

Pulmonale hyaline Granulomatose

Pulmonary Hyalinizing Granuloma

Autoren

M. Westhoff¹, P. Litterst¹, M. Albert², B. Welim³

Institute

¹ Klinik für Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Lungenklinik Hemer

² Klinik für Thoraxchirurgie – Lungenklinik Hemer

³ Institut für Pathologie, Hemer

eingereicht 11.10.2014
akzeptiert nach Revision
17.11.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391218>
Pneumologie 2015; 69: 30–35
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. Michael Westhoff
Klinik für Pneumologie –
Lungenklinik Hemer
Theo-Funccius-Str. 1
58675 Hemer
michael.westhoff@lkhemer.de

Zusammenfassung

Benigne Erkrankungen wie die pulmonale hyaline Granulomatose können mitunter einen einer malignen Erkrankung vergleichbaren Verlauf nehmen. Bei einem 63-jährigen Patienten mit progredienter Dyspnoe und einem Gewichtsverlust von 30 kg zeigte sich im CT-Thorax ein linksseitiger, destruierender pulmonaler Prozess mit Pleuraverdickung. Histologische Untersuchungen von transbronchialer, transthorakaler und mittels Minithorakotomie gewonnener Biopsien brachten keine Klärung. Wegen der Wachstumsprogredienz erfolgte trotz einer VO_2 von 9 ml/kg/min die linksseitige Pleuropneumonektomie. Histologisch wurden neben desquamativ-ähnlichen pneumonischen Infiltraten und einer histiozytären Reaktion hyaline Granulome nachgewiesen. Unter den bislang weniger als 100 Fällen einer hyalinen Granulomatose der Lunge findet sich kein gleichartiger Verlauf mit einer derart raschen Progredienz bis zum Funktionsverlust der betroffenen Lunge. Neben Infiltraten mit gelegentlich rascher Progredienz, aus der sich die Differenzialdiagnose zu einem Lungenkarzinom ergibt, werden langjährig stabile Verläufe bei umschriebenen knotigen Veränderungen, zum Teil mit Einschmelzung oder Kalzifikationen, beschrieben. Ursächlich wird ein persistierender immunologischer Prozess als Reaktion auf einen Antigenstimulus diskutiert. Außerdem werden Assoziationen mit Infektionen, Lymphomen, einer Amyloidose und IgG4-assoziierten Erkrankung berichtet. Einzelne Fälle ähneln fibrosierenden Prozessen aus dem Kreis der multifokalen Fibrose. Bei dem beschriebenen Patienten konnte keine der genannten Ursachen ausgemacht werden. Die Prognose der pulmonalen hyalinen Granulomatose gilt als günstig. Nach Diagnose-sicherung kann neben einem konservativ beobachtenden Vorgehen auch der Einsatz von Steroiden erfolgen. Therapeutische Maßnahmen wie eine Pleuropneumonektomie sind eine Ausnahme.

Abstract

Benign lesions as pulmonary hyalinizing granuloma may mimic a malign disease. A 63-year old patient complained dyspnea and a weight loss of 30 kg. CT-thorax scans showed a destructive and infiltrative pulmonary process with pleural thickening. Histologic examination of transbronchial and transthoracic biopsies as well as of biopsies taken by minithoracotomy was not conclusive. Due to further progression the patient underwent a left-sided pleuropneumonectomy despite a VO_2 peak of 9 ml/kg/min. Histology revealed DIP-like infiltrations, a histiocytic reaction and hyaline granulomas. Among less than 100 published cases of pulmonary hyaline granuloma a comparable rapid progression with a total functional loss of the affected lung is not reported. Mostly hyalinizing granuloma presents with infiltrations, which may mimic lung cancer, or nodular lesions, partly with cavitations or calcifications. The etiology is unknown, a persistent immunologic response to an antigenic stimulus is discussed. Associations with infections, lymphomas, amyloidosis or IgG4-related disease are reported. Some cases have features of multifocal fibrosis. In the case reported none of these associations could be found. The prognosis of pulmonary hyaline granuloma is regarded as benign. There is no effective treatment yet. Once the diagnosis has been established a conservative approach as well as a resection of nodules and a therapeutic attempt with steroids are an option. Extensive resections as pleuropneumonectomy are an exception.

