

Pulmoner hyalinize granülom: Klinikopatolojik özellikler

Sibel PERÇİNEL, Serpil Dizbay SAK, Berna SAVAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Pulmoner hyalinize granülom (PHG), orijini bilinmeyen pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısına giren, orta yaşta görülen, akciğerin farklı bir fibrotik lezyonudur. Lezyonların radyolojik görünümü bazen metastatik karsinomu taklit eden multipl, bilateral nodüller olarak izlenir. PHG'nin etyopatogenezi bilinmemesine karşın hastalığın, tüberküloz ve histoplazmozis gibi kronik granümatöz infeksiyon veya antijen-antikor komplekslerinin rol oynadığı herhangi bir olaydan dolayı abartılı bir immün yanıtı yansıttığı ileri sürülmüş ve bu abartılı immün yanıtın, akciğerde kendini immünglobulin veya immün komplekslerin birikimi şeklinde gösterebileceği varsayılmıştır. PHG'nin kendine özgü histolojik özellikleri bulunur. Küçük büyütmeye iyi sınırlı bir nodüler yapının santralinde dallanan, çaprazlaşarak kesişen veya girdaplar oluşturan hyalinize kollajen ve bunun periferinde plazma hücreleri, germinal merkezleri belirgin lenfoid foliküllerin de bazen eşlik ettiği lenfositler, histiositler ve spindl şekilli fibroblastlardan oluşan daha selüler bir hücre popülasyonu gözlenir. Kollajenin dağılım paterni lezyon açısından tanısıl bir öneme sahip olup, retraksiyon artefaktını yansıttığı düşünülen boşluklar ile birbirinden ayrılan, girdaplar oluşturan kalın kollajen demetleri ile karakterizedir. Hastaların çoğu benign klinik seyir gösterir. Klinik, radyolojik ve histolojik ayırıcı tanılar; primer ve sekonder neoplazmlar, romatoid nodül, sarkoidozis, Wegener granümatozis, nodüler amiloidozis, inflamatuvar myofibroblastik tümör, infeksiyöz kronik granümatöz hastalıklar, intrapulmoner lokalize fibröz tümör, nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma ve sklerozan hamartoma içerirler.

Bu derlemenin amacı PHG'nin ayırıcı klinikopatolojik özelliklerini tanımlamak, histolojik özellikleri ve ayırıcı tanılarını tartışmak ve hastalığın nedenleri ve patogenezi ile ilgili bazı olasılıkları ortaya koymaktır.

Anahtar kelimeler: ayırıcı tanılar, etyopatogenez, klinikopatolojik özellikler, pulmoner hyalinize granülom

SUMMARY

Pulmonary hyalinizing granuloma: Clinicopathological feature

Pulmonary hyalinizing granuloma (PHG) which should be considered in the differential diagnosis of pulmonary nodules of unknown origin is a distinct fibrosing lesion of lung that occurs in middle-aged patients. The radiological appearance of the lesion is that of multiple, bilateral nodules which sometimes mimic metastatic carcinoma. Although the etiopathogenesis of PHG is unknown, it has been postulated that it represents an exaggerated immune response, possibly due to chronic granulomatous infections such as tuberculosis or histoplasmosis or antigen-antibody complexes so that this immune response may result in deposition of immunoglobulins or immune complexes in the lung. PHG has unique histological features. At low magnification, a central area of branching lamellae of hyalinized collagen is surrounded by a more cellular periphery consisting of lymphocytes with germinal centers, plasma cells, histiocytes and spindle-shaped fibroblasts. The pattern of deposition of the lamellar collagen is diagnostic of this lesion and is characterized by thick roopy whorled collagen bundles separated by clear spaces, probably representing a retraction

Yazışma adresi (Address for correspondence)

Uzm. Dr. Sibel Perçinel. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sıhhiye 06100, Ankara
Tel.: (0312) 310 30 10-303, e-posta: sibelpercinel@yahoo.com
Alındığı tarih: 25.06.2007, revizyon sonrası alınma: 25.09.2007, kabul tarihi: 01.12.2007

artifact. Most of the patients have a benign clinical course. The clinical, radiological, and histological differential diagnoses include primary and secondary neoplasms, rheumatoid nodule, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, nodular amyloidosis, inflammatory myofibroblastic tumor, infectious chronic granulomatous diseases, intrapulmonary localized fibrous tumor, Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosing type, and sclerosing hamartoma. The purpose of this review is to describe distinctive clinicopathological features of PHG, to discuss histological characteristics and differential diagnoses, and to discuss some possibilities regarding its cause and pathogenesis.

