



# NÓDULOS PULMONARES CALCIFICADOS: No Siempre Son Granulomas

Adrià Roset Altadill<sup>1</sup>, Noemí Cañete<sup>1</sup>, Víctor Pineda<sup>1</sup>, Sergi Juanpere<sup>1</sup>, Aram Ehsan<sup>1</sup>, Nerses Nersesyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona



## OBJETIVOS DOCENTES

## REVISIÓN DEL TEMA

### INTRODUCCIÓN

### NÓDULOS PEQUEÑOS

1 – 10 mm

### NÓDULOS GRANDES

10 – 30 mm / > 3 cm

### ALGORITMO DIAGNÓSTICO

## CONCLUSIONES

## REFERENCIAS



## OBJETIVOS DOCENTES

- Revisar las diferentes causas de nódulos pulmonares calcificados (NPC) múltiples.
- Conocer los distintos mecanismos fisiopatológicos que conllevan a la calcificación en el pulmón.
- Identificar aquellos hallazgos radiológicos acompañantes que nos ayuden a estrechar el diagnóstico diferencial en un caso de NPC.



# REVISIÓN DEL TEMA

## INTRODUCCIÓN

### ¿QUÉ SON LOS NPC?

- Nódulos pulmonares que presentan una atenuación **> 200 UH** de forma focal o difusa [1].
- Se debe diferenciar calcificación de otras causas exógenas de alta atenuación en el parénquima pulmonar [1,2]:
  - Émbolos: material de cementación, inyecciones de mercurio
  - Toxicidad por amiodarona
  - Cuerpos extraños

### ¿CÓMO SE ORIGINAN?

Existen dos mecanismos de formación de calcio en el pulmón [3]:

- **Distrófico (más común)**: depósito de calcio sobre tejido pulmonar dañado por necrosis o cicatrización (p. ej. los granulomas).
- **Metastásico**: depósito de calcio sobre tejido pulmonar normal debido a desequilibrios iónicos.

### ¿SIEMPRE SON BENIGNOS?

- Aunque la presencia de calcificación en un nódulo pulmonar indica alta probabilidad de benignidad, **no siempre** es así [1].
- Ejemplos de malignidad: carcinomas broncogénicos, carcinoides bronquiales, sarcomas y metástasis [1].

### ¿CÓMO LOS CLASIFICAMOS?

El nódulo pulmonar calcificado único se clasifica según su patrón de calcificación (central, difuso, laminado, en palomitas de maíz, puntiforme o dendriforme) [1].

En esta revisión nos centraremos en los NPC múltiples, que se clasifican **según su tamaño** [2]:

- Nódulos pequeños: entre 1-10 mm
- Nódulos grandes: entre 10-30 mm
- Masas: > 3 cm



## REVISIÓN DEL TEMA

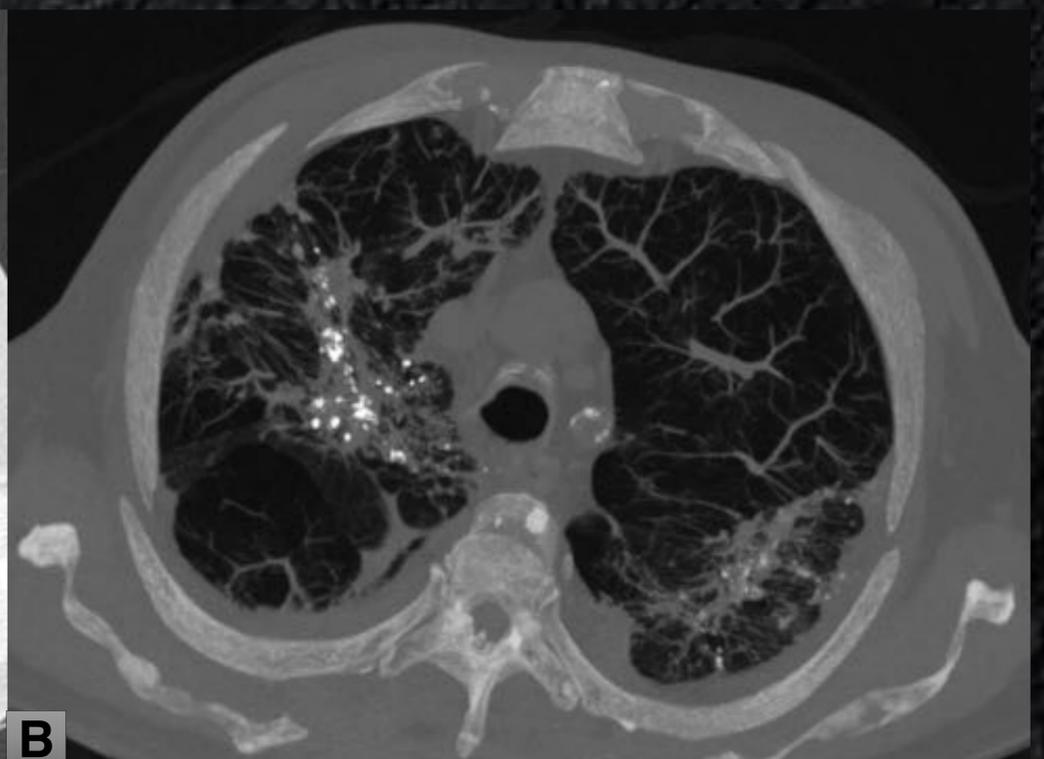
### NÓDULOS PEQUEÑOS

- **Causa más frecuente** de NPC en nuestro medio.
- Representan **granulomas** curados secundarios a tuberculosis pulmonar primaria o post-primaria [1-4].
- Pueden ser **solitarios** o **múltiples**, con un tamaño entre 2-5 mm habitualmente y la calcificación es difusa o central [2,4].
- Otros hallazgos: bandas parenquimatosas, áreas de fibrosis y **distorsión arquitectural** con pérdida de volumen de **LLSS** [4].
- Es frecuente que se acompañen de **ganglios** hiliares o mediastínicos **calcificados** [1,2,4].

### INFECCIONES - TUBERCULOSIS



**Fig. 1.** RX PA de un hombre de 72 años con antecedentes de tuberculosis. Destacan opacidades reticulonodulares de predominio en campos superiores con pérdida de volumen y tracción diafragmática. Se observan nódulos de alta densidad en ápex derecho.

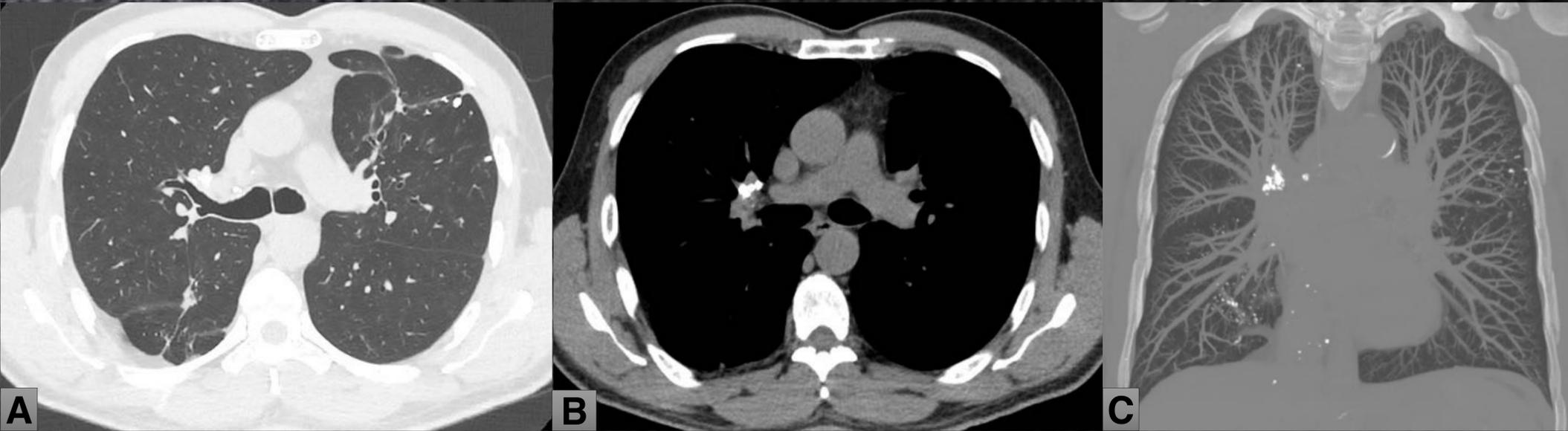


**Fig. 2.** Mismo paciente que en la fig. 1. A) TC axial ventana pulmón. Distorsión de la arquitectura pulmonar de ambos lóbulos superiores con engrosamientos pleuroparenquimatosos y pequeños nódulos calcificados acompañantes. B) TC axial ventana hueso con MIP. Mejor visualización de los múltiples NPC biapicales de pequeño tamaño que corresponden a granulomas tuberculosos.