Einleitung

Größenprogrediente pulmonale Raumforderungen mit invasivem Wachstum und gleichzeitiger Gewichtsabnahme legen primär den Verdacht auf ein malignes Geschehen nahe. Aber auch benigne Erkrankungen können gelegentlich ähnlich verlaufen und innerhalb kurzer Zeit schwerste funktionelle Einschränkungen sowie einen erheblichen Aufwand bis zur definitiven Diagnosestellung und Therapie bedingen. Dargestellt wird ein Fall eines Patienten mit einer foudroyant verlaufenden pulmonalen hyalinen Granulomatose.

Kasuistik

Der 63-jährige Patient berichtete über eine rasch progrediente Dyspnoe und einen Gewichtsverlust von 30 kg. Radiologisch bestand im Mai 2012 ein linksseitiger, destruierender pulmonaler Prozess mit vorwiegend dorsal lokalisierter Pleuraverdickung und Ausdehnung von diaphragmal bis in die Lungenspitze (Abb. 1, Abb. 2). Eine auswärtig durchgeführte Diagnostik war nicht ergebnisreich.

Im September 2012 wurde ein weiterer Progress der Veränderungen mit zunehmender parenchymatöser Infiltration festgestellt (Abb. 3 und Abb. 4), sodass im Oktober 2012 die Aufnahme in die Lungenklinik Hemer erfolgte. Bei Aufnahme bestand funktionell eine gemischtförmige Ventilationsstörung mit einer VC_{in} von 2,21 l (48%-Soll), einer TLC von 6,23 l (85%-Soll), einer FEV_1 von 1,08 l (31%-Soll). Als Ausdruck einer begleitenden Lungenüberblähung betrug der RV-Anteil an der TLC 64,5% (167%-Soll). Die Atemwegswiderstände waren erhöht (R_{tot} 0,42 kPa*s/l [141%-Soll]; SR_{tot} 2,22 kPa*s [188%-Soll]). Die Diffusion zeigte sich stark eingeschränkt mit einer Diffusionskapazität von 2,32 mmol/min/kPa (23,4%-Soll) und einem Transferkoeffizienten von 0,55 mmol/min/kPa/l (40,8%-Soll). Die Blutgaswerte (PaO_2 71 mmHg, $PaCO_2$ 41 mmHg, pH 7,49) lagen im Normbereich. Endobronchial bestand ein unauffälliger Befund. Transbronchiale und transthorakale Biopsien erbrachten keine diagnostische Klärung. Die daraufhin erfolgte Minithorakotomie zur Histologiegewinnung zeigte intraoperativ ausgedehnte narbige Verwachsungen mit einer ausgeprägten pleuralen Fibrosierung, sodass eine Trennung von Pleura und fibrosiertem Lungenparenchym makroskopisch nicht möglich war. Die entnommenen Gewebeproben erbrachten außer dem Nachweis einer Fibrosierung keine eindeutige Klärung.

Bei radiologisch zunehmender Wachstumsprogredienz mit Destruierung des Lungenparenchyms (Abb. 5) korrelierte hiermit im Lungenperfusionsszintigramm (Abb. 6) ein kompletter Perfusionsausfall der linken Lunge. Hinweise auf eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung bei potenziell maligner Erkrankung ergaben sich nicht.

Deshalb wurde zur Diagnosesicherung und gleichzeitigen Therapie die erneute Thorakotomie diskutiert. Die präoperative Spiroergometrie erbrachte mit einer $peak-VO_2$ von 9 ml/kg/min eine grenzwertige funktionelle Situation. Der Patient willigte in die linksseitige Pleuropneumonektomie ein. Intraoperativ zeigte sich eine diffuse Blutungsneigung und Übergreifen eines infiltrativ-fibrosierenden Prozesses auch auf das Perikard, sodass eine intraperikardiale Gefäßversorgung erfolgte.

Histologisch war die Pleura ausgedehnt fibrosiert und zeigte unregelmäßige lymphozytäre Entzündungsreaktionen. Im Lungenparenchym wurden neben desquamativ-ähnlichen pneumoni-



Abb. 1 Rö-Thorax 5/2012.

