



## Noduli polmonari in una donna con storia di cancro al seno\*

Michael G. Risbano, MD, MA; Steve D. Groshong, MD, PhD;  
Marvin I. Schwarz, MD, FCCP

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:62-66)

**Parole chiave:** cancro al seno; granuloma; metastasi polmonari; sarcoidosi polmonare; reazione simil sarcoidea

Una donna di 63 anni chiede una seconda opinione riguardante una diagnosi di sarcoidosi polmonare. Una radiografia ed una TC polmonare avevano messo in evidenza due opacità polmonari a margini irregolari in regione apicale sinistra (1,9 x 1,6 cm e 2,1 x 1,9 cm) associate ad adenopatia ilo-mediastinica (Figura 1). Non si disponeva di immagini precedenti da mettere a confronto. Nel corso di un ricovero ospedaliero, i risultati di una biopsia percutanea TC-guidata dei noduli polmonari risultarono negativi per colorazione Gomori metenamina ferrica per micobatteri e miceti; tuttavia furono evidenziati piccoli granulomi non necrotizzanti (Figura 2).

In anamnesi era riportato un precedente carcinoma vulvare superficiale diagnosticato 11 anni prima e trattato con una vulvectomy parziale. Cinque anni dopo, le fu diagnosticato un carcinoma mammario duttale invasivo (positivo per recettori per estrogeni e progesterone, negativo per recettori di tipo 2 del GNF). Fu sottoposta ad una mastectomia parziale con dissezione dei linfonodi ascellari, chemioterapia

per 6 mesi con ciclofosamide, adriamicina e paclitaxel e radioterapia toracica per 6 settimane. Al momento entrambe le neoplasie erano in remissione.

La paziente aveva smesso di fumare 17 anni prima, dopo una storia di fumo di sigaretta di 30 pacchetti all'anno. Sua sorella, la madre, due zie e due cugine avevano sviluppato il cancro al seno. Nativa del Colorado, di recente non aveva viaggiato e non aveva nessun fattore di rischio per tubercolosi. La paziente non aveva nessuna esposizione professionale o ambientale degna di nota.

Non riferiva dispnea, dolore toracico, sibili, febbre, sudorazione serotina, fatica, perdita di peso, artralgie ed eruzioni cutanee. All'esame obiettivo la donna appariva ansiosa con parametri vitali nella norma. L'esame del collo e della testa era normale. L'esame toracico non rilevava nessuna anormalità. Non c'erano linfadenopatie o epatosplenomegalia. Non aveva nessuna manifestazione di eritema nodoso, dita a bacchetta di tamburo, cianosi o edema periferico. La valutazione di laboratorio inclusi la chimica, la funzionalità epatica, la conta dei globuli bianchi e il pannello coagulativo erano nella norma. Il test HIV era negativo. I test di funzionalità respiratoria erano nella norma. Questa paziente ha la sarcoidosi?

### DISCUSSIONE DEL CASO

Questa paziente ha una storia di neoplasia e due noduli polmonari spiculati nel lobo superiore di sinistra. La biopsia percutanea TC guidata evidenziava la presenza di granulomi. Reazioni granulomatose polmonari possono verificarsi in una serie di condizioni (Tabella 1); tuttavia, in questa paziente si dovrebbero considerare nella diagnosi differenziale la tubercolosi, la sarcoidosi, e le infezioni fungine (come istoplasmosi o coccidiomicosi) o le neoplasie. La tubercolosi si può presentare come noduli isolati. L'assenza di una storia di esposizione a tubercolosi o viaggi in aree endemiche ed un test HIV negativo rendono questa diagnosi meno probabile.<sup>1</sup>

\*Dal Department of Medicine (Drs. Risbano and Schwarz), Division of Pulmonary Sciences and Critical Care, University of Colorado Health Sciences Center; and Division of Pathology (Dr. Groshong), National Jewish Medical and Research Center, Denver, CO.

Questo lavoro è stato redatto dal National Jewish Medical and Research Center, Denver, CO.

Gli autori non hanno nessuno conflitto di interesse da dichiarare. Manoscritto ricevuto il 4 giugno 2007; revisione accettata il 17 luglio 2007.