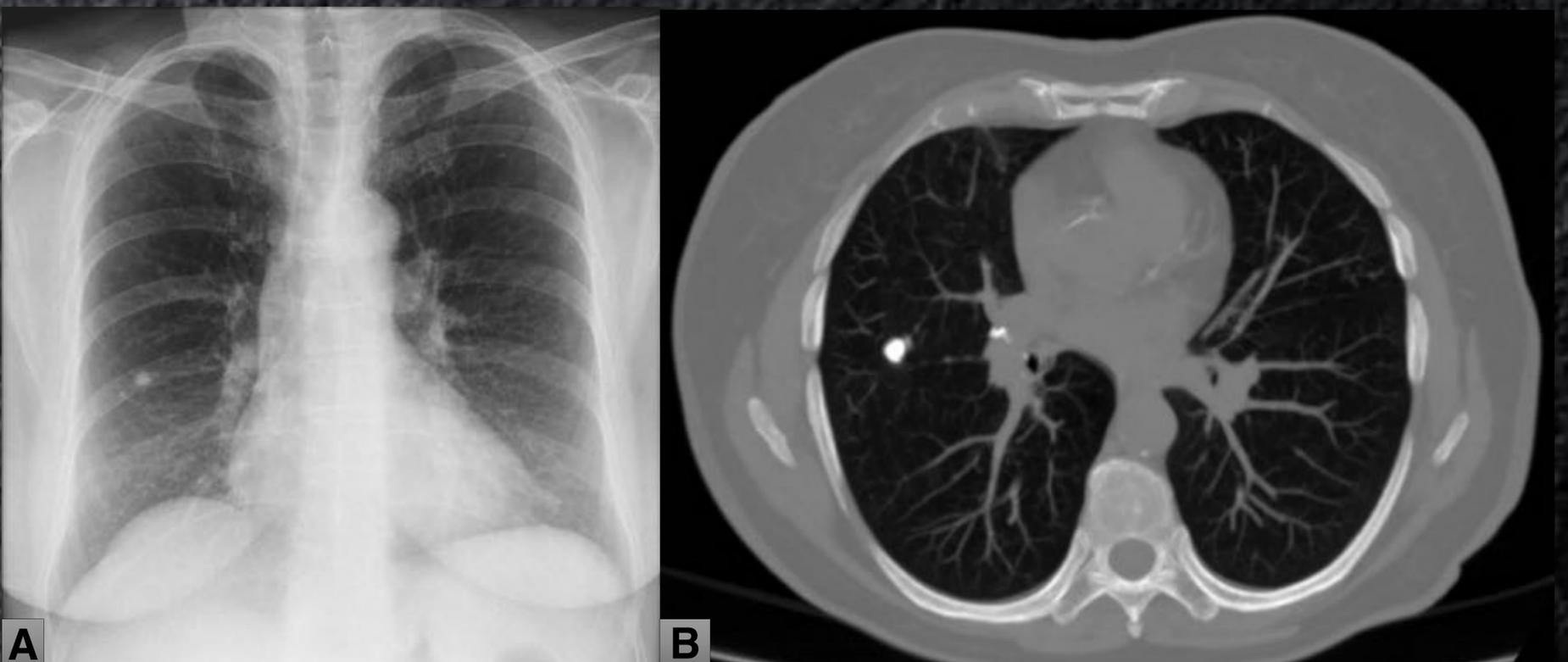
# REVISIÓN DEL TEMA

## NÓDULOS PEQUEÑOS

## INFECCIONES - TUBERCULOSIS



**Fig. 3.** Hombre de 58 años con antecedentes de tuberculosis en la infancia. A) TC axial ventana pulmón. Leves cambios pleuroparenquimatosos crónicos en ambos hemitórax con NPC dispersos. B) TC axial ventana mediastino. Se evidencian ganglios calcificados hiliares derechos. C) TC coronal venta hueso con MIP. Presencia de múltiples NPC en ambos pulmones y ganglios calcificados hiliares derechos de origen granulomatoso por infección tuberculosa.



**Fig. 4.** Mujer de 58 años en estudio de nódulo pulmonar. A) RX PA. Nódulo de alta densidad y bien definido proyectado sobre campo pulmonar medio derecho. B) TC axial ventana hueso con MIP. El nódulo a estudio está densamente calcificado y representa el foco inicial de una infección tuberculosa antigua (lesión de Ghon), que junto con el ganglio hiliar calcificado derecho constituye el complejo de Ranke [3].

# REVISIÓN DEL TEMA

## NÓDULOS PEQUEÑOS

- Representan **granulomas** curados secundarios a una neumonía varicelosa [1-3].
- Se trata de NPC **múltiples**, pudiendo encontrar desde unos pocos hasta cientos de ellos. Presentan pequeño tamaño (entre 1-3 mm) y una distribución **bilateral y difusa** [1-3].
- A veces se puede identificar un nódulo calcificado de mayor tamaño [3].
- **No** asocia **ganglios** hiliares o mediastínicos calcificados [1-3].

## INFECCIONES - VARICELA



**Fig. 5.** RX PA de una mujer de 58 años con antecedentes de neumonía varicelosa. Se observan múltiples pequeños nódulos de alta densidad en ambos pulmones, predominando en campos superiores.

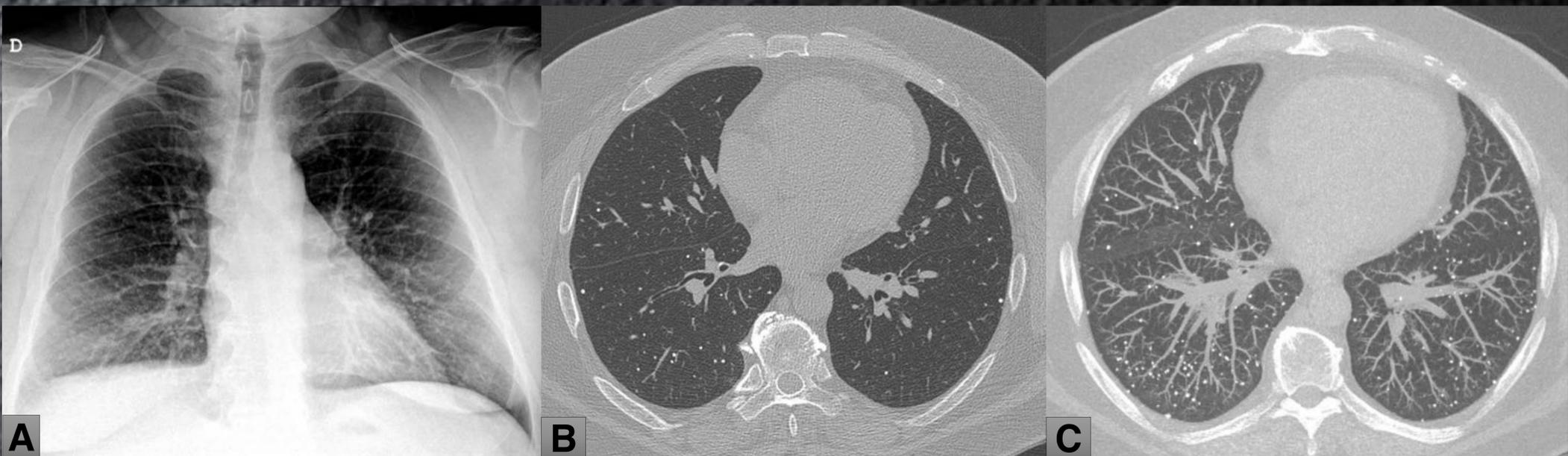


**Fig. 6.** Mismo paciente que en la fig. 5. A) TC axial ventana pulmón. Presencia de múltiples NPC milimétricos de distribución aleatoria. B) TC axial ventana pulmón a un nivel inferior. Destaca un nódulo pulmonar calcificado en LM ligeramente mayor que los demás. C) TC coronal ventana hueso con MIP. Se ponen de manifiesto los múltiples NPC de origen granulomatoso por varicela.

