

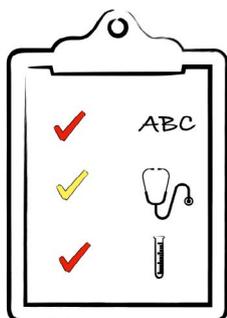
Pulmonology FM

Uomo, ex fumatore con pregressa diagnosi di tumore fibroso solitario della pleura

80 years old male, former smoker with previous diagnosis of solitary fibrous pleural tumor

Cristina Pavano¹, Venerino Poletti^{2,3}, Sara Piciucchi⁴

¹ Servizio di Pneumologia Territoriale-ASL Ogliastra, Lanusei (NU); ² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) Università di Bologna, Dipartimento di Medicine Specialistiche - Pneumologia, Università di Bologna-Forlì Campus, Forlì (I); ³ Department of Respiratory Diseases & Allergy, Aarhus University, Aarhus (DK); ⁴ UO Radiologia, Ospedale GB Morgagni-Pierantoni, Forlì (FC)



Uomo di 80 anni, **ex fumatore** (100 P/Y), imprenditore in pensione.

Nessuna esposizione significativa. Nessuna familiarità per malattie respiratorie o reumatologiche.

Affetto da **cardiopatía ischemica cronica** trattata con angioplastica e apposizione di stent medicati, complicata da successiva ostruzione; arteriopatia obliterante degli arti inferiori; ateromasia dei tronchi sovraortici; diabete mellito; **insufficienza renale cronica**; **adenocarcinoma del polmone** trattato con lobectomia superiore destra e linfadenectomia.

Inquadramento clinico e radiologico

Nel 2010 riscontro TC (Fig. 1 A-C) di lesione solida rotondeggiante del seno costo-frenico di sinistra associata a lieve ispessimento del grasso perirenale e ridotto "uptake" contrastografico del rene di destra. La lesione solida del seno costo-frenico di sinistra viene asportata chirurgicamente ed inquadrata come **tumore fibroso solitario della pleura**.

Tredici anni dopo il paziente esegue un'angio TC dell'addome (Fig. 2 D-E) per lo studio dell'aorta addominale con evidenza di dilatazione aneurismatica dell'aorta, associata a ulcere della parete e presenza di tessuto solido disposto attorno alle pareti aortiche. Le immagini evidenziano inoltre un notevole aumento dell'ispessimento del grasso perirenale.

L'integrazione con **PET - CT total body** (Fig. 2 F-G) evidenzia accumulo di tracciante a livello del tessuto perirenale a sinistra e periaortico.

Vista la criticità delle lesioni vascolari, dopo discussione multidisciplinare, si concorda nel dare priorità al trattamento di riparazione endovascolare aortico (EVAR) e nel programmare un controllo TC successivo all'intervento.

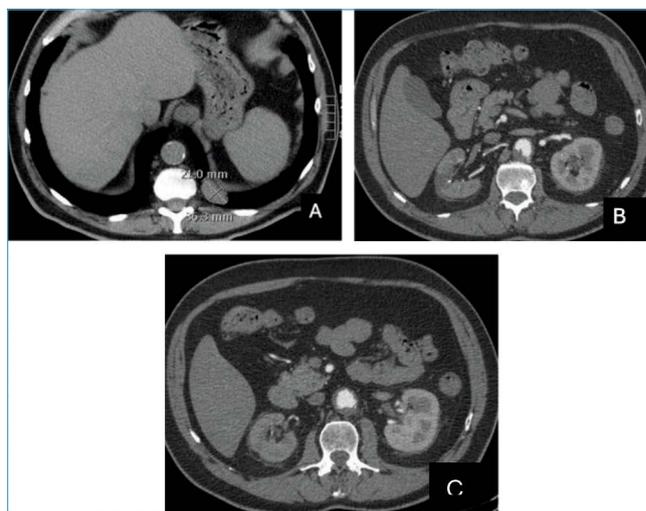


Figura 1. (A-C) TC s/c mdc e angio TC: A) Lesione solida del seno costo frenico sinistro delle dimensioni di 21 x 26 mm; B) Ridotto uptake del mezzo di contrasto del rene di destra; B-C) Lieve ispessimento del grasso perirenale; severa aortosclerosi dell'aorta addominale.

