arch Bronconeumol. 2012;48(11):410–418.

- **La presencia de nódulos pulmonares múltiples es excepcional en esta vasculitis (-3)**
- **No se ha descrito la presencia de derrame pleural en GPA (-1)**
- **La rentabilidad diagnóstica de la citología del lavado broncoalveolar es elevada en esta entidad (-1)**

3. El tratamiento de las vasculitis con afectación pulmonar, señale la falsa:

- **Una vez conseguida la remisión, no es necesario realizar un tratamiento de mantenimiento (+3)**

Justificación: Es preciso mantener el tratamiento inmunosupresor de forma indefinida en la mayoría de los casos.

Bibliografía: N. Martín-Suñé, J.J. Ríos-Blanco. Afectación pulmonar de las vasculitis. Arch Bronconeumol. 2012;48(11):410–418

- **Es preciso mantener el tratamiento inmunosupresor de forma indefinida en muchos casos (-1)**

- Como tratamiento de inducción de primera línea habitualmente se utilizan los corticoides, habitualmente asociados a otro inmunosupresor (-1)
- Metotrexato, micofenolato de mofetilo o azatioprina constituyen otras opciones terapéuticas (-1)

4. En relación con la estenosis subglótica como afectación de vía aérea en la Granulomatosis con Poliangeitis, señale la falsa:

- **No suelen existir recidivas de la estenosis (+3)**

Justificación: Las recidivas son frecuentes, a pesar de dilatación endoscópica.

Bibliografía: Horta-Baasa, G. Fernanda Hernández-Cabrerab, M.Catanac, R. Estenosis subglótica en granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener): presentación de 4 casos. Reumatol Clin 2016;12:267-73 - Vol. 12 Núm.5

- La obstrucción grave de la vía aérea a menudo requiere de traqueostomía (-1)
- La dilatación endoscópica proporciona alivio sintomático en algunos casos (-1)
- Presenta una alta morbilidad (-1)

5. En lo referente a las manifestaciones clínicas de la Granulomatosis con Poliangeitis, es falso que:

- **Frecuentemente las manifestaciones pulmonares preceden a la afectación de vía aérea superior (+3)**

Justificación: Las manifestaciones pulmonares rara vez preceden a la afectación de vía aérea superior

Bibliografía: -Martínez-Morilloa, M., Gradosa D., Naranjo-Hansb,D. et al. Granulomatosis con poliangeítis (Wegener). Descripción de 15 casos. Reumatol Clin 2012;8:15-9 - Vol. 8 Núm.1

- La tríada clásica es afección del tracto respiratorio superior e inferior y renal (-1)
- Cerca de la mitad de los pacientes presentarán complicaciones neurológicas derivadas de su enfermedad (-1)
- La afectación de vía aérea superior es la más común a lo largo de la enfermedad (-1)

Bibliografía

1. N. Martín-Suñé, J.J. Ríos-Blanco. Afectación pulmonar de las vasculitis. Arch Bronconeumol. 2012;48(11):410–418Shen M, Zhang F and Zhang X. Primary Biliary Cirrhosis complicated with Interstitia Lung Disease. A Prospective Study in 178 Patients. J Clin Gastroenteral. Volume 43, Number 7, August 2009.Pag 676-679.
2. Horta-Baasa, G. Fernanda Hernández-Cabrera, M.Catanac, R. Estenosis subglótica en granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener): presentación de 4 casos. Reumatol Clin 2016;12:267-73 - Vol. 12 Núm.5
3. Gómez-Román, J.J. Hemorragias alveolares difusas pulmonares. Arch Bronconeumol 2008;44:428-36 - Vol. 44 Núm.8
4. Martínez-Morilloa, M., Gradosa D., Naranjo-Hansb,D. et al. Granulomatosis con poliangeítis (Wegener). Descripción de 15 casos. Reumatol Clin 2012;8:15-9 - Vol. 8 Núm.1