# REVISIÓN DEL TEMA

## NÓDULOS PEQUEÑOS

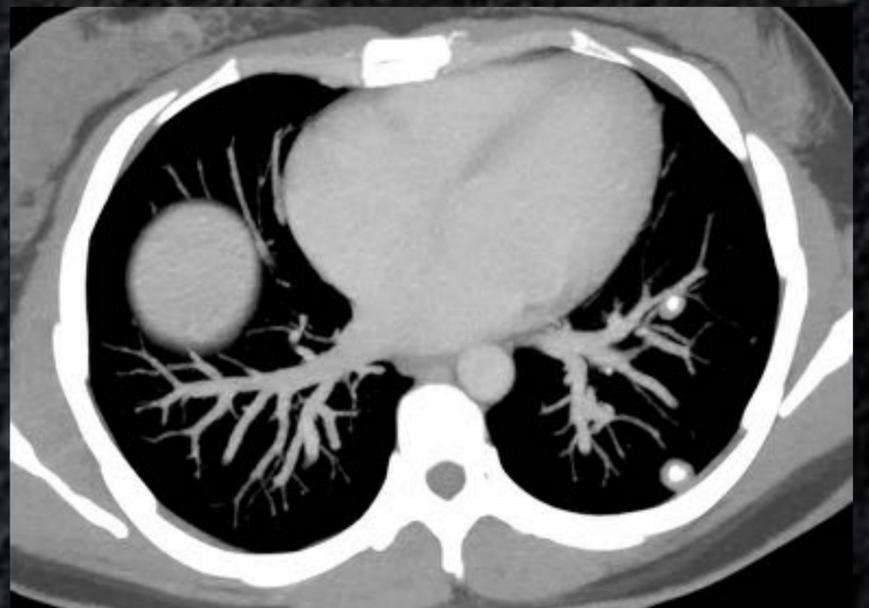
## INFECCIONES - VARICELA



**Fig. 7.** Hombre de 44 años que refiere episodio previo de neumonía varicelosa 4 años atrás. A) RX PA. Discreto patrón micronodular bilateral. B) TC axial ventana pulmón. Podemos observar varios NPC de pequeño tamaño en ambos pulmones, siguiendo una distribución aleatoria. C) TC axial ventana pulmón con MIP. Múltiples NPC bilaterales compatibles con granulomas de origen variceloso.

## INFECCIONES - HISTOPLASMOSIS

- Infección granulomatosa muy poco frecuente en nuestro medio, endémica de **Centro y Norte América** [5].
- Su apariencia radiológica es similar a la de la neumonía varicelosa curada, con **múltiples** NPC de pequeño tamaño y distribución aleatoria [1,2].
- A veces se encuentran granulomas de mayor tamaño (histoplasmomas) que pueden no estar calcificados o tener **calcificación central** (o en diana), **laminada** o difusa [5].
- Suelen asociar **ganglios** hiliares o mediastínicos **calcificados** y también **granulomas calcificados hepáticos y esplénicos** [1-3,5].



**Fig. 8.** TC axial ventana mediastino con MIP de una mujer de 25 años natural de Honduras. Observamos hasta 3 nódulos pulmonares con calcificación central en base izquierda, altamente sugestivos de histoplasmomas.

# REVISIÓN DEL TEMA

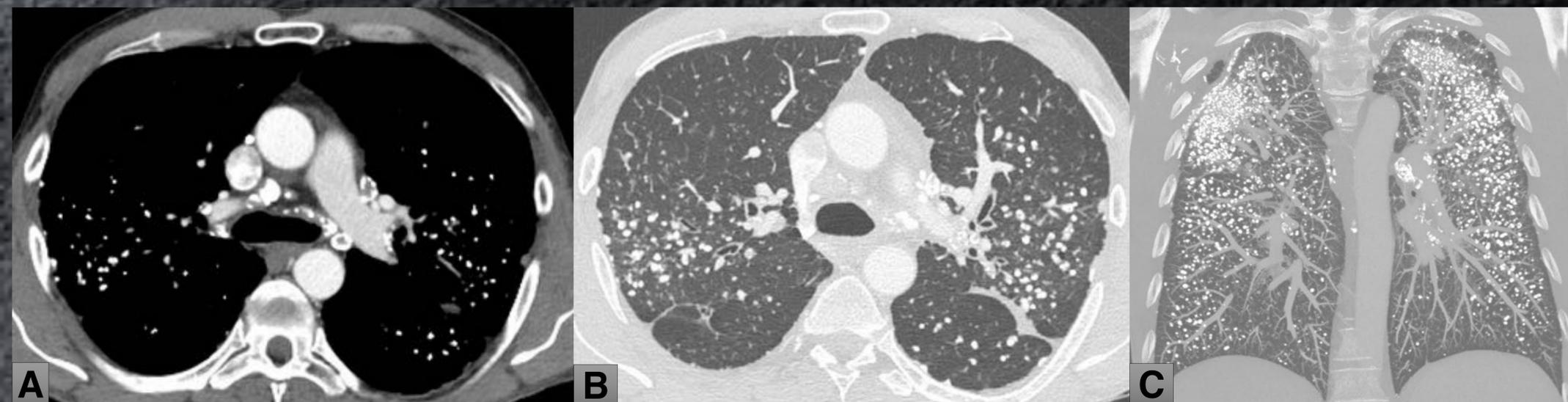
## NÓDULOS PEQUEÑOS

- Enfermedades ocupacionales por **inhalación** de partículas inorgánicas que se depositan en el pulmón.
- Las dos entidades principales que producen NPC son la **silicosis** y la **neumoconiosis de la mina de carbón** [1,2].
- Se manifiestan con múltiples nódulos pulmonares bien definidos que pueden calcificar, usualmente de  $<5$  mm, con distribución **centrolobulillar** y **subpleural** y de predominio en **LLSS** y segmentos posteriores [1-3].
- Típicamente asocian **adenopatías** hiliares y mediastínicas **calcificadas** en “**cáscara de huevo**” [1-3].

## NEUMOCONIOSIS



*Fig. 9. RX PA de un hombre de 44 años que trabajó durante varios años en una fábrica de arenado. Afectación nodular bilateral de densidad cálcica con predominio y coalescencia en campos pulmonares superiores.*



*Fig. 10. Mismo paciente que en la fig. 9. A) TC axial ventana mediastino. Podemos ver diversos ganglios hilio-mediastínicos calcificados, algunos de ellos en morfología en "cáscara de huevo". B) TC axial ventana pulmón. Destacan múltiples NPC bien definidos de distribución centrolobulillar y subpleural. C) TC coronal ventana de hueso con MIP. Incontables NPC bilaterales con predominio y coalescencia en LLSS, siendo los hallazgos compatibles con silicosis dado el antecedente.*