La riproduzione di questo articolo è proibita senza l'autorizzazione dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Michael Risbano, MD, MA, University of Colorado Denver and Health Sciences Center, SOM, Room 5525, 4200 East Ninth Ave, C272, Denver, CO 80262; e-mail: [michael.risbano@uchsc.edu](mailto:michael.risbano@uchsc.edu)

(CHEST 2007; 132:1697-1701)

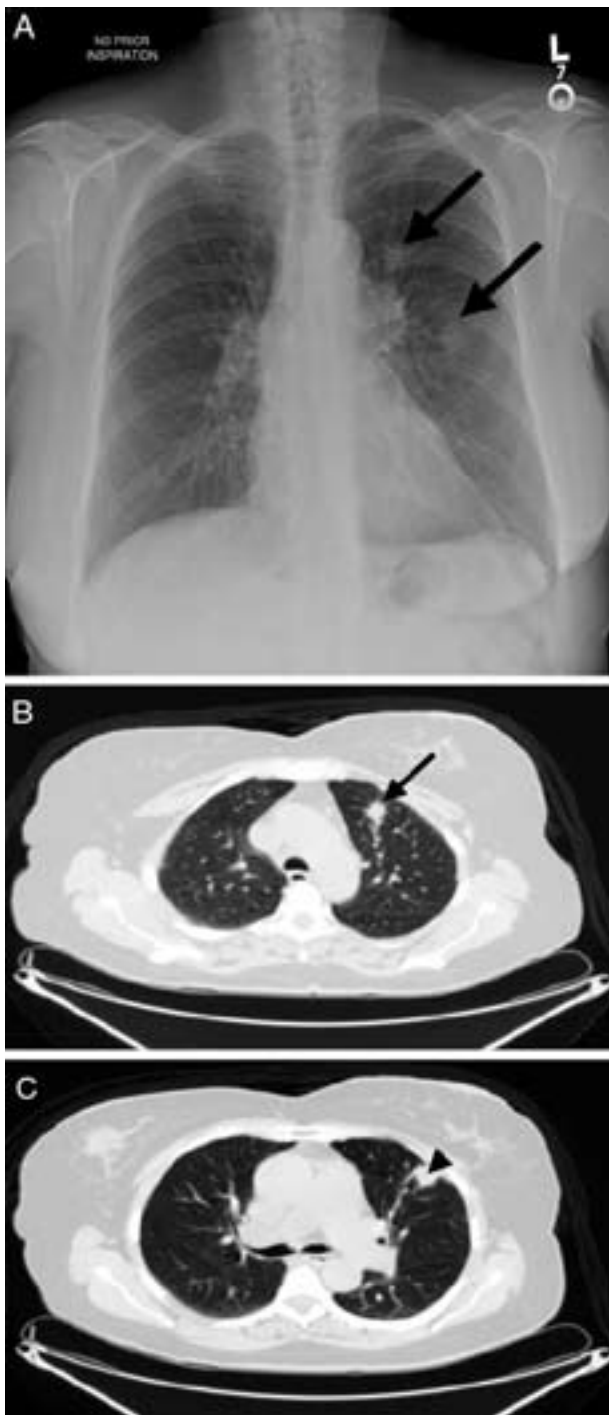


FIGURA 1. *In alto* A: La radiografia del torace mostra due noduli spiculati nel lobo superiore sinistro (freccie). *Al centro*, B: TC che mostra una massa polmonare spiculata apice superiore sinistra, 1,9 x 1,6 cm (freccia). *In basso*, C: TC che mostra una massa polmonare spiculata apice superiore sinistro 2,1 x 1,9 cm (punta della freccia).

Alla paziente è stata fatta una diagnosi di sarcoidosi polmonare basata sulle immagini di un'adenopatia ilare e mediastinica e di lesioni granulomatose rilevate alla biopsia percutanea polmonare. La diagnosi di

