

Original

Diagnóstico citológico por punción aspiración del hemangioma esclerosante pulmonar o neumocitoma tipo II: a propósito de tres casos

C. Manzano-Sanz, C. García-Castro, V. Herreros-Rodríguez, A.I. Hernández-Guerra, M.C. Martín-Corriente, H. Álvarez-Argüelles, R. Méndez-Medina, M. Ravina-Cabrera, A.I. Martín-Herrera, L. Díaz-Flores y A. Morales-Fernández

Servicios de Citología y Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

SUMMARY

Background: Pulmonary sclerosing hemangioma is a rare benign lesion, but nonetheless clearly defined. It is arranged in a solitary pulmonary nodule, is asymptomatic in the lower lobules, and appears most often in women. Material and methods: Three cases of pulmonary sclerosing hemangioma are presented. They were diagnosed from cytologies based on material obtained by fine-needle aspiration (FNA) of solitary pulmonary nodules in three patients. The material was processed using routine methods and studied by conventional techniques and immunocytochemistry. For this diagnosis, it was also essential for information to be obtained from radiological and clinical data which indicated that it was a benign pulmonary lesion. In two of the three cases, the cytologic diagnosis was fully confirmed by biopsy. Results: The cytologic smears showed abundant to moderate monomorphic cellularity, except in one of the cases, and were positive for epithelial membrane antigen (EMA). The distribution was mainly papillary (one case) and in layers (two cases), next to loose cells on a characteristic hematic background and with the clear presence of hemosiderin-laden macrophages. Conclusion: The proper clinical-radiological and cytological correlation allows for the diagnosis of this rare entity by means of FNA, providing that there is also a differential diagnosis of a well circumscribed solitary pulmonary nodule in patients who are most often asymptomatic. Rev Esp Patol 1999; 32(1): 27-34.

Key words: Pulmonary sclerosing hemangioma - Fine-needle aspiration cytology - Immunocytochemistry - Differential diagnosis

RESUMEN

Planteamiento: El hemangioma esclerosante pulmonar es una lesión benigna poco frecuente aunque bien definida. Generalmente cursa como un nódulo pulmonar solitario y asintomático en lóbulos inferiores, y aparece sobre todo en mujeres. Material y métodos: Presentamos tres casos de hemangioma esclerosante pulmonar diagnosticados por citología a partir del material obtenido mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) de nódulos pulmonares solitarios en tres pacientes. Dicho material es procesado por métodos habituales y estudiado con técnicas convencionales e inmunocitoquímicas. Para este diagnóstico es fundamental, además, el

apoyo de los datos clínicos y radiográficos, que nos orientan hacia lesiones pulmonares benignas. En dos de los tres casos el diagnóstico citológico fue confirmado plenamente mediante biopsia. Resultados: Los frotis citológicos mostraban moderada o abundante celularidad, generalmente monomorfa, excepto en uno de los casos, y positiva para el antígeno de membrana epitelial (AME). La distribución celular era en un caso predominantemente papilar y en los otros dos fundamentalmente en placas, junto a células sueltas sobre un característico fondo hemático y macrófagos con pigmento hemosiderínico. Conclusión: La adecuada correlación clinicoradiográfica y citológica permite diagnosticar esta rara entidad por medio de la PAAF, siempre que la tengamos presente en el diagnóstico diferencial ante un nódulo pulmonar solitario bien circunscrito en pacientes generalmente asintomáticos. *Rev Esp Patol* 1999; 32(1): 27-34.

Palabras clave: Hemangioma esclerosante pulmonar - Punción aspiración con aguja fina - Inmunocitoquímica - Diagnóstico diferencial

INTRODUCCIÓN

El hemangioma esclerosante de pulmón es una tumoración poco frecuente, aunque bien definida (1, 2), que se observa sobre todo en mujeres y afecta principalmente los lóbulos inferiores. Cursa como un nódulo pulmonar solitario y es de carácter benigno (1, 3, 4). Clínica, histológica y citológicamente hay que establecer el diagnóstico diferencial con lesiones pulmonares primarias tanto benignas como malignas, así como con tumores secundarios (1, 2, 4, 5). Su histogénesis ha sido muy discutida, habiéndose considerado su origen en diferentes tipos celulares: endotelial, epitelial, mesenquimal, mesotelial y neumocitos tipo II (1, 4).

Dado el gran desarrollo de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) como técnica diagnóstica para las lesiones pulmonares, creemos importante reseñar los hallazgos citológicos de esta tumoración para su correcta tipificación.