Key words: clinicopathological features, differential diagnosis, etiopathogenesis, pulmonary hyalinizing granuloma

Epidemiyoloji ve klinik özellikler

Pulmoner hyalinize granülom (PHG), etyolojisi bilinmeyen pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısına giren, kendine özgü morfolojik özellikleri bulunan ve radyolojik olarak metastatik karsinomu taklit eden bir lezyondur. PHG ilk defa Engleman ve ark.⁽¹⁾ tarafından 1977 yılında tanımlanmıştır. PHG ile ilgili Engleman ve ark.⁽¹⁾'nin 20 olgu, Yousem ve Hochholzer'in⁽²⁾ ise 24 olgudan oluşan serileri bulunmaktadır. Dünya literatüründe bu olgu serileri dışında genellikle tek olgu veya birkaç olguyu içeren olgular bildirilmektedir. Literatürde bu zamana kadar bildirilen toplam olgu sayısı yaklaşık 80 kadardır. Olgular cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiklerinde; Engleman ve ark.⁽¹⁾ erkek: kadın oranını yaklaşık 1.2:1, Yousem ve Hochholzer⁽²⁾ ise bu oranı 2:1 olarak bildirmiştir. Ancak literatürde bu zamana kadar bildirilen tüm olgular dahil edildiğinde, erkek: kadın oranının yaklaşık 1.4:1 olduğu tespit edilmiştir. Başvuru anında ortalama yaş 43 olarak bildirilmektedir. Hastalar genellikle öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi respiratuar semptomlar ile kliniğe başvurmaktadır^(1,2). Akciğer ile ilgili semptomlar dışında da kliniğe başvuran hastalar bulunmaktadır. Literatürde şimdiye kadar disfaji semptomu ile kliniğe başvuran ve PHG tanısı almış bir olgu rapor edilmiştir⁽³⁾. Hastaların %25 kadarının asemptomatik olduğu ve lezyonların rutin akciğer filmi çekilirken ortaya çıktığı bildirilmektedir. PHG'ler radyolojik olarak genellikle multipl, bilateral nodüller olarak prezente olurlar. Nodüller boyut olarak 2-4 cm arasında değişkenlik gösterirler, iyi sınırlı olabildikleri gibi düzensiz sınırlar da içerebilirler^(1,2). Kalsifikasyon ve kavitasyon, olmasına rağmen çok nadir görülen bulgulardır^(1,2,4,5).

Etyopatogenez

PHG'nin etyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılmamışsa da etyolojisinde ipucu olabilecek verilerin bulunduğu düşünülmektedir. Engleman ve ark.⁽¹⁾ PHG'nin, tüberküloz ve histoplazmozis gibi kronik granülomatöz infeksiyon veya antijen-antikor komplekslerinin rol oynadığı herhangi bir olaydan dolayı abartılı bir immün yanıtı yansıttığını ileri sürmüştür. Bu abartılı immün yanıtın, akciğerde kendini immünglobulin veya immün komplekslerin birikimi şeklinde gösterebileceği varsayılmıştır. PHG'li hastaların; antinükleer antikor, romatoid faktör, anti-düz kas, anti-tiroid anti-mikrozomal, anti-tiroglobulin ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar, immünglobulin, dolaşımdaki immün kompleksler, komplementler ve IL-6 seviyelerinde artış ve otoimmün hemolitik anemi gibi çok sayıda otoimmün anormallikler göstermeleri^(4,6-10) ve bir kısmının histoplazmozis, tüberküloz, koksidiyoidomikoz ve aspergillus infeksiyonlarına maruz kalmaları^(1,2,4,6,11,12), hastalığın patogenezinde infeksiyon veya otoimmün bir olayın antijenik bir stimulusa karşı oluşabilecek bir immün yanıtı ortaya çıkarabileceğini desteklemektedir. Yousem ve Hochholzer⁽²⁾, otoimmün olayların bu patolojik süreçte oldukça önemli rol oynadıklarını düşünmüştür. Sonuç olarak, PHG'nin patogenezinde olası kuvvetli bir antijenik stimulusun kronik bir immün yanıtı ortaya çıkartarak, nodüllerin oluşumunu uyardığına dair teorik bir varsayım üzerinde durulmaktadır. Ancak otoimmünitenin PHG'yi tetikleyici bir faktör mü yoksa PHG'nin bir sonucu mu olduğu tartışmalıdır. Özellikle mediastinal (sklerozan mediastinit)^(1,2,6,11) ve retroperitoneal (retroperitoneal fibrozis)^(1,13,14) bölgeler başta olmak üzere tiroid (Riedel tiroiditi)⁽⁹⁾, tonsil⁽²⁾, böbrek⁽⁶⁾, larenks⁽¹⁵⁾ ve subkutan doku⁽¹⁵⁾ gibi ekstrapulmoner dokularda fibrotik lezyonların PHG'ye eşlik ettikleri ve konstrüktif perikardit, retroperitoneal fibrozis, mediastinal fibrozis, peritoneal ve plevral