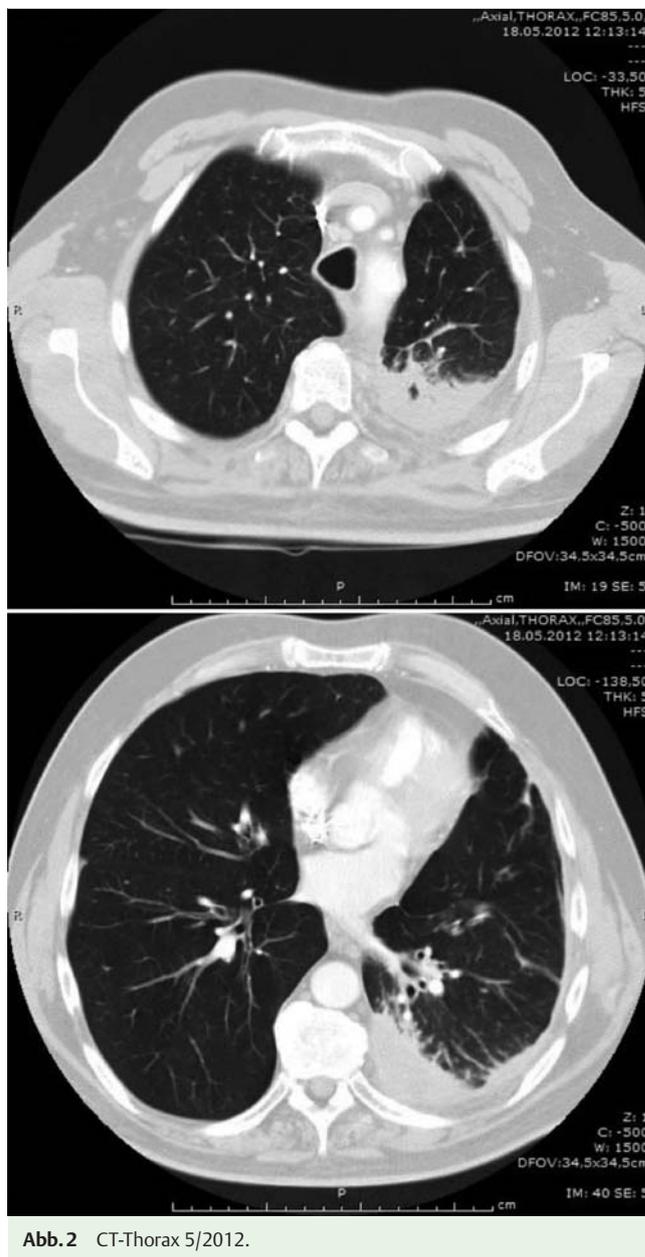


Abb. 2 CT-Thorax 5/2012.



Abb. 3 Röntgen-Thorax 9/2012.

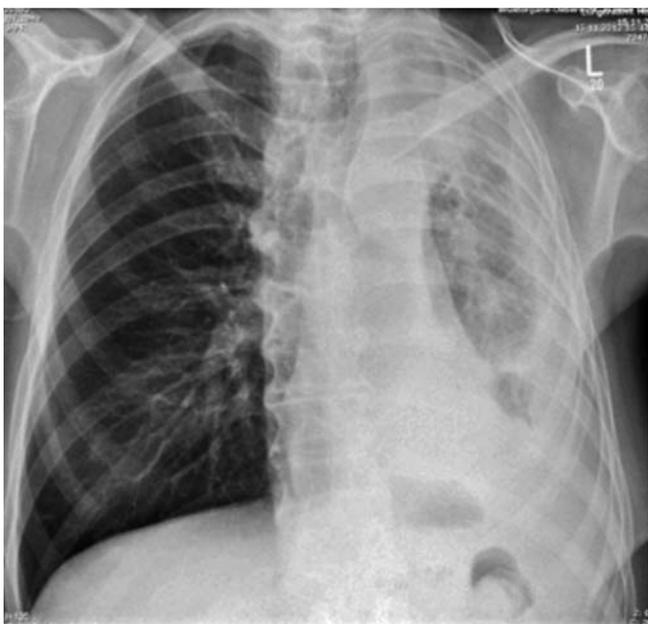


Abb. 5 Röntgen-Thorax 11/2012.

schen Infiltraten und einer histiozytären Reaktion vermehrt hyaline Granulome und keloidartige, in desorganisierten Bündeln angeordnete Kollagenfasern nachgewiesen. Die hyalinen Fasern infiltrierten das Lungenparenchym (Abb. 7–10). Eine nennenswerte lymphozytäre Infiltration lag hier nicht vor. Vereinzelt fanden sich auch epitheloidzellige Granulome. Mittels Kongorotfärbung wurden Amyloidablagerungen ausgeschlossen. Immunhistochemisch waren histiozytäre Marker (CD68, S100) sowie Vimentin positiv. Bei negativer Reaktion von Pankeratin, p63 und Chromogranin wurden ein epithelialer bzw. neuroendokriner Tumor ausgeschlossen. Bedeutsame IgG4-Ablagerungen waren nicht nachweisbar.