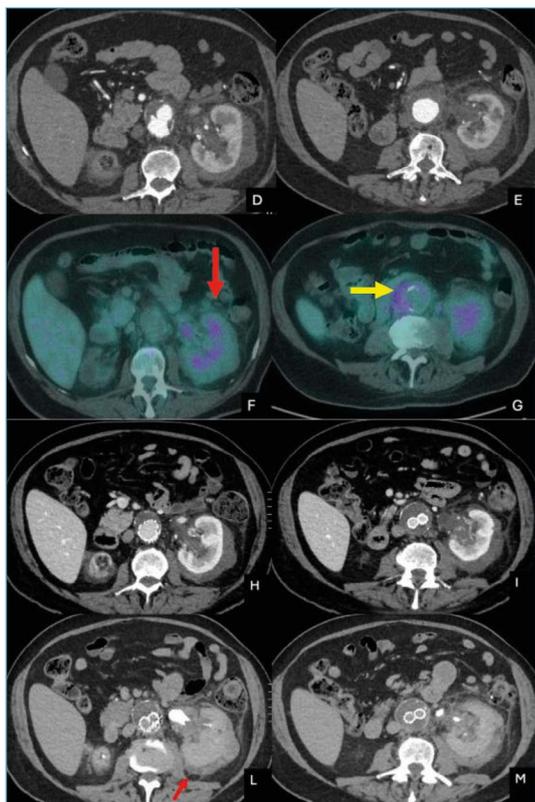


Figura 2 (D-E) Angio TC: marcato ispessimento del grasso perirenale, dilatazione aneurismatica e ulcerazione dell'aorta addominale, tessuto solido attorno all'aorta. (F-G) TC-PET. F) → tessuto perirenale sinistro, G) → tessuto periaortico. (H-M) TC con angiografia, fase arteriosa (H-I) ed escretoria (L-M) post EVAR. L) → "hairy kidney sign".

La valutazione TC successiva all'EVAR (Fig. 2 H-M) dimostra un ulteriore incremento del tessuto perirenale con **"hairy kidney sign" in fase venosa**.

Il paziente è paucisintomatico e riferisce solo un **lieve peggioramento dell'abituale dispnea associato a dolore lombare**.

All'**esame obiettivo** non sono evidenti particolari segni clinici, fatta eccezione per modici edemi declivi.

Agli **esami di laboratorio: rialzo degli indici di flogosi**; lieve anemia normocitica associata a deficit di folati; compromissione moderata del filtrato glomerulare e aumento del peptide natriuretico atriale.

Le **prove di funzionalità respiratoria** evidenziano un *pattern* restrittivo di grado lieve ed una lieve riduzione della diffusione alveolo capillare.

Alla **TC del torace** sono apprezzabili solo gli esiti dei pregressi interventi di lobectomia del lobo superiore di destra e di resezione chirurgica della lesione pleurica al seno costo frenico di sinistra.

Il caso viene discusso collegialmente e si concorda per l'esecuzione di una biopsia percutanea TC guidata dell'infiltrato perirenale di sinistra. L'analisi morfologica del campione biotico, effettuata con ematossilina-eosina, evidenzia la presenza di cellule simil-istiocitiche con citoplasma abbondante e parzialmente eosinofilo su un *background* di fibrosi