yüzeylerin fibröz kalınlaşması, boyun yumuşak dokuları ve karaciğerin hiler bölgesinin fibrozisi nedeniyle sistemik idyopatik fibrozis (SİF) tanısı almış bir olgunun PHG ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Ayrıca romatoid artrit⁽⁶⁾, üveit^(6,17), papillit⁽⁶⁾, membranöz glomerülonerit⁽⁶⁾, tip II diabetes mellitus⁽¹⁸⁾ ve multipl sklerozis⁽¹⁹⁾ gibi patogenezinde immünolojik reaksiyonların rol oynadığı düşünülen hastalıkların da PHG ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. PHG ile ilişkili olan bu durumların tümünün; histoplazma organizmaları, tüberküloz basilleri veya diğer infeksiyöz ajanlar ile tetiklenmiş bir immünolojik mekanizmaya aynı reaktif yanıtı verebileceği öne sürülmüştür. Kuramochi ve ark⁽¹⁶⁾, PHG'nin farklı lokalizasyonlardaki birçok bağ dokusu hastalığının SİF adı altında gruplandırıldığı bir hastalığın üyesi olabileceğini ileri sürmüştür. Bu açıdan değerlendirildiğinde, PHG'nin SİF'in akciğerdeki prezentasyonunu temsil ettiği düşünülebilir. Ayrıca PHG'li bir olguda hem intrapulmoner hem de ekstrapulmoner semptomların glukokortikoid tedavisine olumlu sonuç göstermesi, intrapulmoner ve ekstrapulmoner lezyonların aynı sistemik immunolojik bozukluğa multipl organ olarak aynı yanıtı verdiklerini kuvvetle desteklemektedir⁽¹⁵⁾. PHG'nin etyopatogenezinde yer alan hastalıklar Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Pulmoner hyalinize granülomun etyopatogenezinde yer alanlar

- Kronik granümatöz infeksiyonlar
- Sklerozan mediastinit
- Retroperitoneal fibrozis
- Riedel tiroiditi
- Romatoid artrit
- Üveit
- Papillit
- Membranöz glomerülonerit
- Tip II diabetes mellitus
- Multipl sklerozis

Eşlik edenler

Literatürde iki PHG'li olguya lenfomanın eşlik ettiği bildirilmiştir^(20,21). Ren ve ark⁽²⁰⁾ PHG'li bir olguya akciğerin küçük lenfositik lenfomasının eşlik ettiğini bildirerek, ilk PHG ve pulmoner lenfoma birlikteliğinden söz etmiştir. Drasin ve ark.⁽²⁰⁾ ise senkronize PHG ve abdomenin evre IV difüz lenfositik lenfoması bulunan bir olgunun dokuz yıl sonra sistemik amiloidozis ve bir başka B hücreli lenfoma olan multipl myelom geliştir-