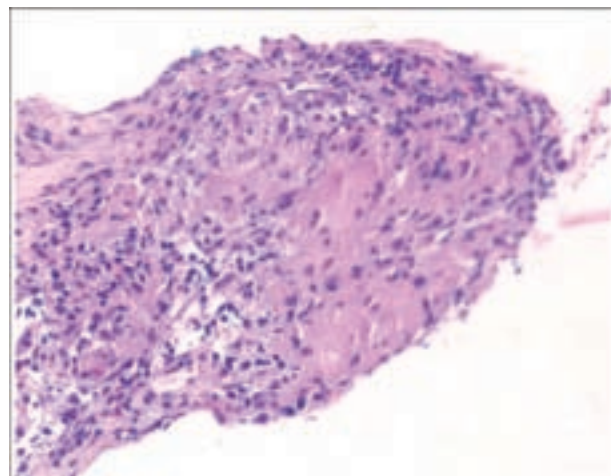


FIGURA 2. Si evidenzia la parte centrale della biopsia. Sulla destra della parte centrale si evidenzia un granuloma non necrotizzante composto da cellule epitelioidi di colore rosa, predominanti linfociti infiammatori. Nessuna necrosi è presente. Le colorazioni per microrganismi erano negative. L'aspetto del granuloma potrebbe essere compatibile per sarcoidosi. Il lato sinistro della biopsia mostra un aggregato di cellule atipiche con spazio aereo. Queste cellule hanno grandi nuclei ipercromatici e citoplasma eosinofilo. Mentre queste cellule erano chiaramente di origine epiteliale ed erano atipiche il materiale era insufficiente per caratterizzare ulteriormente queste cellule.

sarcoidosi sistemica include generalmente evidenze clinico-radiologiche compatibili (linfadenopatia bilaterale, infiltrazioni polmonari e lesioni oculari e della cute), evidenza bioptica di granulomi non caseificanti, ed esclude altre condizioni che possono dare granulomi non caseificanti all'esame istologico.<sup>2</sup> Casi di ampi noduli polmonari (da 10 a 40 mm di diametro) dovuti a sarcoidosi si possono riscontrare ma sono rari.<sup>3-4</sup> L'assenza di sintomi extrapolmonari (così come eritema nodoso, uveiti, febbre, artralgie, affaticamento o perdita di peso) e la localizzazione dei noduli non esclude o necessariamente sostiene una diagnosi di sarcoidosi. La presentazione della malattia è atipica sebbene compatibile con la sarcoidosi. Quando ci troviamo di fronte ad una presentazione atipica, le biopsie in due aree non contigue aiutano a fare una diagnosi definitiva.<sup>2</sup>

Le infezioni fungine come l'istoplasmosi e la coccidiomicosi possono produrre granulomi non necrotizzanti all'esame istologico. L'eziologia di questa presentazione è meno probabile perché il paziente non è immunocompromesso, è asintomatico e non ha fatto recenti viaggi in aree endemiche. L'infezione da istoplasmosi cronica, comunque, si può presentare come nodulo polmonare isolato che può necrotizzare, calcificare o formare noduli più ampi (histoplasmosi) e può essere scambiata per una neoplasia.<sup>5</sup> L'istopatologia non mostrava forme micetiche intracellulari o extracellulari. Le colture erano negative per isto-

**Tabella 1—Pneumopatie associate con granulomi all'esame istologico**

Infezione
Miceti
Istoplasma
Coccidioides
Blastomyces
Sporotrichum
<i>Pneumocystis Jirovecii</i>
Micobatteri
<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
Infezioni da micobatteri atipici ( <i>Mycobacterium avium complex</i> , <i>Mycobacterium gordonae</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> )
Batteri
Brucella
Chlamydia
Tularemia
Spirochete
Treponema ( <i>Pallidum</i> , <i>Pertenue carateum</i> )
Parassiti
Leishmaniosi
Toxoplasmosi
Esposizioni professionali ed ambientali
Polmonite da ipersensibilità
Polmone del coltivatore
Allevatore di uccelli
Altro (50 tipologie)
Chimiche/farmaci
Silicio
Carbonato od ossalato di calcio
Metalli (infezione cronica da berillio, titanio, zirconio, alluminio)
Fibre di vetro
Idrocarburi
Methotrexate
Immunologiche
Sarcoidosi
Granulomatosi di Wegener
Malattia di Crohn
Artrite reumatoide
Neoplasie
Radiazione e chemioterapia
Neoplasia
Carcinoma
Seminoma
Sarcoma
Linfoma (Hodgkin e non-Hodgkin)
Reazione sarcoidea

plasmosi. La coccidiomicosi è endemica nel Sud-Est degli Stati Uniti. Regioni non endemiche come il Colorado possono essere esposte attraverso fomite, spore che si attaccano sulle superfici di prodotti del luogo o che hanno viaggiato attraverso aree endemiche. Circa il 5% dei pazienti con infezioni polmonari asintomatiche possono progredire in noduli polmonari isolati che vengono scoperti di solito per caso e che possono progredire in cancro.<sup>6</sup> Per di più, l'anatomia patologica e la coltura dei noduli polmonari dei pazienti non mostravano segni di infezioni da coccidiomicosi.