Agobiopsia percutanea TC guidata

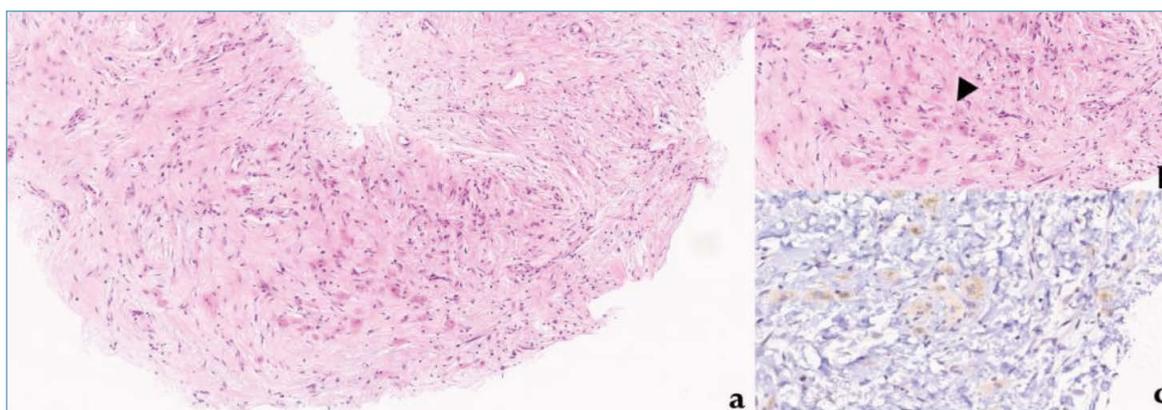


Figura 3. Agobiopsia percutanea TC guidata: a) fibrosi con cellule simil-istiocitiche caratterizzate da citoplasma abbondante e parzialmente eosinofilo-Ematossilina Eosina (X10); b) ad un maggiore ingrandimento queste cellule sparse sono più facili da identificare (▶) - Ematossilina Eosina (X20); c) l'immunohistochemica con anticorpi specifici per BRAF^{V600E} colora il citoplasma delle cellule simil-istiocitiche (X20).

All'analisi immunohistochemica eseguita con anticorpi specifici per BRAF^{V600E} si evidenzia la colorazione del citoplasma delle cellule simili-istiocitiche.

L'integrazione dei dati clinico- radiologici e morfologici, supportata dal riscontro della mutazione di BRAF^{V600E}, consente di fare diagnosi di:

Malattia di Erdheim-Chester a localizzazione perirenale e periaortica.

La malattia di Erdheim-Chester (ECD) è una neoplasia caratterizzata dall'accumulo in diversi organi di istiociti maturi associati ad infiammazione e fibrosi. Potenzialmente tutti gli organi possono essere interessati, sebbene linfonodi, milza e fegato siano generalmente risparmiati. Nella maggior parte dei casi è presente una mutazione somatica attivante la via delle MAP-chinasi. La mutazione *BRAF* p.^{V600E} è presente nel 50-60% dei casi. I pazienti senza la mutazione *BRAF* p.^{V600E} presentano frequentemente altre mutazioni attivanti la via delle MAPK su *BRAF*, *ARAF*, *NRAS*, *KRAS*, or *MAP2K1*. Anche *PIK3CA* può essere mutato.

La più frequente tra le manifestazioni morfologiche della ECD è l'osteosclerosi delle ossa lunghe (80-95%), seguita dall'ispessimento del grasso perirenale (*hairy kidney sign* - 63%), dall'infiltrazione circonferenziale dell'aorta (40%), e dall'infiltrazione *pseudo tumorale* dell'atrio destro (36%). In oltre il 50% dei casi la ECD può interessare il distretto cardio-toracico coinvolgendo oltre a cuore e mediastino, anche pleura e parenchima polmonare. Ispessimento liscio dei setti interlobulari (69%), noduli polmonari localizzati spesso in sede subpleurica (62%), ispessimento delle pareti bronchiali (13%) e opacità *ground glass* (36%) sono le principali alterazioni radiologiche del polmone. Uno studio su una coorte di 55 pazienti ha evidenziato come l'infiltrazione delle pareti dell'arteria coronaria di destra (34%) e dell'aorta toracica (30%) rappresentino invece le alterazioni più comuni a livello mediastinico.

La diagnosi di ECD è clinica, radiologica ed istologica. La scelta della sede su cui eseguire la biopsia può essere complessa a causa della bassa cellularità e dell'eterogeneità delle lesioni. Solitamente la biopsia percutanea TC-guidata dell'infiltrato perirenale o la biopsia cutanea sono raccomandate nel caso in cui queste lesioni facciano parte del quadro clinico.

Nella ECD gli istiociti hanno un profilo immunoistochimico simile allo xantogranuloma, essendo positivi per CD163, CD68, CD14 e CD4, e negativi per CD1a e CD207. Possono inoltre essere positivi per fattore XIIIa, fascina, e (meno frequentemente) S100. L'espressione di ERK fosforilato è frequente, e una colorazione citoplasmatica intensa e diffusa con l'anticorpo monoclonale VE1 può essere indicativa della mutazione *BRAF* p. La mutazione V600E tuttavia dovrebbe essere sempre confermata dall'analisi molecolare.