diğini bildirmiştir. PHG ve lenfoma birlikteliğinin her ne kadar tesadüfi bir durum olarak ortaya çıkmış olabileceği vurgulansa da Ren ve ark⁽²⁰⁾, olgularında nodül çevresinde yer alan lenfoid folikül ve lenfositlerin lenfositik lenfomaya transforme olabilecekleri varsayımında bulunmuştur. Aynı araştırmacılar; plevral değişiklikler, nodül çevresinde infiltratlar ve hilar veya mediastinal lenfadenopati gibi bulguların özellikle küçük hücreli lenfoma olmak üzere maligniteyi düşündürebileceği, bu nedenle PHG tanısı almış hastalarda bu tür değişikliklerin dikkatle araştırılması ve takip edilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır⁽²⁰⁾. Bir PHG olgusunda, histolojik olarak oldukça yoğun ancak üniform görünümü lenfoid hücrelerin nodüller çevresinde germinal merkezler de oluşturarak, pulmoner lenfomada görülen bronşoller ve küçük damarlar boyunca intralobüler septumlara kadar infiltrasyon gösterdikleri gözlenmiştir⁽²²⁾. Ayrıca bir olguda senkronize PHG ile nedeni bilinmeyen heterojen lenfoproliferatif hastalık gruplarından biri olan Castleman hastalığı birlikteliğinden söz edilmiş, ancak bu olguda PHG, Castleman hastalığı ile ilişkilendirilmekten çok Castleman hastalığının bir komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir⁽²³⁾.

Klinik ve radyolojik ayırıcı tanı

PHG'nin klinik ve radyolojik ayırıcı tanısında; primer ve sekonder neoplaziler, romatoid nodül (RN), Wegener granümatozisi (WG), sarkoidozun makronodüler varyantı, nodüler amiloidozis (NA) ve inflamatuvar myofibroblastik tümör (IMFT) yer alır^(1,2,6,7). PHG'nin klinik ve radyolojik ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Pulmoner hyalinize granülomun klinik ve radyolojik ayırıcı tanısında yer alanlar

- Primer ve sekonder neoplaziler
- Romatoid nodül
- Wegener granümatozisi
- Sarkoidozisin makronodüler varyantı
- Nodüler amiloidozis
- İnflamatuvar myofibroblastik tümör

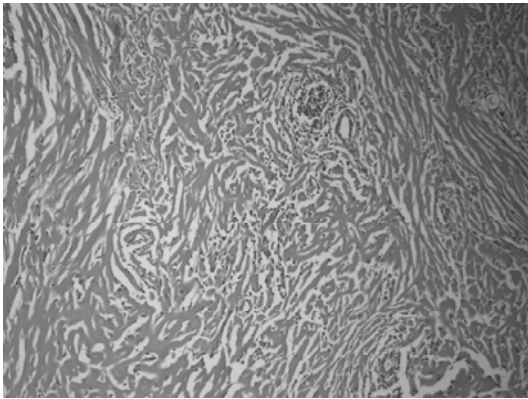
Makroskopik özellikler

Makroskopik olarak PHG'ler; iyi sınırlı, sert kıvamlı, gri-beyaz renkte, leiomyom veya skar dokusunun makroskopik özelliklerine benzeyen,

ortalama 2.8 cm olan parankimal ve subpleval nodüller olarak izlenirler^(1,2).

Histolojik özellikler

PHG'nin kendine özgü histolojik özellikleri bulunur. Küçük büyütmeye; iyi sınırlı bir nodüler yapının santralinde dallanan, çaprazlaşarak kesişen veya girdaplar oluşturan hyalinize kollajen ve bunun periferinde plazma hücreleri, germinal merkezleri belirgin lenfoid foliküllerin de bazen eşlik ettiği lenfositler, histiositler ve spindl şekilli fibroblastlardan oluşan daha selüler bir hücre popülasyonu gözlenir. Kollajenin dağılım paterni lezyon açısından tanısız bir öneme sahip olup, retraksiyon artefaktını yansıttığı düşünülen boşluklar ile birbirinden ayrılan, girdaplar oluşturan kalın kollajen demetleri ile karakterizedir. Kalın kollajen demetleri birbirine paralel, storiform patern sergileyen ve oblitere kapillerleri yansıtan küçük yuvarlak boşlukların çevresinde halkalar oluşturacak şekilde dizilim gösterirler (Resim 1). Nodüllerin santralinde bronş ve bronşiolere sık olarak rastlanmamaktadır, ancak elastik doku boyalarının yardımıyla büyük damarlar belirgin hale gelirler. Bu damarlar belirgin intimal fibroelastozis ve medial hyalinizasyon gösterirler. Mononükleer hücreler, intimal kollajende daha fazla sayıda bulunmalarına ve fibrinoid nekroz ile ilişkili olmamalarına karşın damar duvarlarının içine doğru girerler. PHG'lerin santralindeki mononükleer infiltrasyonlar özellikle arada sıkışık kalmış vasküler ve bronşiyoler yapılarla izlenirler^(1,2).