La neoplasia può essere definitivamente sospettata in presenza di due noduli polmonari spiculati con associata adenopatia in un paziente con una storia di tabagismo cronico, due neoplasie pregresse e successivo trattamento con chemioterapia e radioterapia. In questa paziente, la malignità potrebbe essere il risultato di una terza neoplasia o di una malattia metastatica.<sup>7,8</sup> La terza neoplasia può comparire spontaneamente o dopo un periodo di latenza dalla chemioterapia<sup>9</sup> e dal trattamento radiante;<sup>10</sup> tuttavia, non sono frequentemente associate.<sup>11</sup> Generalmente, il cancro del seno metastatizza al polmone.<sup>12</sup> Anche se i margini dei noduli della paziente non sono tipici per lesioni metastatiche,<sup>13</sup> la possibilità deve essere presa in considerazione. Dati i fattori di rischio del paziente per neoplasia e la natura dei noduli polmonari, la probabilità che si verifichi un errore diagnostico è alta. Nonostante cellule maligne non furono identificate sulla biopsia polmonare, le evidenze istologiche potevano essere rappresentative di una reazione sarcoidea adiacente ad una lesione primitiva o metastatica.

*Qual è il prossimo passo? Qual è la diagnosi?*

Per determinare se i noduli spiculati del polmone e l'adenopatia evidenziata su scansione TC fossero di natura neoplastica fu prescritta una PET. Un'intensa captazione di  $^{18}\text{F}$ - fluorodeossiglucosio fu trovata nella sede dei due noduli del lobo polmonare superiore di sinistra così come un'incrementata captazione in regione mediastinica e perilare. Sulla base di questi risultati, la paziente fu inviata alla chirurgia toracica. Fu praticata una resezione cuneiforme delle due lesioni nel lobo polmonare superiore di sinistra. L'esame istologico dei campioni (Figura 3) mostrò granu-