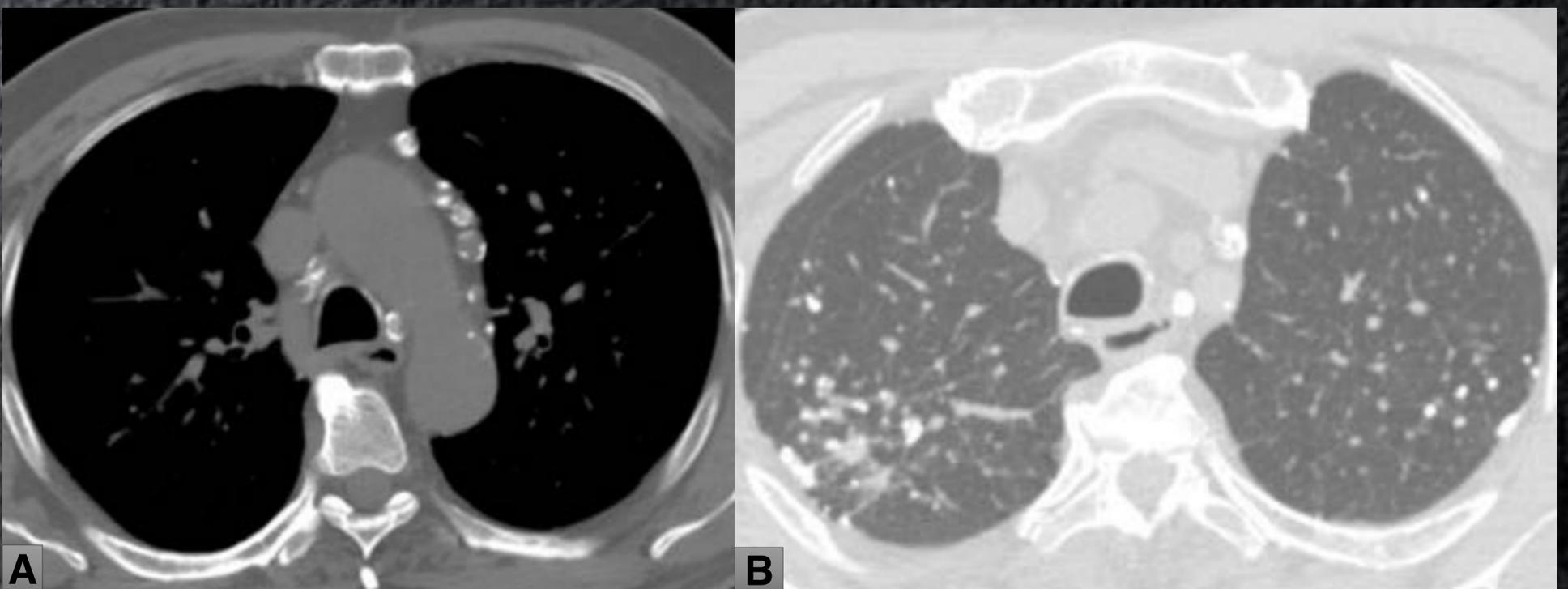
# REVISIÓN DEL TEMA

## NÓDULOS PEQUEÑOS

## NEUMOCONIOSIS



**Fig. 11.** Hombre de 82 años que trabajó en la construcción en contacto con piedra. A) RX PA. Observamos la presencia de opacidades nodulares de predominio en ambas regiones apicales. B) TC coronal ventana hueso con MIP. Se demuestran múltiples NPC de pequeño tamaño en ambos LLSS.



**Fig. 12.** Mismo paciente que en la fig. 11. A) TC axial ventana hueso. Evidenciamos múltiples ganglios mediastínicos con calcificación periférica en “cáscara de huevo”. B) TC axial ventana pulmón. NPC en ambas regiones apicales que siguen una distribución centrolobulillar y también subpleural, dónde adoptan un aspecto de seudoplaquea o en morfología de “cera de vela”. El conjunto de hallazgos junto con el antecedente laboral son típicos de una silicosis.

# REVISIÓN DEL TEMA

## NÓDULOS PEQUEÑOS

## OSIFICACIÓN PULMONAR DIFUSA

- Condición rara que consiste en el **depósito** de tejido **óseo** en forma de pequeños nódulos en el parénquima pulmonar [6].
- Se distinguen dos tipos: nodular y dendriforme [7].
- La osificación pulmonar **nodular** se da en el contexto de hemorragia alveolar recurrente (**hemosiderosis**) o en casos de presiones pulmonares venosas elevadas (**estenosis mitral**), manifestándose como pequeños NPC **centrolobulillares** de predominio en **LLII** [1,2,7].
- La osificación pulmonar **dendriforme** se ha asociado clásicamente a enfermedad pulmonar fibrosante, sobre todo a patrones de **NIU** [6]. Sin embargo, también se reconoce su existencia en casos de **aspiración crónica de ácido** [7]. Consiste en la presencia de pequeños NPC en el **intersticio periférico**, adoptando cierta morfología **arboriforme** [7].



**Fig. 13.** RX PA de un hombre de 84 años con diagnóstico de enfermedad pulmonar fibrosante. Observamos un patrón reticular periférico y bilateral de alta densidad.



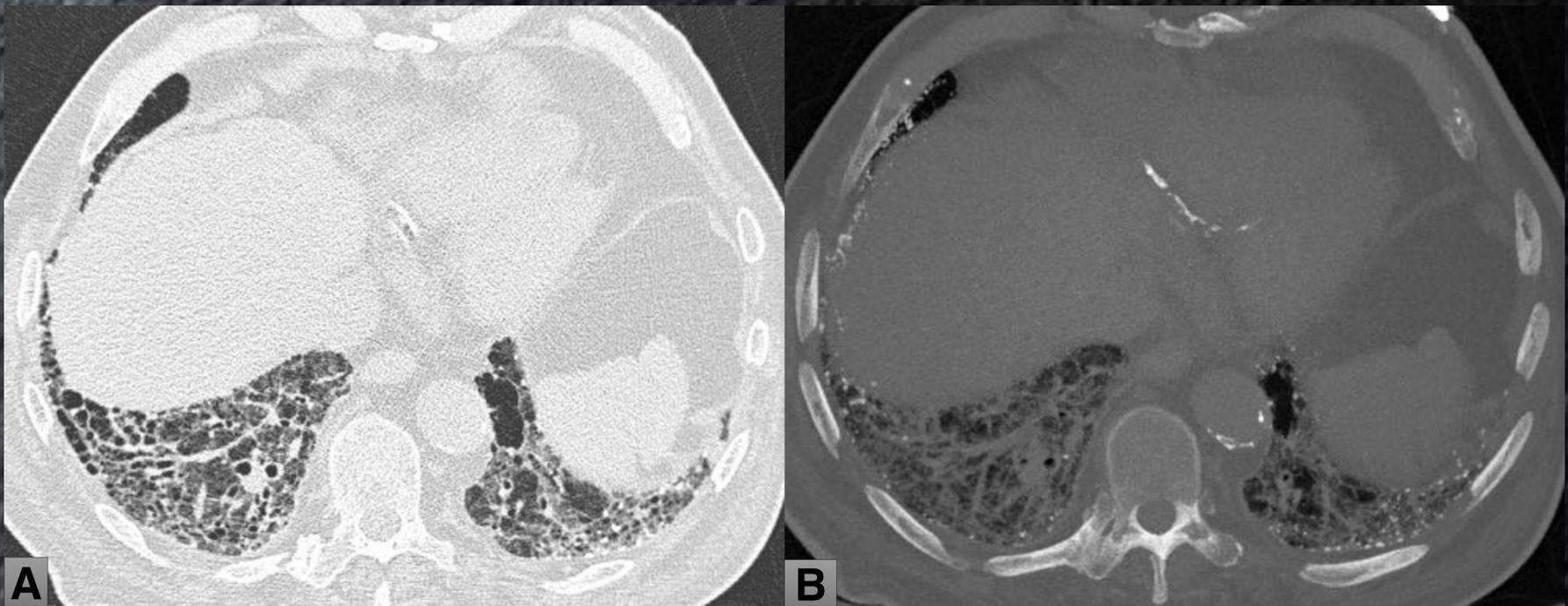
**Fig. 14.** Mismo paciente que en la fig. 13. A) TC axial ventana hueso. Destacan múltiples pequeños NPC de distribución periférica y subpleural B) TC axial ventana hueso más inferior. Vemos como los NPC muestran una morfología con ramificaciones de apariencia dendrítica. C) TC axial ventana pulmón. Afectación intersticial de predominio periférico con reticulación subpleural y bronquiolectasias por tracción, junto con NPC superpuestos. Los hallazgos descritos son consistentes con osificación pulmonar dendriforme en el contexto de enfermedad pulmonar fibrosante.