Resim 1: Birbirine paralel, storiform patern veya küçük damarlar çevresinde halkalar oluşturacak şekilde dizilim gösteren kalın kollajen demetler (Hematoksilen ve eozin, x200)

Nodülün periferine doğru kollajen demetleri arasındaki boşlukların düzleşmiş, basıklaşmış fibroblastlar ve dağınık mononükleer inflamatuvar hücrelerle dolduğu, böylelikle nodülün santralinden periferine doğru hücre niceliği açısından belirgin bir farklılığın ortaya çıktığı dikkat çeker. Hyalinize nodüllerin sınırları genellikle yuvarlak hatlar içermesine karşın bir kısmı infiltratiftir. Nodülün normal akciğer parankimi ile olan komşuluğunda, birçoğu reaktif germinal merkez içeren lenfoid agregatlar izlenir. Metaplastik alveoler pnömositler, periferdeki yoğun lenfoid doku ve hyalinize kollajen içerisinde yank benzeri veya kistik boşluklar oluştururlar. Nodülün normal akciğer parankimi ile olan komşuluğunda, bronkovasküler yapıların peribronşiyoler inflamasyon ve arteriollerin ise fibrinoid nekroz içermeyen, transmural lenfoplazmositik infiltrasyon gösterdikleri tespit edilebilir⁽²⁾. İskemik nekroz, ayrı noktasal nekroz odakları şeklinde değil de eozinofilik debrinin kollajen lifleri arasına girerek, artifisial olduğu düşünülen "açık" boşlukları doldurması şeklinde izlenir. Bu boşluklarda karyorektik debri ve mikrokalsifikasyon sık olarak gözlenir⁽²⁾.

Kalsifiye kollajen, kolesterol granülomu, kollajen demetleri arasında nötrofillerden oluşan küçük mikroabseler ve nodülün viseral plevraya çok yakın olduğu bir alanda plevral adezyonların eşlik ettiği kronik plevrit nadir olarak görülen histolojik özellikler arasında yer alırlar⁽²⁾.

Nodüle komşu akciğer parankimi; non-spesifik parankimal skarlar, histolojik olarak benign görünümlü fibroblastlardan ayrılan rastgele dağılmış lenfoid agregatlar ve mononükleer inflamatuvar hücreler şeklinde İMFT görünümü sergileyen PHG kenarı, nodülün infiltratif sınır göstermesi nedeniyle interstisyumun; lenfositler, plazma hücreleri ve histiositlerden oluşan mononükleer infiltratlarla genişlemesine bağlı olarak ortaya çıkan fokal lenfositik interstisyel pnömoni görünümü, fokal organize pnömoni, difüz lenfoid hiperplazi ve metaplastik osifikasyon gibi değişik histolojik paternler gösterir^(1,2).

Histolojik ayırıcı tanı

PHG'nin histolojik olarak ayırıcı tanısında; fibrotik İMFT, intrapulmoner lokalize fibröz tümör (İPLFT), NA, özellikle histoplazmozis olmak üzere

infeksiyöz kronik granülomatöz hastalıklar, RN, WG, nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma (NSHL) ve sklerozan hamartom gibi antiteler yer almaktadır (1,2,6,9,24). PHG'nin histolojik ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: Pulmoner hyalinize granülomun histolojik ayırıcı tanısında yer alanlar

<ul style="list-style-type: none">- Fibrotik inflamatuvar myofibroblastik tümör- İntrapulmoner lokalize fibröz tümör- Nodüler amiloidozis- İnfeksiyöz kronik granülomatöz hastalıklar- Romatoid nodül- Wegener granülopatisi- Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma- Sklerozan hamartom
--