En este trabajo presentamos las características citológicas e inmunocitoquímicas de tres casos de hemangioma esclerosante pulmonar diagnosticados por PAAF, así como sus posibles diagnósticos diferenciales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Caso clínico 1

Mujer de 61 años que presentaba un cuadro de varios meses de evolución consistente en catarros de repetición, al que se añadieron hemoptisis y dolor torácico derecho en los últimos días. Se practicó radiografía de tórax, encontrándose una lesión nodular bien definida, de bordes lisos, en el lóbulo inferior del pulmón derecho que fue confirmada por tomografía axial computarizada (TAC) y de 3 cm de diámetro mayor.

Caso clínico 2

Varón de 70 años que fue ingresado por un cuadro de polimialgia reumática. En una radiografía de tórax rutinaria se encontró una imagen nodular bien delimitada de localización suprahiliar izquierda. Posteriormente, se realizó una TAC, que confirmó la existencia de una masa en el lóbulo superior izquierdo de 3,5 cm de diámetro mayor.

Caso clínico 3

Mujer de 29 años que ingresa en el hospital por politraumatismo. Se le practicó una radiografía de tórax rutinaria y se descubrió un nódulo pulmonar solitario en el lóbulo inferior izquierdo, confirmándose con TAC una masa pulmonar única, bien delimitada, de 2,5 cm de diámetro que no había mostrado síntomas.

En los tres casos se efectuaron estudios citológicos de esputo, cepillado y aspirado bronquiales, dando resultados inespecíficos y negativos para malignidad. Se decide realizar PAAF bajo control por TAC. El material obtenido con esta técnica fue teñido en parte con Diff-Quik, a fin de determinar si era representativo y suficiente, y el resto fijado en alcohol de 96° y enviado al Servicio de Citología para tinción con Papanicolaou. Después de revisar el material, se seleccionaron varios portas para realizar las técnicas inmunocitoquímicas, utilizando como anticuerpos primarios vimentina, antígeno de membrana epitelial (AME), factor VIII, S100 y cromogranina (Zymed, dilución comercial). En estas técnicas se aplicó el método de la avidina-biotina-peroxidasa utilizando como cromógeno la diaminobenzidina (DAB) y dejando como contratinción la tinción previa de Papanicolaou. Otra preparación fue decolorada y se utilizó para aplicar la técnica convencional del azul de Perls.



Figura 1. Placa de células tumorales pequeñas y monótonas que incluye característicos espacios hemáticos (original, Papanicolaou $\times 200$).

RESULTADOS CITOLÓGICOS

Caso 1

Los frotis estaban formados por abundante celularidad sobre un fondo hemático. Las células se disponen fundamentalmente en acúmulos, en su mayoría en placas y característicos espacios hemáticos en su espesor (Fig. 1) y, a veces, en torno a delgados tractos conectivos estromales con disposición papilar, mostrando, como en los restantes casos, citoplasmas claros, núcleos redondeados u ovales con cromatina finamente distribuida y nucléolos poco evidentes. La imagen citológica era bastante uniforme y no se observaron figuras mitóticas. Además, aparecen macrófagos con pigmento hemosiderínico, hecho que se remarca con la tinción para pigmento férrico.

Las técnicas inmunocitoquímicas mostraron positividad para el AME en las células tumorales y vimentina en las células del componente estromal.

Los hechos citológicos junto a las características clinicorradiográficas de la lesión permitieron establecer un

diagnóstico diferencial entre el hemangioma esclerosante y el tumor epitelial de bajo grado de malignidad citológica como el carcinoma bronquioloalveolar. La escisión biopsia de la lesión confirma que se trata de un nódulo subpleural bien delimitado (Fig. 2), constituido por proliferación de células epiteliales (AME positivas), donde alternan áreas sólidas de células poligonales (patrón sólido) que incluyen espacios o lagunas hemáticas revestidas por células cuboideas (patrón angiomatoso) (Fig. 3), y escasas áreas papilares tapizadas igualmente por células cuboideas (patrón papilar), todo ello adoptando la típica imagen del hemangioma esclerosante pulmonar con siderófagos intermedios. La paciente es controlada ambulatoriamente desde hace tres años, siguiendo asintomática a los cuatro años.