Nach einem protrahierten postoperativen Verlauf wurde der Patient Anfang Januar 2013 in die Rehabilitation entlassen. Wegen einer Unterlappenpneumonie rechts mit respiratorischer Insuffizienz und einer Malnutrition war Ende Januar 2013 die

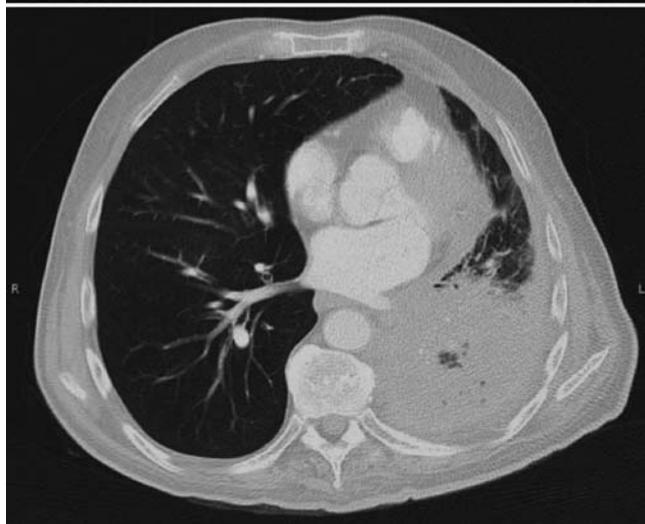


Abb. 4 CT-Thorax 9/2012.

Rückübernahme erforderlich. Unter antibiotischer Therapie und anfangs mehrfachen bronchoskopischen Absaugungen und Kostenaufbau konnte der Zustand stabilisiert und der Patient Mitte Februar in eine nochmalige Rehabilitationsmaßnahme entlassen werden. Zu diesem Zeitpunkt bestand vorherrschend eine schwere Restriktion mit einer VC_{in} von 1,33 l (29%-Soll), einer TLC von 3,96 l (55%-Soll) und einer FEV_1 von 1,13 l (34%-Soll), bei fortbestehender Lungenüberblähung ($RV\%-TLC$ 66,5%) und Atemwegswiderstandserhöhung (R_{tot} 171%-Soll und SR_{tot} 153%-Soll). In der Blutgasanalyse zeigte sich ein pO_2 von 63 mmHg, ein pCO_2 von 42 mmHg und pH von 7,45, mit einem Anstieg des pO_2 im 6-Minuten-Gehtest auf 67 mmHg bei gleichbleibendem pCO_2 und pH.

Diskussion



Erstmals beschrieben Engleman et al. [1] 1977 pulmonale hyalinisierende Granulome. Hierbei handelt es sich um eine seltene fibrosierende Erkrankung mit weniger als 100 Fallbeschreibungen, einer Altersverteilung von 15 bis 83 Jahren [2–4] und einem mittleren Erkrankungsalter von 44 Jahren [5]. Eine Geschlechts- oder ethnische Prädisposition besteht nicht [6,7]. Üblicherweise imponiert die pulmonale hyaline Granulomatose durch multiple und bilaterale Knoten mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu 15 cm [8–12]. Es können aber auch einzelne und in einem Drittel der Fälle unilaterale Knoten