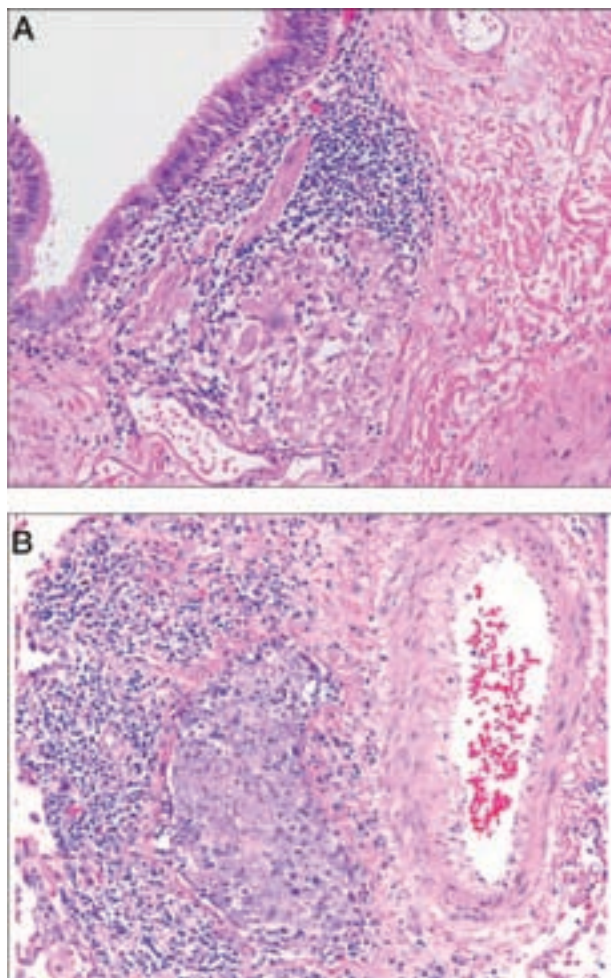


FIGURA 3. La resezione di nodulo polmonare mostra sia la malattia granulomatosa sia il processo neoplastico in dettaglio. *In alto, A:* Un bronchiolo con un granuloma non necrotizzante ben formato nella parete, sotto il muscolo liscio della via aerea. Ancora, speciali colorazioni per microrganismi erano negative. Il granuloma sarcoideo segue una tipica distribuzione linfatica, con granulomi all'interno della parete delle vie aeree, adiacente a vasi e nella pleura. In aggiunta, insieme con il tessuto infiammatorio e granulomatoso le alterazioni biotiche erano compatibili con cellule epiteliali neoplastiche istologicamente riconducibili ad adenocarcinoma mammario. Le cellule tumorali erano presenti frequentemente tra i canali linfatici. *In basso, B:* Un insieme di cellule tumorali metastatiche all'interno di un vaso linfatico al quale è adiacente una piccola arteriola polmonare.

lomi fibrocasi e metastasi di carcinoma duttale compatibile con il cancro al seno; le colorazioni per micobatteri e miceti risultarono negative.

#### DISCUSSIONE SULLA DIAGNOSI

La presenza di granulomi non caseificanti adiacenti a tessuto maligno è conosciuta da circa un secolo.<sup>14</sup> Ventisei anni dopo l'iniziale descrizione di questa reazione granulomatosa, Nickerson<sup>15</sup> aveva differenziato reazioni locali sarcoidosimili in pazienti con carcinoma da quelli con sarcoidosi sistemica. In letteratura sono stati utilizzati, per rappresentare questa entità, differenti termini descrittivi: reazione sarcoidosimile, lesioni sarcoidosimili, granulomi epitelioidi, granulomi tubercoloidi e reazioni pseudotubercolari. Fu preferita la terminologia reazione sarcoidosimile.

La reazione sarcoidosimile di solito compare in aree adiacenti a carcinomi.<sup>16</sup> L'attuale incidenza e la prevalenza di reazioni sarcoidosimili in lesioni maligne è difficile da determinare poiché la maggioranza delle pubblicazioni sono case-report. Storicamente, la frequenza di reazioni sarcoidosimili adiacenti a tumori solidi e/o a linfonodi regionali in associazione a linfomi è tra il 4,4% e il 13,8%, rispettivamente.<sup>16</sup>

#### *Neoplasia associata a reazione sarcoidosimile*

Molte delle reazioni sarcoidosimili si possono trovare adiacenti a tumori primitivi o linfonodi satelliti. Questo caso è piuttosto insolito per l'associazione con malattia metastatica polmonare, anche se ciò può accadere.<sup>16-19</sup> In modo interessante, organi non vicini come la milza possono mostrare una reazione sarcoidosimile anche in pazienti con neoplasia.<sup>20</sup>

Nonostante si tenti di differenziare il granuloma di una reazione sarcoidosimile dalla sarcoidosi, le caratteristiche istologiche sono le stesse: un core centrale di cellule epitelioidi istiocitarie e cellule giganti con linfociti presenti all'interno del granuloma. C'è scarsa o nessuna necrosi centrale. Similmente alla sarcoidosi, le reazioni sarcoidosimili possono essere presenti anche in regione perivascolare.<sup>21</sup>

#### *Patogenesi di neoplasia associata a reazione sarcoidosimile*

La contiguità di una reazione sarcoidosimile alla neoplasia ci spiega l'iniziale assunto che la formazione del granuloma fosse il risultato di una reazione locale alla formazione di un tumore.<sup>22,23</sup> Le reazioni sarcoidosimili trovate in localizzazioni distanti supportano il sospetto che fattori<sup>16,24</sup> antigenici solubili tumorali attivino macrofagi per formare cellule epitelioidi dei granulomi. Una possibile spiegazione ipotizza che le cellule epitelioidi del granuloma possano essere il risultato di una reazione immunologica<sup>16,24</sup>

di ipersensibilità T–mediata<sup>25</sup> che sostiene e lentamente degrada lo stimolo antigenico.<sup>16</sup>

Poiché il granuloma della sarcoidosi e la reazione sarcoidosimile sono simili dal punto di vista istologico, marker immunologici furono utilizzati per tentare di differenziarle. Brincker e Pendersen<sup>26</sup> dimostrarono che i granulomi sarcoidosimili contenevano cellule di tipo B che differenziavano questa reazione granulomatosa dalla sarcoidosi sistemica. Comunque, anni dopo, Kurata e coll.<sup>25</sup> dimostrarono la presenza di cellule di tipo B in entrambi, nel granuloma sarcoideo e nella reazione sarcoidosimile, quindi non utile per la diagnosi differenziale tra le due entità.