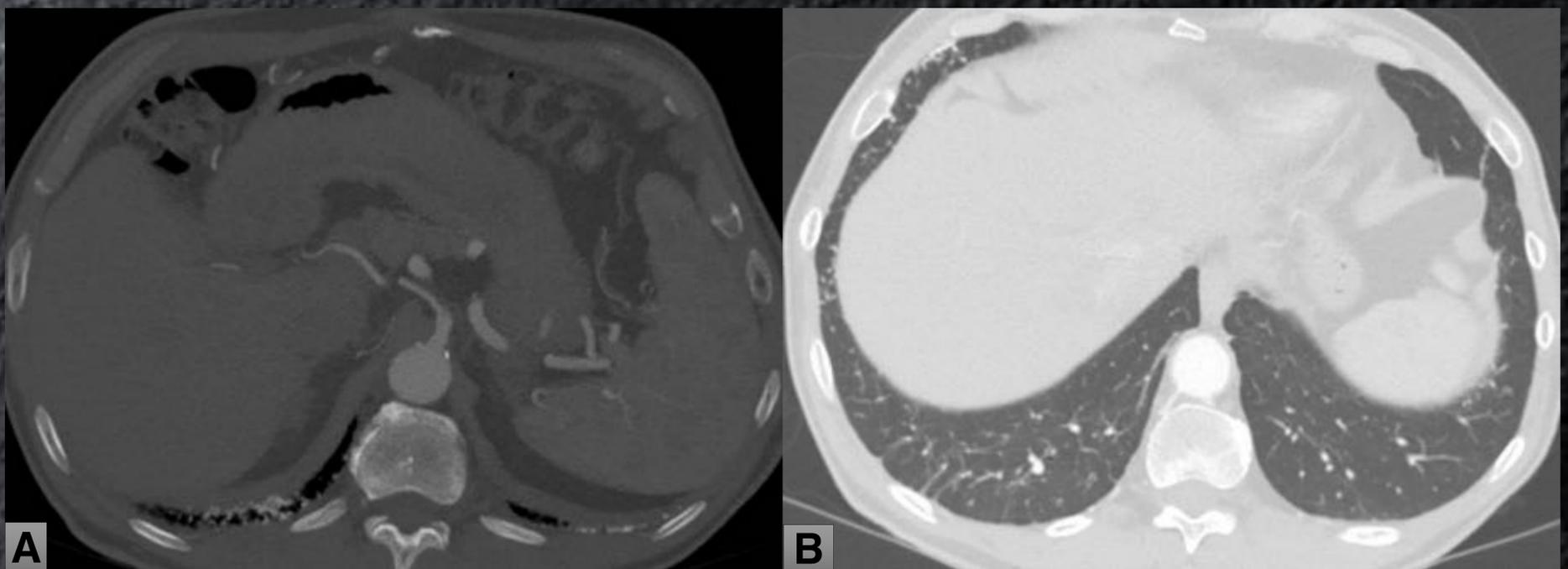
## REVISIÓN DEL TEMA

### NÓDULOS PEQUEÑOS

### OSIFICACIÓN PULMONAR DIFUSA



**Fig. 15.** Hombre de 85 años con enfermedad pulmonar fibrosante. A) TC axial ventana pulmón. Afectación intersticial difusa con vidrio deslustrado, bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción y áreas con tendencia a la panalización en base derecha, siendo un patrón típico de NIU. B) TC axial ventana hueso con MIP. Se asocian múltiples NPC que afectan el intersticio periférico y que dado el contexto sugieren osificación pulmonar difusa.



**Fig. 16.** Hombre de 75 años sin enfermedades pulmonares conocidas con historia de reflujo gastroesofágico de años de evolución. A) TC axial ventana hueso. Podemos observar pequeños NPC subpleurales y en el intersticio periférico, adoptando cierta morfología dendrítica. B) TC axial ventana pulmón más superior. Las bases pulmonares no presentan alteraciones significativas, lo que sugiere osificación pulmonar dendrítica por aspiración crónica de ácido.

# REVISIÓN DEL TEMA

## NÓDULOS PEQUEÑOS

## MICROLITIASIS ALVEOLAR PULMONAR

- Trastorno muy raro de origen **genético** por mutación de un gen que provocan acumulación alveolar de fosfato, el cuál tiende a unirse al calcio formando microlitiasis [8].
- Es característica una gran afectación radiológica en comparación con la poca clínica de los pacientes (**disociación clínico-radiológica**) [8].
- Se manifiesta con **micronódulos** pulmonares **calcificados** que se acumulan adyacentes a los **septos** interlobulillares y regiones **subpleurales**, predominando en **LLII** [1,2,8].
- Otros hallazgos típicos: vidrio deslustrado difuso con severo engrosamiento septal (patrón en **“empedrado”**) y quistes subpleurales (signo de la **“pleura negra”**) [8].



**Fig. 17.** RX PA de una mujer de 57 años con leve tos intermitente. Patrón granular fino de predominio en campos inferiores que da una apariencia clásica de “tormenta de arena”.



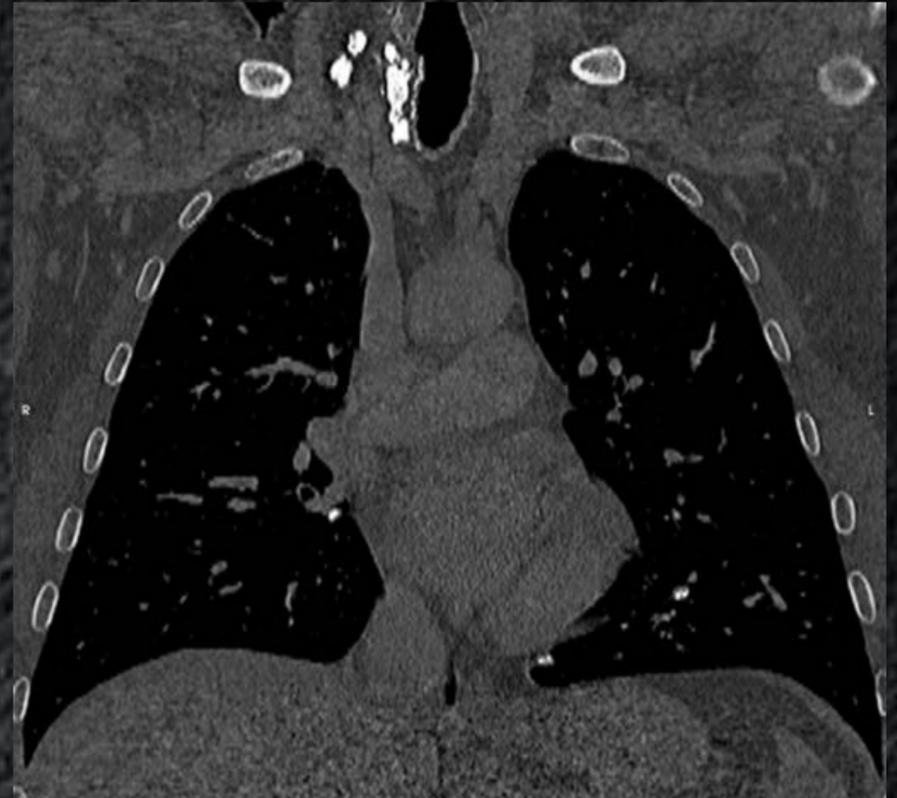
**Fig. 18.** Mismo paciente que en la fig. 17. A) TC axial ventana hueso. Destaca la presencia de calcificaciones que discurren a través de los septos interlobulillares y se acumulan en las zonas subpleurales. B) TC axial ventana pulmón. Severo engrosamiento septal con afectación difusa en vidrio deslustrado. C) TC coronal ventana pulmón. Observamos un claro predominio inferior en cuanto a la distribución cráneo-caudal. El conjunto de hallazgos son virtualmente patognomónicos de microlitiasis alveolar pulmonar.