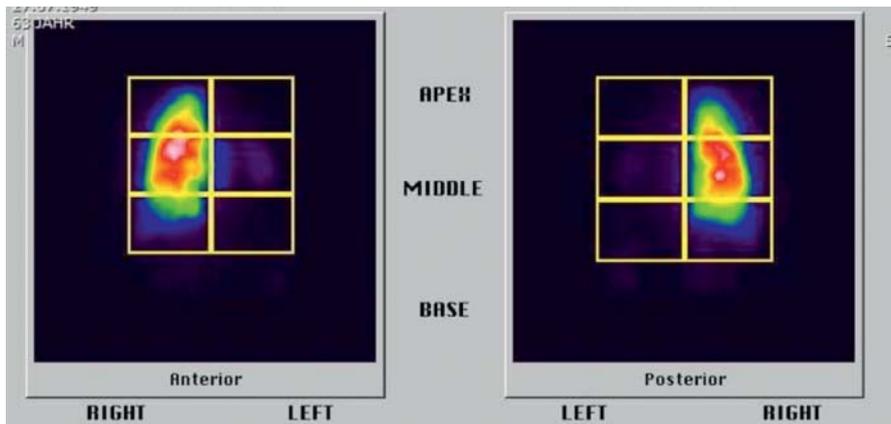


Abb. 6 Perfusionsszintigrafie 11/2012.

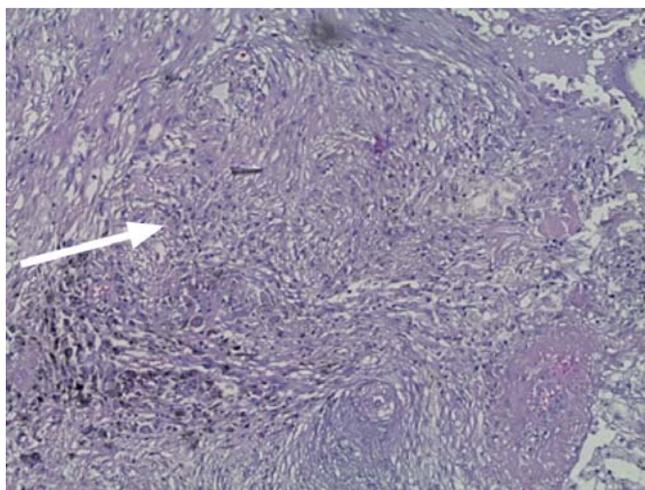


Abb. 7 HE – Granulom ↑ und Kollagenfasern.

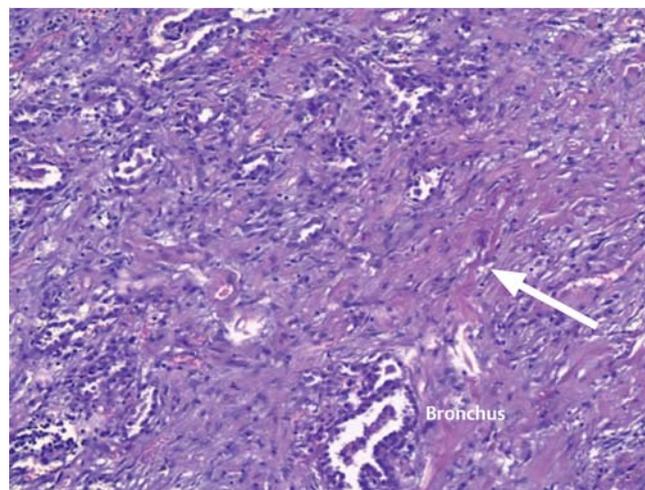


Abb. 8 HE – Kollagen-Infiltration in Lungenparenchym ↑.

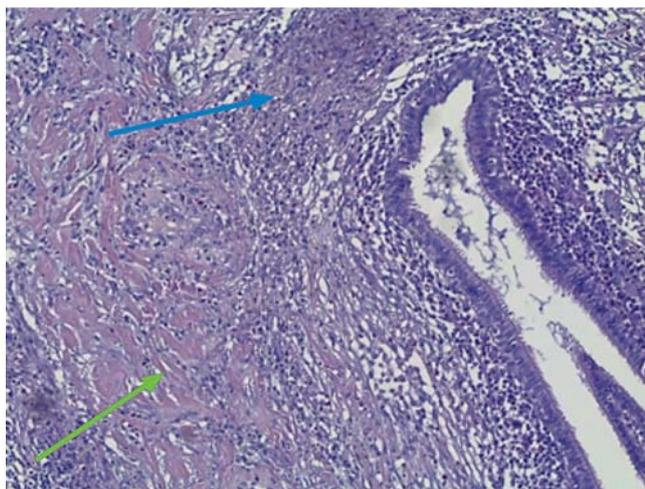


Abb. 9 Hyaline Bündel ↑ und peribronchiales Granulom ↑.