Caso 2

Los frotis presentaban una moderada celularidad sobre fondo hemático, disponiéndose principalmente en acú-



Figura 2. Lesión tumoral bien delimitada en la que destacan las áreas sólidas (patrón sólido) con cavidades hemáticas en su espesor (patrón angiomatoso) (original, HE $\times 40$).



Figura 3. Células tumorales poligonales con citoplasma amplio y claro en el área sólida y espacios hemáticos delimitados por células pequeñas cuboideas (original, HE $\times 200$).

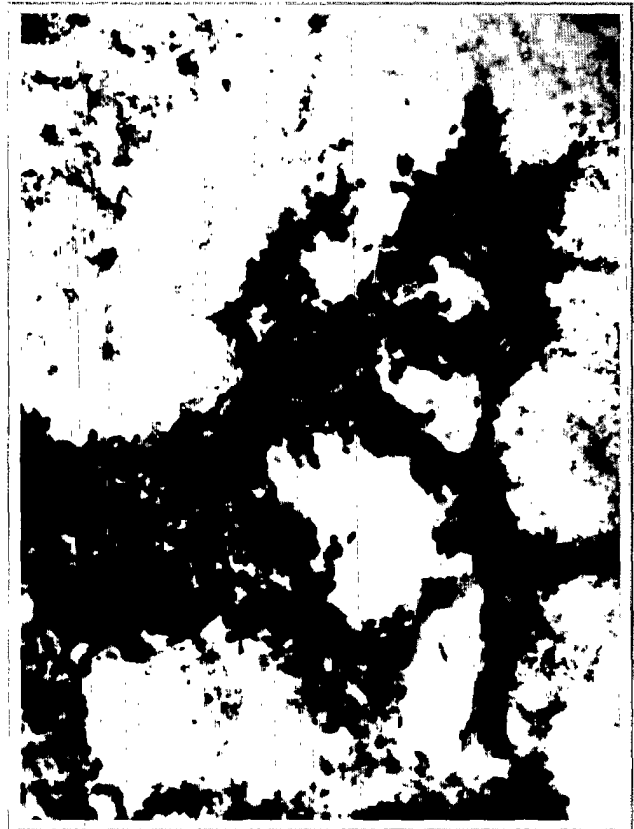


Figura 4. Lagunas hemáticas incluidas en una placa sólida de células tumorales representativas del patrón sólido y angiomatoso del hemangioma esclerosante pulmonar (original, Papanicolaou $\times 200$).

mulos o placas con lagos hemáticos intermedios (Fig. 4) y muy ocasionalmente en papilas con eje estromal fibrótico. Las células, de similar aspecto que en el caso anterior, no evidencian pseudoinclusiones citoplasmáticas intranucleares ni figuras mitóticas. Además, se observan macrófagos con pigmento hemosiderínico. Con las técnicas inmunocitoquímicas se demuestra el fenotipo epitelial de las células tumorales, al ser el AME el único marcador positivo.

Los hallazgos citológicos directos e indirectos confirman el diagnóstico de hemangioma esclerosante pulmonar, con características en la población tumoral y células acompañantes que lo diferencian de otros procesos benignos primarios pulmonares. Además, la biopsia por punción, aunque con artefactos, incluye los mismos elementos celulares con características de benignidad.

Caso 3

Las células se disponen sueltas o en acúmulos con un prominente patrón papilar (Fig. 5). Ocasionalmente se ob-

servan pseudoinclusiones citoplasmáticas intranucleares y células binucleadas y multinucleadas (Fig. 6), así como otras con núcleos de mayor tamaño y algo irregulares (Fig. 7). No se encuentran figuras mitóticas. También estaban presentes delgados ejes estromales. Se observan macrófagos con pigmento hemosiderínico. Las técnicas inmunocitoquímicas confirman igualmente el fenotipo epitelial (AME+) de las células tumorales. En este último caso, debido a la marcada celularidad de los frotis con predominio del patrón papilar, la pérdida de uniformidad citológica por la presencia de algunas células que mostraban núcleos algo más grandes e irregulares y la evidencia de pseudoinclusiones citoplasmáticas intranucleares, se establece el diagnóstico diferencial entre hemangioma esclerosante pulmonar, carcinoma bronquioloalveolar e incluso la posibilidad de metástasis de un carcinoma papilar de tiroides (ecografía tiroidea negativa). Se decidió realizar una minitoracotomía con extirpación del nódulo solitario, confirmándose el diagnóstico de hemangioma esclerosante pulmonar al observar una pro-