## REVISIÓN DEL TEMA

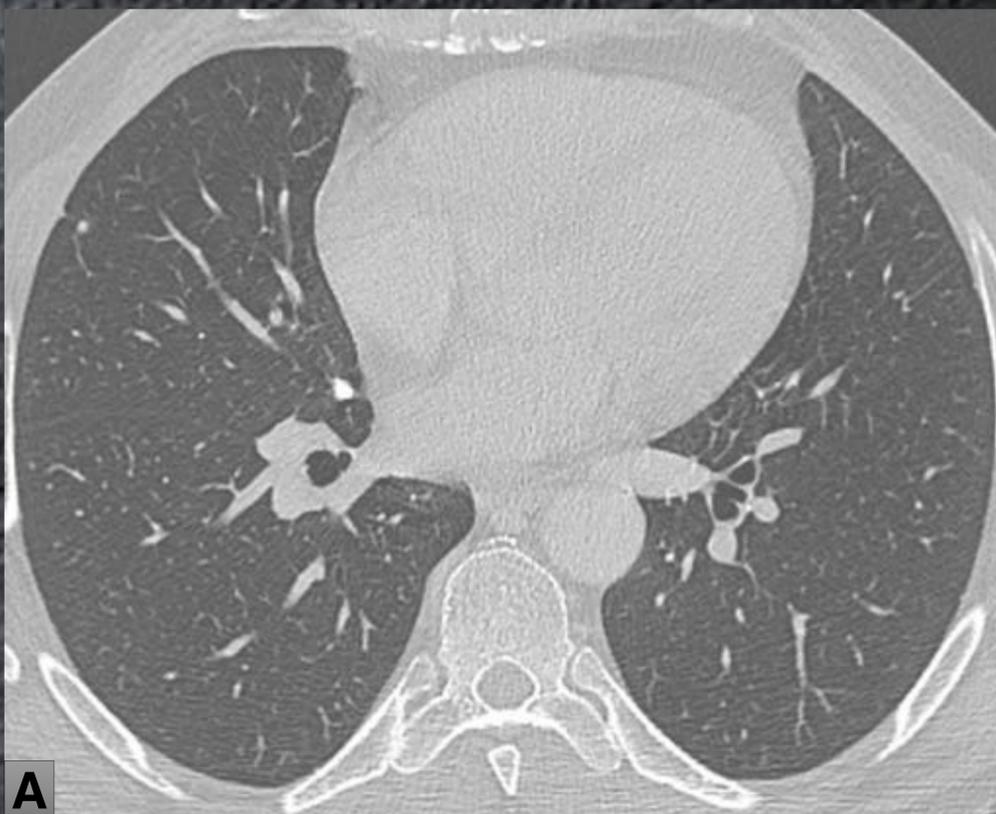
### NÓDULOS GRANDES

- La calcificación en metástasis pulmonares es relativamente rara, aunque hay un amplio espectro de tumores que pueden producirla [2].
- Los dividimos según el mecanismo de origen: formación **ósea/cartilaginosa** (osteosarcoma, condrosarcoma), calcificación **distrófica** (carcinoma medular y papilar de tiroides, tumor de células gigantes, sarcoma sinovial, tumores metastásicos tratados) o calcificación **mucoide** (adenocarcinomas del tracto intestinal y de mama) [1,2].
- Se manifiestan como múltiples NPC de **tamaño variable**, morfología redondeada y **distribución aleatoria** con predominio periférico y **basal**.

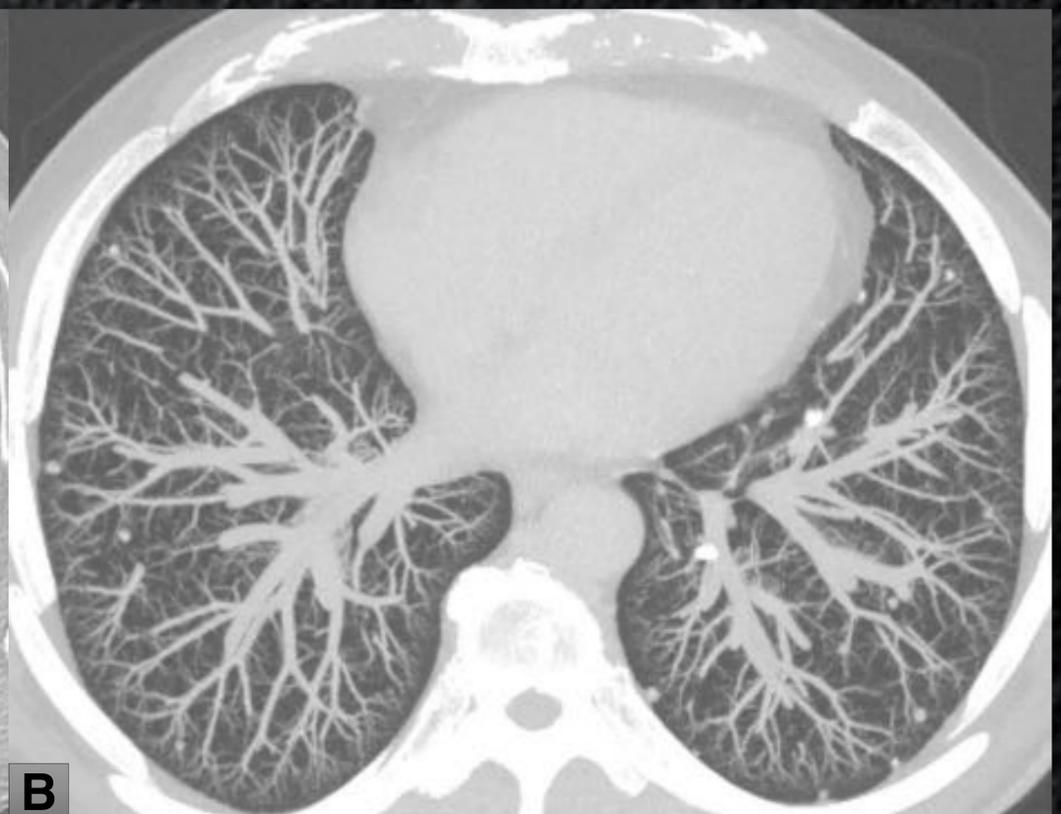
### METÁSTASIS



*Fig. 19. TC coronal ventana hueso de un hombre de 58 años con antecedente de tiroidectomía por carcinoma papilar de tiroides. Observamos calcificaciones residuales en región cervical derecha y pequeños NPC bilaterales.*



A



B

*Fig. 20. Mismo paciente que en la fig. 19. A) TC axial ventana pulmón. Vemos un pequeño nódulo calcificado en el segmento medial de LM. B) TC axial ventana pulmón con MIP. Se evidencian múltiples nódulos pulmonares de distribución aleatoria, estando algunos de ellos calcificados, y siendo sospechosos de afectación metastásica miliar en el contexto.*

# REVISIÓN DEL TEMA

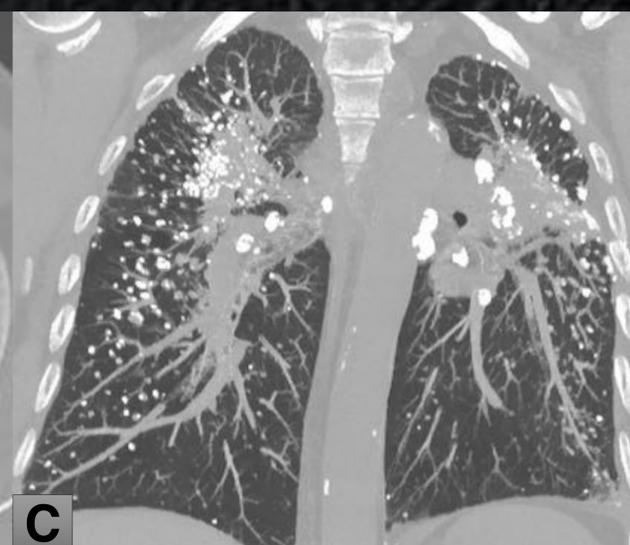
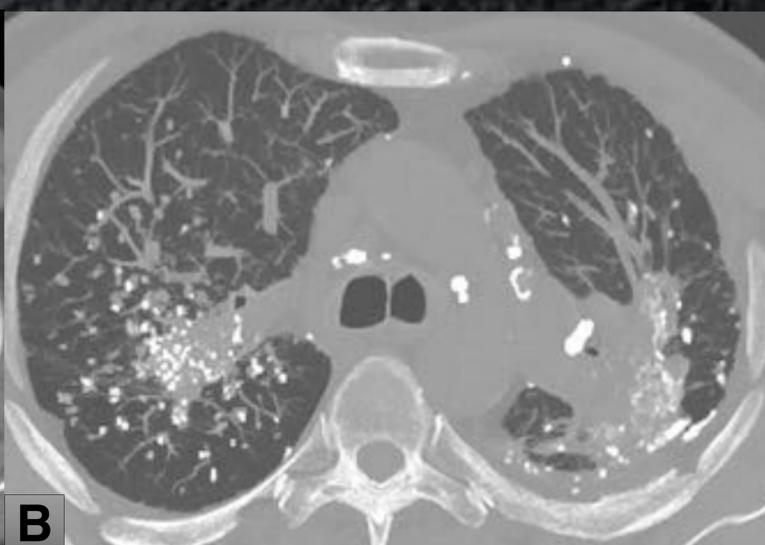
## NÓDULOS GRANDES