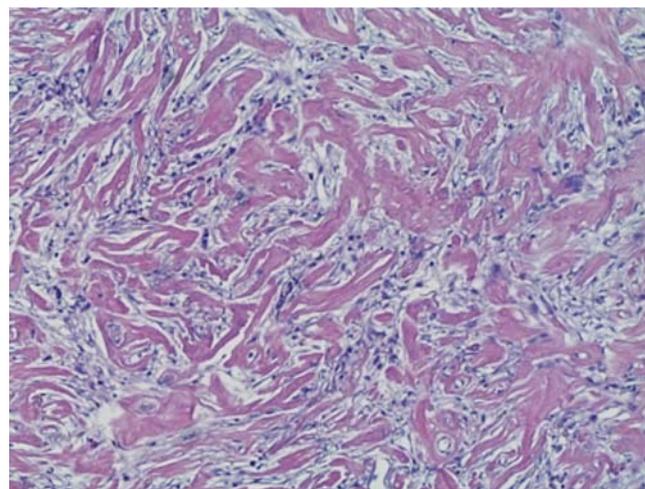


Abb. 10 Hyaline Kollagenfasern, keloidartig in desorganisierten Bündeln.

vorkommen [13,14]. Demzufolge muss differenzialdiagnostisch neben primär pulmonalen Tumoren oder Entzündungen auch eine pulmonale Metastasierung erwogen werden. Einschmelzungen oder Verkalkungen sind möglich, treten aber insgesamt nur selten auf [8,9,11].

Die im dargestellten Fall ausgedehnten Infiltrate mit rascher Progredienz bis zum Funktionsverlust der betroffenen Lunge sind in dieser Form bislang nicht beschrieben und damit ungewöhnlich.

Insbesondere bei derartigen Verläufen steht die Differenzialdiagnose zu einem Lungenkarzinom im Vordergrund. Eine mit dem eigenen Fall annähernd vergleichbare Ausdehnung der hyalinen Granulomatose findet sich in einer Kasuistik von Colen et al. [8], die mehrere große und bilaterale Formationen mit einzelnen Verkalkungen beschreiben. Allerdings bestand ein über Jahre stabiler Befund ohne nennenswerte Wachstumsprogredienz.

Neben der konventionell radiologischen Diagnostik mit Röntgen-Thorax oder CT-Thorax sind im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber malignen Veränderungen in letzter Zeit auch vereinzelt FDG-PET/CT-Untersuchungen durchgeführt worden. Dabei wurden sowohl negative Befunde [15] erhoben als auch deutliche Anreicherungen in den Herden nachgewiesen [3,4]. Somit lässt sich mit einer PET-Diagnostik keine sichere Abgrenzung gegenüber malignen Läsionen erzielen.

Die Diagnosesicherung gelingt nur durch eine histopathologische Untersuchung. Dies ist gewöhnlich durch eine transbronchiale Biopsie oder CT-gesteuerte Punktion möglich.

Demgegenüber konnte im dargestellten Fall aufgrund der ausgedehnten Fibrosierung im Pleurabereich erst durch ein erweitertes operatives Vorgehen eine Klärung erzielt werden.

Das typische histologische Bild des hyalinen Granuloms bzw. der hyalinen Granulomatose ist gekennzeichnet durch gut abgegrenzte Knoten, die zentral Lamellen von hyalinem Kollagen aufweisen, die durch perivaskuläre Ansammlung von Plasmazellen oder Lymphozyten begleitet sein können. Zudem sind Gefäße im Knoten von hyalinen Kollagenfasern umgeben und können eine Fibroelastose der Intima und Hyalinisierung der Media aufweisen [14,16]

Als diagnostisch bzw. pathognomonisch gilt ein Ablagerungsmuster des lamellären Kollagens mit voneinander abgetrennten wirbelartig angeordneten Kollagenfasern. Dabei wird häufig eine Anordnung des Kollagens in Form parallelverlaufender Lamellen oder eines groben storiformen Musters beschrieben [9,17].

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Guccion et al. [18] konnten zeigen, dass die hyalinen Lamellen aus einem elektronendichten homogenen amorphen Material bestehen.

Der Übergangsbereich zum Lungenparenchym kann eine Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen oder Histiozyten aufweisen [14,16].