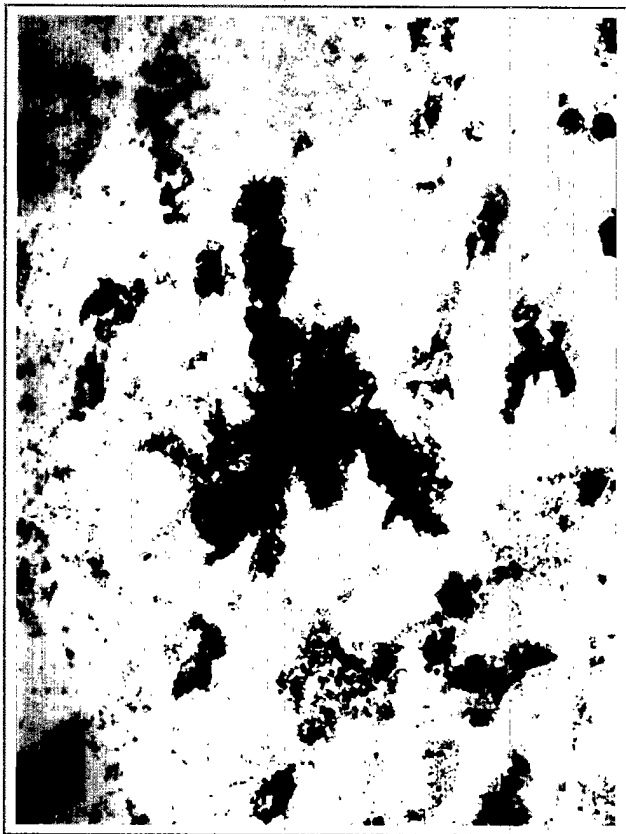


Figura 5. Frotis muy celular con predominio del patrón papilar (original, Papanicolaou $\times 40$).



Figura 6. Celularidad tumoral generalmente monomorfa con ocasionales pseudo-inclusiones citoplasmáticas intranucleares y algunas células multinucleadas (original, Papanicolaou $\times 400$).

liferación epitelial que adopta en su crecimiento los cuatro patrones histológicos clásicos (papilar, sólido, angiomatoide y escleroso) (Fig. 8), con evidente predominio del patrón papilar (Fig. 9). Destaca la positividad para el AME en las células epiteliales cuboideas que revisten las papilas y cavidades hemáticas, así como en las células poligonales de las áreas sólidas e intersticiales de las papilas (Fig. 10).

DISCUSIÓN

El hemangioma esclerosante pulmonar fue descrito por Liebow y Hubbell en 1956 (6). Anteriormente, había recibido otras denominaciones, como histiocitoma pulmonar, granuloma de células plasmáticas, pseudotumor xantomatoso y angioblastoma alveolar (4, 7). Aunque actualmente el nombre más aceptado es el de hemangioma esclerosante, no se ha demostrado que su origen sea

vascular (3). Su histogénesis ha sido muy discutida, proponiéndose un origen mesotelial, endotelial, del mesénquima alveolar indiferenciado y del epitelio alveolar (1, 4). Hoy día el estudio ultraestructural de las células proliferantes (7-9) y las técnicas inmunohistoquímicas como el anticuerpo monoclonal PE-10, marcador de la apoproteína surfactante específica de los neumocitos tipo II (4, 10, 11), así como la positividad para otros marcadores epiteliales (CK, AME), hacen pensar que estamos ante un tumor epitelial con diferenciación hacia neumocitos tipo II, por lo que algunos autores utilizan el término de neumocitoma tipo II para designarlos (4, 12, 13). En nuestros estudios encontramos una marcada y homogénea positividad para el AME, concordante con esta última posibilidad.

Es una tumoración poco frecuente y benigna (nuestros pacientes se encuentran asintomáticos cuatro, tres y año y medio, respectivamente, después de su diagnóstico). Afecta principalmente a mujeres, con una prevalencia entre el



Figura 7. Núcleos aumentados de tamaño y con aspecto irregular, ocasionales en el hemangioma esclerosante pulmonar (original, Papanicolaou $\times 400$).



Figura 8. Panorámica de los cuatro patrones histológicos clásicos del hemangioma esclerosante pulmonar. En la parte superior se observa un patrón sólido con áreas de patrón hemorrágico, en el centro un patrón papilar y en la parte inferior zonas de patrón esclerótico (original, HE $\times 100$).