- Entidad que se da en el contexto de **neumoconiosis crónicas complicadas** [3].
- Consiste en la formación de consolidaciones tipo masa por **coalescencia** de los pequeños NPC de las neumoconiosis [3].
- Afecta típicamente a los **LLSS** y suele ser **bilateral**, aunque también pueden ser unilateral, planteando el DD con el cáncer de pulmón [1,2].
- A medida que va creciendo va traccionando los **hilios** hacia arriba y provoca cambios cicatriciales y bullas enfisematosas adyacentes [1-3].

## FIBROSIS MASIVA PROGRESIVA



**Fig. 21.** RX PA de un hombre de 86 años con antecedente de contacto prolongado con sílice. Patrón fibrosante en campos superiores con presencia de consolidaciones irregulares de alta densidad y múltiples NPC de predominio derecho.

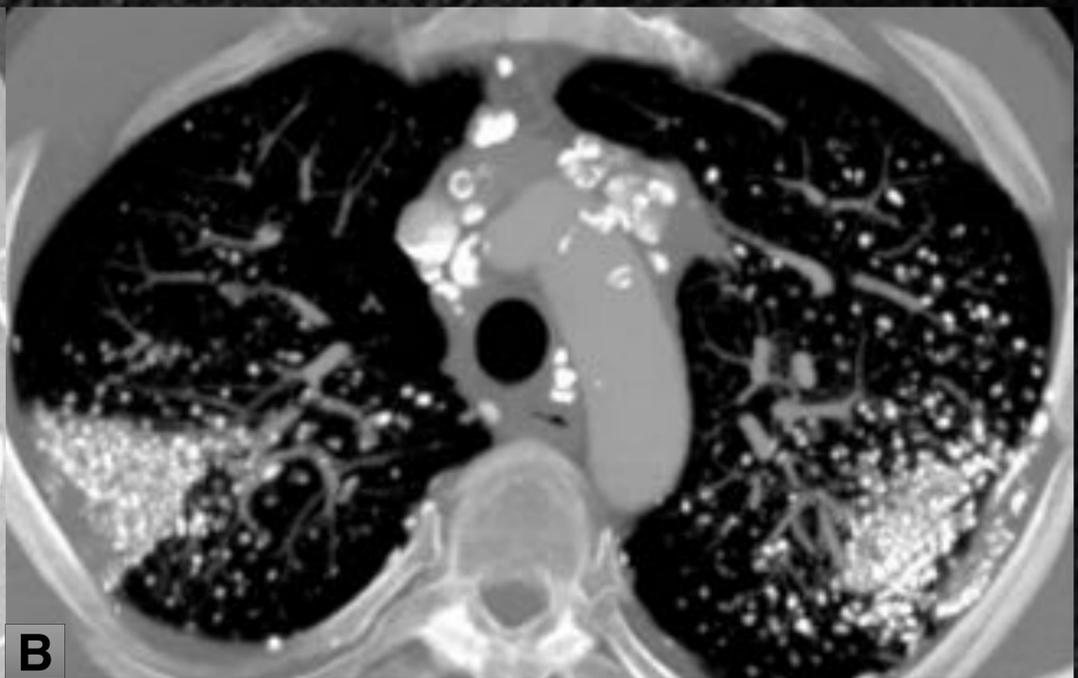
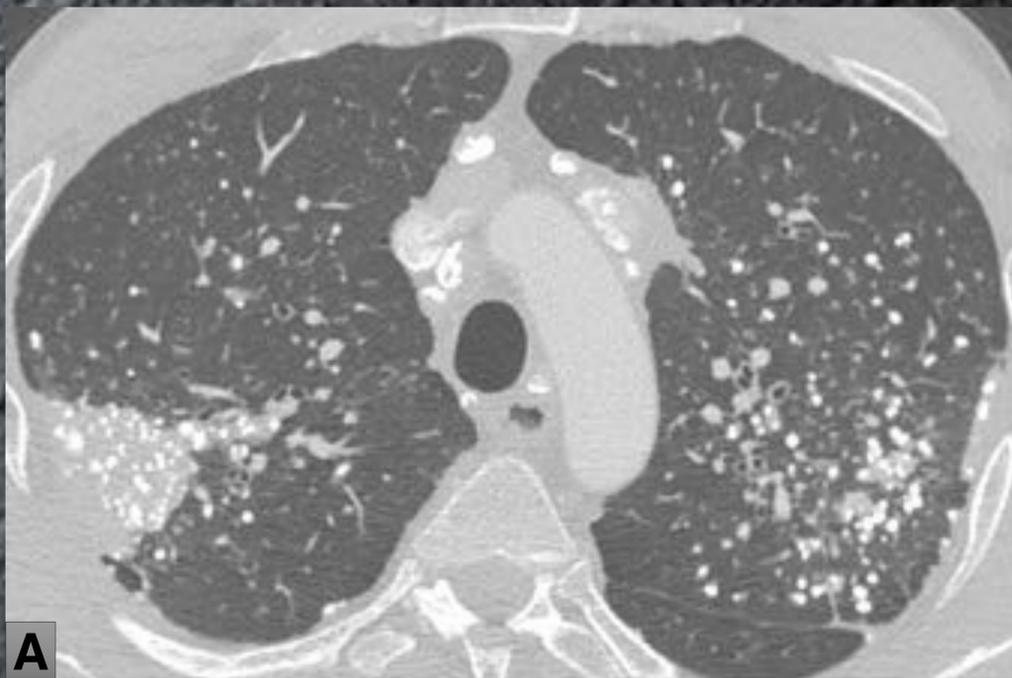


**Fig. 22.** Mismo paciente que en la fig. 21. A) TC axial ventana mediastino. Destaca la presencia de masas pulmonares irregulares en ambos LLSS con presencia de pequeñas calcificaciones puntiformes en su interior. B) TC axial ventana pulmón con MIP. Observamos la relación de estas masas con la pleura y los hilios provocando retracción. C) TC coronal ventana pulmón con MIP. Evidenciamos la localización superior de las masas descritas sobre un fondo de múltiples NPC bilaterales, junto con ganglios hiliares y mediastínicos calcificados. Las características mencionadas son compatibles con una silicosis crónica complicada con fibrosis masiva progresiva.

## REVISIÓN DEL TEMA

### NÓDULOS GRANDES

### FIBROSIS MASIVA PROGRESIVA



**Fig. 23.** Mismo paciente que en las fig. 9 y 10. A) TC axial ventana pulmón. Consolidación tipo masa con contacto pleural en LSD con múltiples calcificaciones nodulares en su interior. B) TC axial ventana hueso con MIP. Múltiples NPC con coalescencia en LLSS, junto con ganglios mediastínicos calcificados. Signos de fibrosis masiva progresiva en el contexto de neumoconiosis crónica complicada.

### CALCIFICACIÓN METASTÁSICA

- Consiste en el depósito de calcio sobre tejido pulmonar normal debido a **hipercalcemia**. El término “metastásico” hace referencia al mecanismo de calcificación por desequilibrios iónicos y no a la naturaleza de la enfermedad [9].
- Existen causas benignas, como el hiperparatiroidismo secundario a **insuficiencia renal crónica** y malignas, como el **mieloma**, entre otras [1,2,9].
- Se manifiesta como nódulos **centrolobulillares** en vidrio deslustrado de predominio en **LLSS** (mayor alcalinidad), que pueden calcificarse y confluír formando **masas amorfas calcificadas** [9].
- Es típica la asociación con la **calcificación** de los **vasos** de la **pared torácica** [1,2,9].