La ECD può coesistere con focolai di granulomatosi a cellule di Langerhans. Alcuni casi sono caratterizzati da un parziale *overlap* morfologico ed immunofenotipico con la malattia di Rosai-Dorfman o con la reticoloistocitosi.

La ricerca della mutazione BRAFV600E o di altre alterazione della via MAPK è d'importanza fondamentale per la diagnosi soprattutto nei pazienti che non presentano le manifestazioni cliniche più tipiche della malattia, come il coinvolgimento osseo. A prescindere dai sintomi, al fine di valutare l'estensione della malattia, tutte le nuove diagnosi dovrebbero essere completate con uno studio PET-TC *total body* e con una RMN con gadolinio per encefalo e cuore. Fatta eccezione per gli asintomatici o paucisintomatici con interessamento di un solo organo "non vitale", la stragrande maggioranza dei pazienti affetti da ECD richiede una terapia. Vemurafenib (alla dose iniziale di 480 mg bid) è il farmaco di prima linea per i pazienti con la mutazione di BRAFV600E. Cobimetinib o trametinib (MEK-inibitori) sono indicati per quei pazienti negativi per BRAFV600E che presentano altre alterazioni della via delle MAPK-ERK.

Manifestazioni cliniche e morfologiche ✓

- a) Osteosclerosi simmetrica di diafisi e metafisi agli arti inferiori **E/O**
 b) Altre manifestazioni tipiche di ECD: infiltrato perirenale (*hairy kidney*); infiltrato periaortico (*coated aorta*); *pseudo-tumor* dell'atrio destro; xantelasma; esoftalmo; osteosclerosi dei seni paranasali.

Caratteristiche istopatologiche ✓

Istiociti a citoplasma schiumoso o carichi di lipidi misti a fibrosi talvolta accompagnati da cellule giganti di Touton;
 Immunoistochimica positiva per CD68 o CD163 e negativa per CD1a.

Alterazioni molecolari ✓

- a) Mutazione BRAF^{V600E}
 b) Altre mutazioni attivanti di BRAF o della via delle MAPK
 c) Fusioni geniche attivanti la via delle MAPK
 d) *Activating mutation* in CSF1R

OPPURE
OPPURE
OPPURE

- * Infiltrato periavventiziale di pericardio, miocardio e coronarie;
- * Infiltrato circonferenziale a livello dell'arco aortico, dell'aorta ascendente o dell'aorta discendente

- * Ispessimento pleurico focale o diffuso
- * Versamento pleurico
- * Ispessimento liscio dei setti
- * Noduli polmonari
- * Opacità a vetro smerigliato
- * Ispessimento delle pareti bronchiali
- * Consolidamenti



- Das JP, Xie L, Riedl CC, et al. Cardiothoracic manifestations of Erdheim-Chester disease. *Br J Radiol* 2019;92:20190473. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190473>
- Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol* 2018;4:384-388. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5029>
- Friedman JS, Durham BH, Reiner AS, et al. Mixed histiocytic neoplasms: a multicentre series revealing diverse somatic mutations and responses to targeted therapy. *Br J Haematol* 2024;205:127-137. <https://doi.org/10.1111/bjh.19462>
- Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020;135:1929-1945. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003507>
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020;135:1311-1318. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002766>
- Mirmomen SM, Sirajuddin A, Nikpanah M, et al. Thoracic involvement in Erdheim-Chester disease: computed tomography imaging findings and their association with the BRAFV600E mutation. *Eur Radiol* 2018;28:4635-4642. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5421-3>
- Peyronel F, Haroche J, Campochiaro C, et al. Epidemiology and geographic clustering of Erdheim-Chester disease in Italy and France. *Blood* 2023;142:2119-2123. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021670>

Corrispondenza

Sara Piciucchi

UO Radiologia, Ospedale GB Morgagni-Pierantoni, via Carlo Forlanini 34, 47121 Forlì (FC)

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Pavano C, Poletti V, Piciucchi S, et al. Uomo, ex fumatore con pregressa diagnosi di tumore fibroso solitario della pleura. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2024;39:1-113. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-758>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS/ETS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC- BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>