65% (3) y el 82% (4) según los diferentes autores, aunque el segundo de nuestros casos apareció en un varón. La edad media de presentación es de 44 años, con un rango entre 15 y 83 años (14). Normalmente es un hallazgo radiográfico casual (5, 15), aunque algunos enfermos refieren antecedentes de hemoptisis, dolor torácico e historia de neumonía previa (3), como nuestro primer caso, complicando este hecho el diagnóstico diferencial.

Se presenta generalmente como una lesión solitaria que suele medir entre 1 y 7 cm (5), aunque excepcionalmente se han descrito casos de varios nódulos (1, 2). Puede afectar cualquier zona del pulmón, pero su localización más frecuente es la subpleural de los lóbulos inferiores, como sucedió en los casos clínicos 1 y 3.

Con la introducción de la PAAF en las lesiones pulmonares se han descrito las características citológicas del hemangioma esclerosante pulmonar, reflejando éstas los cuatro patrones de crecimiento histológico característico (sólido, papilar, angiomatoso y septal o esclerótico) (1, 6,

16, 17). Normalmente estos patrones aparecen combinados, pero suele ser uno el que predomina: en nuestros casos 1 y 2 fue el patrón sólido y en el 3 el papilar, hechos reflejados en los frotis citológicos.

Todos los trabajos publicados resaltan las características citológicas de benignidad que muestran las células proliferantes, siendo éstas de pequeño o mediano tamaño con citoplasma claro, núcleo redondeado u oval, cromatina finamente distribuida, pequeño nucléolo y muy escasas o ausentes mitosis. También se detectan pseudoinclusiones citoplasmáticas intranucleares, así como algunas células binucleadas y multinucleadas (1, 2, 15-17). Además, son frecuentes los macrófagos con pigmento hemosiderínico. La mayoría de estas características citológicas estaban presentes en todos nuestros casos, lo cual facilitó el diagnóstico citológico. El caso 3 fue el que más problemas de diagnóstico presentó al ser un frotis muy celular con cierta pérdida de la uniformi-



Figura 9. Proyecciones papilares revestidas por células cuboideas uniformes (original, HE x200).



Figura 10. Marcada positividad para el antígeno de membrana epitelial en las células poligonales del área sólida (inferior) y en las células cuboideas que revisten las papilas (superior) (original, AME x200).

dad celular, y sobre todo por el prominente patrón papilar que mostraba. Casos similares a éste son descritos por algunos autores, los cuales están de acuerdo en precisar que son los hemangiomas esclerosantes pulmonares de predominio papilar los que mayores problemas de diagnóstico citológico conllevan (1, 4, 5, 17).

El diagnóstico diferencial del hemangioma esclerosante pulmonar se puede plantear con numerosas entidades. Así, si atendemos a su aspecto clinicorradiográfico de lesión pulmonar solitaria y generalmente asintomática, tendríamos que descartar cuadros benignos como el pseudotumor inflamatorio, hamartomas y granulomas infecciosos (1, 8, 16), entidades que son fácilmente identificadas con la PAAF. Los procesos tumorales primarios y secundarios (1, 5, 16-21) constituyen el mayor problema de diferenciación citológica, con lo que ello implica en el pronóstico y tratamiento de los pacientes. En cuanto a los tumores pulmonares benignos, las primeras distinciones deben realizarse con el adenoma de

neumocitos tipo II, que presenta un patrón papilar exclusivo con ausencia de neumocitos en el intersticio (20), y con el adenoma alveolar, caracterizado por numerosas oquedades quísticas sin contenido hemático (21).

El carcinoma bronquioloalveolar presenta una imagen citológica que puede confundirse con el hemangioma esclerosante, sobre todo si está bien diferenciado, ya que las células pueden disponerse en acúmulos papilares y presentar núcleos con muy escasas atipias. Sin embargo, en el carcinoma los acúmulos son más densos y tridimensionales y se suelen encontrar algunos núcleos hiper cromáticos (4, 5, 17). Aun así, la diferencia es difícil y para establecerla hay que tener presente la posibilidad de un hemangioma esclerosante pulmonar con sus características citológicas y clínicas definidas. Por otro lado, el patrón papilar del hemangioma esclerosante pulmonar también nos lleva a diferenciarlo de un adenocarcinoma primario papilar (1), donde el hecho más importante es la ausencia de atipias y de figuras mitóticas.

En relación con tumores secundarios hay que establecer el diagnóstico diferencial con el carcinoma papilar de tiroides (1, 4), el carcinoma renal (1, 4) y el melanoma (1).