Im dargestellten Fall bestand ein invasives Wachstum der Faserbündel in das gesunde Lungengewebe und das Perikard ohne scharfe Abgrenzung und bei insgesamt nur geringer lymphozytärer Infiltration.

Wenngleich keine Lymphknotenvergrößerungen oder sonstigen typischen Veränderungen vorlagen, lässt der Nachweis einzelner epitheloidzelliger Granulomen, vergleichbar mit einer von Chapman et al. [19] beschriebenen Kasuistik, eher an eine begleitende Sarkoidose als an einen kausalen Zusammenhang denken.

Wie bei multifokalen Fibrosen konnten auch bei einzelnen Fällen einer hyalinen Granulomatose IgG4-Erhöhungen sowie IgG4-Ablagerungen im Gewebe, im Sinne einer „IgG4-related disease“, gefunden werden [19]. Hinweise auf eine derartige „IgG4-related disease“ oder Amyloidablagerung ergaben sich im dargestellten Fall jedoch nicht. Des Weiteren sind differenzialdiagnostisch Amyloidknoten durch Kongorotfärbung abzugrenzen [20]. Andererseits ist im Verlauf einer hyalinen Granulomatose auch die Entwicklung einer Amyloidose möglich [1].

Ursächlich für die hyaline Granulomatose wird ein persistierender immunologischer Prozess als Reaktion auf einen Antigenstimulus diskutiert. Eine Prädisposition für eine pulmonale hyaline Granulomatose bei Patienten mit erhöhten Markern autoimmuner Erkrankungen oder manifesten immunologischen Auffälligkeiten bzw. Erkrankungen wie Sjögren Syndrom, ANCA-assoziierten Vaskulitiden, rheumatoider Arthritis und hämolytischer Anämie gilt als möglich [4,8,15,21]. Weiterhin werden Assoziationen mit Infektionen, Lymphomen und einer Amyloidose berichtet [1,22–24]. Einzelne Fälle sind mit fibrosierenden Prozessen aus dem Kreis der multifokalen Fibrose assoziiert [1,3,13,14,25], so-

dass auch eine mögliche Zugehörigkeit zu dieser Entität diskutiert wird. Im beschriebenen Fall konnten keine derartigen Zusammenhänge ausgemacht werden.

Der Verlauf und die Prognose der pulmonalen hyalinen Granulomatose gilt als günstig, gelegentlich kann es auch zu einer Regredienz der Infiltrate oder Knoten kommen. Wenngleich die klinischen Verläufe in der Regel als langjährig stabil beschrieben werden, muss wie im aktuellen Fall durchaus auch mit einer rasch progredienten Ausdehnung infiltrativer Veränderungen gerechnet werden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer regelmäßigen Verlaufskontrolle.

Eine kausale Therapie ist nicht gegeben. So wird therapeutisch nach Diagnosesicherung neben einem konservativ beobachtenden Vorgehen sowie der Resektion von Läsionen auch der erfolgreiche Einsatz von Steroiden beschrieben [3,4,11,26,27]. Im dargestellten Fall war aufgrund des initial bestehenden Malignitätsverdachts ein Steroidversuch nicht erfolgt und nach Pneumonektomie mit kompletter Resektion des pathologischen Prozesses nicht erforderlich.