L'inadeguatezza dell'istologia o dell'immunologia per differenziare una reazione sarcoidosimile da un granuloma sarcoideo rende necessario che il medico valuti gli aspetti clinici per arrivare ad una diagnosi. Come descritto in questo caso, il clinico dovrebbe sospettare una diagnosi di sarcoidosi in un paziente con presentazione atipica e storia di neoplasia, noduli sospetti sulle immagini e granuloma non caseificante alla biopsia in associazione ad evidenze cliniche e radiografiche incoerenti con sarcoidosi. Una reazione sarcoidosimile adiacente ad una neoplasia dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale.

### *Follow-up della paziente*

La paziente tollerò bene la resezione e fu sottoposta a terapia antiormonale, senza praticare la chemioterapia o la terapia radiante.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376–1395
- 2 Statement on sarcoidosis: joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736–755
- 3 Judson MA, Vincent B, Huggins T, et al. Unusual presentations of pulmonary sarcoidosis: cases from the medical university of South Carolina. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:75–82
- 4 Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, et al. CT findings in “pseudoalveolar” sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16:904–907
- 5 Goldman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias: the endemic mycoses. *Clin Chest Med* 1999; 20:507–519
- 6 Stevens DA. Coccidioidomycosis *N Engl J Med* 1995; 332:1077–1082
- 7 Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, et al. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991; 179:469–476
- 8 Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986; 160:319–327
- 9 Rubagotti A, Perrotta A, Casella C, et al. Risk of new primaries after chemotherapy and/or tamoxifen treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:239–244
- 10 Neugut AI, Robinson E, Lee WC, et al. Lung cancer after radiation therapy for breast cancer. *Cancer* 1993; 72:3054–3057
- 11 Galper S, Gelman R, Recht A, et al. Second nonbreast malignancies after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 52:406–414
- 12 Coppage L, Shaw C, Curtis AM. Metastatic diseases to the chest in patients with extrathoracic malignancy. *J Thorac Imag* 1987; 2:24–37
- 13 Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest* 2004; 125:2175–2181
- 14 Wolbach SB. A new type of cell inclusion, not parasitic, associated with disseminated granulomatous lesions. *JM Research* 1911; 24:243–258
- 15 Nickerson DA. Boeck's sarcoid: report of six cases in which autopsies were made. *Arch Pathol* 1937; 24:19–29
- 16 Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumors. *Cancer Treat Rev* 1986; 13:147–156
- 17 Saunders J. Lymph node and hepatic granulomata associated with carcinoma. *BMJ* 1976; 21:437–438
- 18 Hirota T, Kaneda M, Iwasa M, et al. A case report of gastric cancer associated with sarcoid reactions in the regional lymph nodes and liver. *Surg Today* 1993; 23:810–815
- 19 Lui PCW, Chow LTC, Tsang RKY, et al. Fine needle aspiration cytology of lymph node with metastatic undifferentiated carcinoma and granulomatous (sarcoid-like) reaction. *Pathology* 2004; 36:273–274
- 20 Kojima M, Nakamura S, Fujisaki M, et al. Sarcoid-like reaction in the regional lymph nodes and spleen in gastric carcinoma: a clinicopathologic study of five cases. *Gen Diagn Pathol* 1997; 142:347–352
- 21 Sacks EL, Donaldson SS, Gordon J, et al. Epithelioid granulomas associated with Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; 41:562–567
- 22 Symmers WSC. Localized tubercloid granulomas associated with carcinoma: their relationship to sarcoidosis. *Am J Pathol* 1951; 27:493–521
- 23 Gorton G, Linnell F. Malignant tumors and sarcoid reactions in regional lymph nodes. *Acta Radiol* 1957; 47:381–392
- 24 Bässler R, Birke F. Histopathology of tumour associated sarcoid-like stromal reaction in breast cancer: an analysis of 5 cases with immunohistochemical investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 412:231–239
- 25 Kurata A, Terado Y, Schulz A, et al. Inflammatory cells in the formation of tumor-related sarcoid reactions. *Hum Pathol* 2005; 36:546–554
- 26 Brincker H, Pendersen NT. Immunological marker patterns in granulomatous lymph node lesions. *Histopathology* 1989; 15:495–503