# REVISIÓN DEL TEMA

## NÓDULOS GRANDES

- Enfermedad rara que provoca el **depósito** extracelular de **proteína** anómala en diferentes órganos [10].
- En el pulmón se distinguen dos formas: amiloidosis nodular parenquimatosa y amiloidosis alveolar septal difusa [10].
- La forma **nodular** se caracteriza por la presencia de nódulos o masas de contornos lisos, lobulados o espiculados, con **calcificaciones** centrales o **irregulares** (hasta en el 50% de los casos), de **tamaño variable** (0,5 - 15 cm) y que **pueden crecer** con el tiempo [1-3,10].

## AMILOIDOSIS



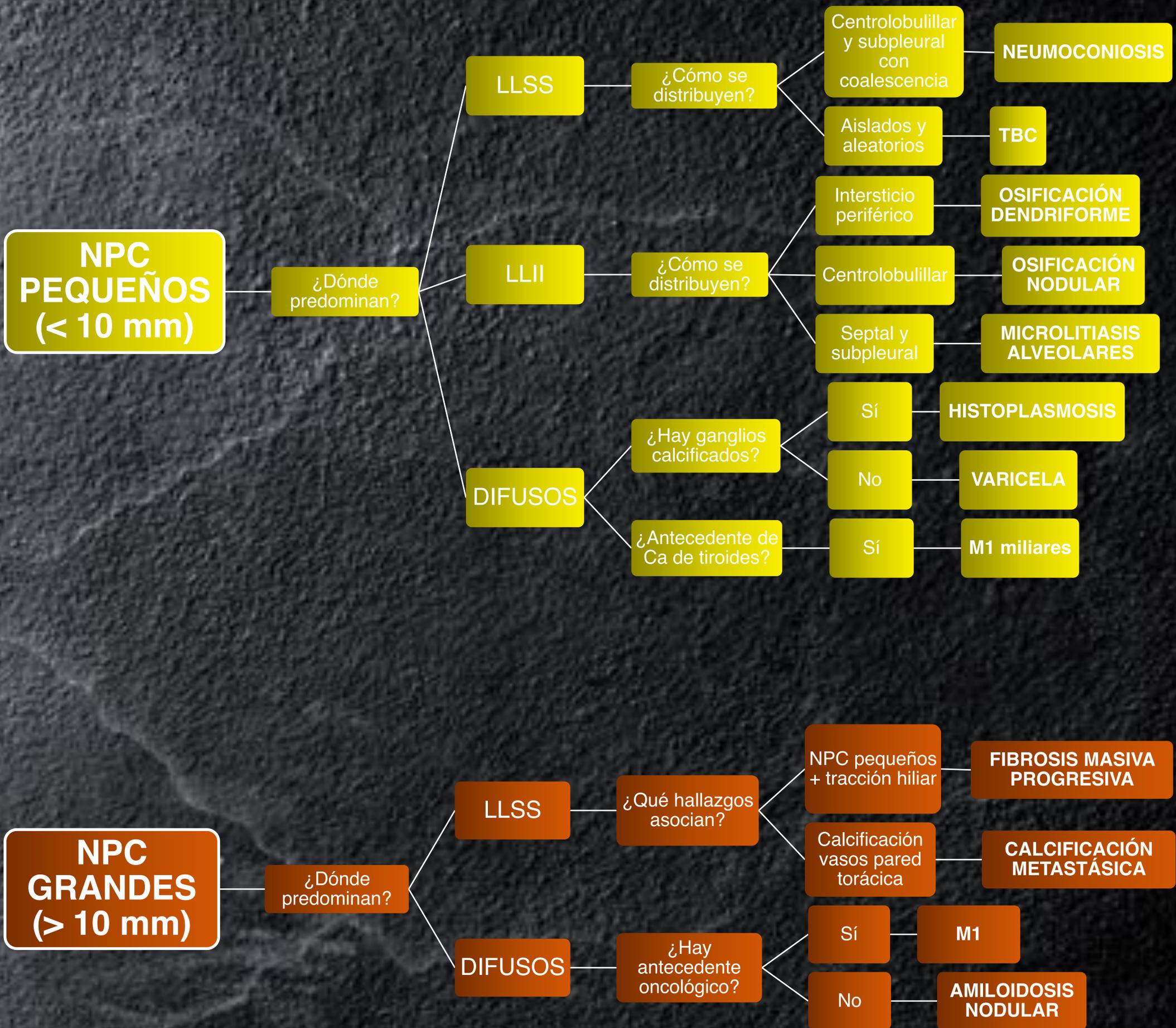
**Fig. 24.** RX PA de un hombre de 85 años con diagnóstico histológico de amiloidosis pulmonar nodular. Se identifican varias opacidades pulmonares bilaterales de distintos tamaños, siendo algunas de ellas de apariencia cálcica.

**A****B**

**Fig. 25.** Mismo paciente que en la fig. 24. A) TC axial ventana pulmón. Observamos nódulos pulmonares grandes bilaterales con calcificaciones en su interior. B) TC axial ventana mediastino más inferior. Se hace evidente la presencia de depósitos pulmonares con calcificaciones irregulares en el contexto conocido de amiloidosis pulmonar nodular.

# REVISIÓN DEL TEMA

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO





## CONCLUSIONES

- Los NPC múltiples no son un patrón común, pero un amplio espectro de enfermedades pueden producirlo.
- La utilización de ventana de hueso y reconstrucciones tipo MIP en la TC nos ayuda a identificar la presencia de NPC.
- La formación de granulomas después de una infección y las neumoconiosis son las causas más frecuentes de NPC.
- Para determinar la etiología de los NPC múltiples se debe tener en cuenta su tamaño, predominio, distribución y hallazgos radiológicos acompañantes, así como la historia clínica del paciente.



## REFERENCIAS

1. Khan A, Al-Jahdali H, Allen C, Irion K, Al Ghanem S, Koteyar S. The calcified lung nodule: What does it mean?. *Annals of Thoracic Medicine*. 2010;5(2):67.
2. Marchiori E, Souza A, Franquet T, Müller N. Diffuse High-Attenuation Pulmonary Abnormalities: A Pattern-Oriented Diagnostic Approach on High-Resolution CT. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(1):273-282.
3. Brown K, Mund D, Aberle D, Batra P, Young D. Intrathoracic calcifications: radiographic features and differential diagnoses. *RadioGraphics*. 1994;14(6):1247-1261.
4. Deshpande S, Joshi A, Shah A. Aftermath of pulmonary tuberculosis: computed tomography assessment. *Polish Journal of Radiology*. 2020;85(1):137-147.
5. Semionov A, Rossi A, Perillo M, Sayegh K, Pressacco J, Kosiuk J. Many Faces of Thoracic Histoplasmosis—Pictorial Essay. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2019;70(3):273-281.
6. Egashira R, Jacob J, Kokosi M, Brun A, Rice A, Nicholson A et al. Diffuse Pulmonary Ossification in Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Prevalence and Associations. *Radiology*. 2017;284(1):255-263.
7. Gruden J, Green D, Legasto A, Jensen E, Panse P. Dendriiform Pulmonary Ossification in the Absence of Usual Interstitial Pneumonia: CT Features and Possible Association With Recurrent Acid Aspiration. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(6):1209-1215.
8. Shaw B, Shaw S, McCormack F. Pulmonary Alveolar Microlithiasis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;41(02):280-287.
9. Belém L, Zanetti G, Souza A, Hochegger B, Guimarães M, Nobre L et al. Metastatic pulmonary calcification: State-of-the-art review focused on imaging findings. *Respiratory Medicine*. 2014;108(5):668-676.
10. Czeyda-Pommersheim F, Hwang M, Chen S, Stollo D, Fuhrman C, Bhalla S. Amyloidosis: Modern Cross-sectional Imaging. *RadioGraphics*. 2015;35(5):1381-1392.