En conclusión, la adecuada correlación clinicorradiográfica y citológica permite diagnosticar correctamente esta rara entidad por medio de la PAAF, siempre que la tengamos presente en el diagnóstico diferencial ante un nódulo pulmonar solitario bien circunscrito, casi siempre basal y subpleural, en pacientes generalmente asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chow LTC, Chen SK, Chow WM, Tsui MS. *Pulmonary sclerosing hemangioma. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration.* Acta Cytologica 1991; 36: 287-292.
2. Spencer H, Nambu S. *Sclerosing hemangioma of the lung.* Histopathology 1986; 10: 477-487.
3. Spencer H. *Pathology of the lung.* Pergamon Press Ltd., New York 1985; 4: 1017-1020.
4. Wojcik EM, Sneige N, Lawrece DD, Ordóñez NG. *Fine-needle aspiration cytology of sclerosing hemangioma of the lung: Case report with immunohistochemical study.* Diagnostic Cytopathology 1993; 9: 304-309.
5. Wang SE, Nieberg RK. *Fine needle aspiration cytology of sclerosing hemangioma of the lung, a mimicker of bronchioloalveolar carcinoma.* Acta Cytologica 1985; 30: 51-54.
6. Liebow AA, Hubbell DS. *Sclerosing hemangioma (histiocytomaxanthoma) of the lung.* Cancer 1956; 9: 53-75.
7. Hill GS, Eggleston JC. *Electron microscopy study of so-called "pulmonary sclerosing hemangioma": Report of a case suggesting epithelial origin.* Cancer 1972; 30: 1092-1106.
8. Haas JE, Yunis EJ, Totten RS. *Ultrastructure of a sclerosing hemangioma of the lung.* Cancer 1972; 30: 512-517.
9. Navas JJ, Martín P, Toledo J, Garzón A, Larrú E, Palomera J. *Sclerosing hemangioma of the lung and ultrastructural study.* Cancer 1979; 44: 949-955.
10. Nagata N, Dairaku M, Ishida T y cols. *Sclerosing hemangioma of lung: "Immunohistochemical characterization of its origin as related to surfactant apoprotein".* Cancer 1985; 55: 116-126.
11. Satoh Y, Tsuchiya E, Weng S y cols. *Pulmonary sclerosing hemangioma of the lung: "A type II pneumocytoma by immunohistochemical and immunoelectromicroscopic studies".* Cancer 1989; 64: 1310-1317.
12. Kay S, Still WJS, Borochovit D. *Sclerosing hemangioma of the lung: An endothelial or epithelial neoplasm?* Hum Pathol 1977; 8: 468-474.
13. Haimoto H, Tsutsumi Y, Nagura H, Nakashima N, Watanabe K. *Immunohistochemical study of so-called sclerosing hemangioma of the lung.* Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1985; 407: 419-430.
14. Dail DH. *Uncommon tumors.* En: Dail DH, Hammar SP (Eds.). *Pulmonary pathology.* Springer-Verlag, New York 1988; 872-879.
15. Noguchi M, Kodama T, Mornaga S y cols. *Multiple sclerosing hemangiomas of the lung.* Am J Surg Pathol 1986; 10: 429-453.
16. Chow LTC, Chow WH, Tsui WHS y cols. *Fine needle aspiration cytodiagnosis of pulmonary sclerosing hemangioma.* Acta Cytologica 1995; 39: 609-610.
17. Krishnamurthy SC, Naresh KN, Son M, Bhasin SD. *Sclerosing hemangioma of the lung: A potential source of error in fine needle aspiration cytology.* Acta Cytologica 1994; 38: 111-112.
18. Thunnissen FBJM, Arendes SW, Buchholtz RTF, Velde GT. *Fine needle aspiration cytology of inflammatory pseudotumor of the lung (plasma cell granuloma). Report of four cases.* Acta Cytologica 1989; 33: 917-921.
19. Liang-Che Tao MD. *Guides to clinical aspiration biopsy lung, pleura and mediastinum.* Special Diagnostic Problems. IGAKU-Shon, New York-Tokyo 1988.
20. Hegg CA, Flint A, Singh G. *Papillary adenoma of the lung.* Am J Clin Pathol 1992; 97: 393-397.
21. Yousem SA, Hochholzen L. *Alveolar adenoma.* Hum Pathol 1986; 17: 1066-1071.