Schlussfolgerung

Bei infiltrativen oder knotigen pulmonalen Prozessen ist eine hyaline Granulomatose differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen. Der Verlauf kann rapid progressiv sein.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Engleman P, Liebow AA, Gmelich J et al. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 997–1008
- 2 Brandão V, Marchiori E, Zanetti G et al. Hyalinizing granuloma: an unusual case of a pulmonary mass. *Case Rep Med* 2010; 2010: 984765
- 3 Young AS, Binkovitz LA, Adler BH et al. Pulmonary hyalinizing granuloma and retro-peritoneal fibrosis in an adolescent. *Pediatric Radiology* 2007; 37: 91–95
- 4 Khalid I, Stone C, Kvale P. A Unique Case of Pulmonary Hyalinizing Granuloma Associated With FDG-avid PET Scan and Deep Venous Thrombosis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009; 16: 108–111
- 5 Winger DI, Spiegler P, Trow TK et al. Radiology- Pathology Conference: pulmonary hyalinizing granuloma associated with lupus-like anticoagulant and Morvan's Syndrome. *Clinical Imaging* 2007; 31: 264–268
- 6 Chalaoui J, Gregoire P, Sylvestre J et al. Pulmonary hyalinizing granuloma: a cause of pulmonary nodules. *Radiology* 1984; 152: 23–26
- 7 Lvovsky D, Rosman J, Iliescu ME. Pulmonary hyalinizing granuloma (PHG) presenting as bilateral dense apical masses. *Chest* 2004; 126: 950S–951S
- 8 Colen RR, Nagle JA, Wittram C. Radiologic-pathologic conference of the Massachusetts General Hospital. Pulmonary hyalinizing granuloma. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: W 15–16
- 9 Anazawah Y, Nagai H, Motomiya M et al. A case of pulmonary hyalinizing granuloma. *Tohoku J Exp Med* 1992; 167: 39–45
- 10 Boutayeb L, Gené-Hijos M, Mayayo E. Granuloma pulmonar hialinizante. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 344–345
- 11 Patel Y, Ishikawa S, MacDonnell KF. Pulmonary hyalinizing granuloma presenting as multiple cavitary calcified nodules. *Chest* 1991; 100: 1720–1721
- 12 Ramirez J, Mehta JB, Taylor RA et al. Symptomatic pulmonary hyalinizing granuloma. *South Med J* 1998; 91: 867–869
- 13 Xu ZL, Bethune D, Manos D et al. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2009; 41: 463–468

- 14 *Yousem SA, Hochholzer L.* Pulmonary hyalinizing granuloma. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 1–6
- 15 *Coleman C, Nassar A, McComb B.* Pulmonary hyalinizing granuloma associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Imaging Sci* 2014; 4: 8
- 16 *Maijib AG, Giltman LI, Verner JL et al.* Pulmonary hyalinizing granuloma. *Ann. Allergy* 1985; 54: 227–229
- 17 *Esme H, Ermis SS, Fidan F et al.* A case of pulmonary hyalinizing granuloma associated with posterior uveitis. *Tohoku J Exp Med* 2004; 204: 93–97
- 18 *Guccion JG, Rohatgi PK, Saini N.* Pulmonary hyalinizing granuloma. Electron microscopic and immunologic studies. *Chest* 1984; 85: 571–573
- 19 *Chapman EM, Gown A, Mazziotta R et al.* Pulmonary hyalinizing granuloma with associated elevation in serum and tissue IgG4 occurring in a patient with a history of sarcoidosis. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 774–778
- 20 *Atagi S, Sakatani M, Akira M et al.* Pulmonary Hyalinizing Granuloma with Castleman's Disease. *Internal Medicine* 1994; 33: 689–691
- 21 *Rodríguez-Muguruza S, Holgado S, Olivé A.* Pulmonary hyalinizing granuloma associated with Sjögren syndrome and ANCA MPO vasculitis. *Joint Bone Spine* 2014; S1297-319X(14)00153-5
- 22 *Drasin H, Blume MR, Rosenbaum EH et al.* Pulmonary hyalinizing granulomas in a patient with malignant lymphoma, with development nine years later of multiple myeloma and systemic amyloidosis. *Cancer* 1979; 44: 215–220
- 23 *Pinckard JK, Rosenbluth DB, Patel K et al.* Pulmonary hyalinizing granuloma associated with Aspergillus infection. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 39–42
- 24 *Ren Y, Raitz EN, Lee KR et al.* Pulmonary small lymphocytic lymphoma (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type) associated with pulmonary hyalinizing granuloma. *Chest* 2001; 120: 1027–1030
- 25 *Kuramochi S, Kawai T, Yakumaru K et al.* Multiple pulmonary hyalinizing granulomas associated with systemic idiopathic fibrosis. *Acta Pathol Jpn* 1991; 41: 375–382
- 26 *Agrawal D, Deshpande R, Maheshwari S et al.* Pulmonary hyalinizing granuloma with ureteric fibrosis: a case report and review of relevant literature. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences* 2008; 48: 283–285
- 27 *Shinohara T, Kaneko T, Miyazawa N et al.* Pulmonary hyalinizing granuloma with laryngeal and sub-cutaneous involvement: report of a case successfully treated with glucocorticoids. *Intern Med* 2004; 43: 69–73