İMFT'nin özellikle sklerozan formu PHG ile karışabilir ve geçmişte bazı PHG'lerin sklerozan İMFT olarak tanı alınmış olabileceği düşünülmektedir. İMFT'ler, PHG'lerin aksine genellikle soliter lezyonlardır ve PHG'li hastalara göre daha genç yaşlarda görülürler. İMFT'ler daha difüz lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ve spindl şekilli fibroblastlar ve myofibroblastlar içerirler, PHG'ye özgü kollajen dağılımı ve yine PHG'de görülen nodülün santralinden periferine doğru gidildikçe artan bir hücre popülasyonu ile ortaya çıkan hücre değişim İMFT'de izlenmez. İPLFT'ler, plevranın LFT'lerinin pulmoner karşılıklarıdır. İPLFT'ler genellikle soliter lezyonlardan oluşurlar ve lokalizasyon açısından geniş bir dağılım göstermek yerine daha çok subplevral yerleşimlidirler. İPLFT'ler daha selüler olup, kendilerine özgü "paterni olmayan patern" şeklinde storiform benzeri veya hemanjioperisitom benzeri paternler gibi değişik histolojik görünüm sergilerler. Ayrıca PHG'nin aksine CD34, bcl-2 ve CD99 ile difüz boyanma gösterirler. NA'da amorf eozinofilik aselüler materyal birikimine; yabancı cisim tipi dev hücreler, metaplastik kemik, kırıldak dokusu ve kalsifikasyon odakları eşlik eder. NA, PHG'ye özgü kollajen demetleri içermez ve daha fazla sayıda yabancı cisim tipi dev hücre bulundurur. PHG'ler, amiloid boyaları ile fazla boyanmaya bağlı olarak yanlışlıkla amiloidozis tanısı alabilirler. Ultrastrüktürel olarak, PHG'nin amiloidoziste görülen tipik fibriler yapıyı bulundurmadığı ortaya konmuştur. Ayrıca

immünohistokimyasal olarak da amiloid birikimi araştırılabilir ve amiloidozisin subtiplendirilmesi yapılabilir(1,2,6).

Özellikle histoplazmozisin ön planda olduğu infeksiyöz granülomlar hyalin fibrozis içerebilirler, ancak kollajen demetler santral nekrozun çevresinde PHG'de görülen gelişigüzel dağılım yerine paralel dizilim gösterirler. Nekrotizan granülomatöz inflamasyon varlığı ve kalsifiye hiler lenf nodülleri infeksiyon lehine değerlendirilir. Ancak yine de her iki antitenin birbirinden ayrımının oldukça güç olabileceği unutulmamalıdır, çünkü küçük bir odak halinde nekrotizan granülomların bulunduğu PHG olguları bildirilmiştir. RN ve WG geniş alanlarda lökoklastik nekroz ve çevresinde belirgin granülomatöz reaksiyon bulundurlar. İyileşme sürecinde skar kollajeni düzensiz dağılım gösterir ve PHG'de izlenen eozinofilik hyalin kollajen demetlerine özgü histolojik bulgular göstermez. NSHL ile PHG ayrımında Reed-Sternberg hücrelerinin tespit edilmesi NSHL lehine değerlendirilir(1,2,6).

KAYNAKLAR

1. Engleman P, Liebow AA, Gmelich J, Friedman PJ. Pulmonary hyalinizing granuloma. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 997- 1008.
2. Yousem SA, Hochholzer L. Pulmonary hyalinizing granuloma. Am J Clin Pathol 1987; 87: 1- 6.
3. Khilnani GC, Kumar A, Gupta SD, et al. Pulmonary hyalinizing granuloma presenting with dysphagia. J Assoc Physicians India 2003; 51: 519- 21.
4. Patel Y, Ishikawa S, MacDonnell KF. Pulmonary hyalinizing granuloma presenting as multiple cavitary calcified nodules. Chest 1991; 100: 1720- 21.
5. Ramirez J, Mehta JB, Taylor RA, et al. Symptomatic pulmonary hyalinizing granuloma. South Med J 1998; 9: 867- 9.
6. Chalaoui J, Grégoire P, Sylvestre J, et al. Pulmonary hyalinizing granuloma: a cause of pulmonary nodules. Radiology 1984; 152: 23- 6.
7. Guccion JG, Rohatgi PK, Saini N. Pulmonary hyalinizing granuloma. Electron microscopic and immunologic studies. Chest 1984; 85: 571- 3.
8. Schlosnagle DC, Check IJ, Sewell CW, et al. Immunologic abnormalities in two patients with pulmonary hyalinizing

- granuloma. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 231- 5.
9. Gans SJM, van der Elst AMC, Straks W. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Eur Respir J* 1988; 1: 389- 91.
 10. Gorini M, Forloni F, Pezzoli A, Pezzica E. Pulmonary hyalinizing granuloma. A limited form of Wegener's granulomatosis? *Ann Ital Med Int* 1998; 13: 176- 9.
 11. Scully RE, Mark EJ, McNeelly WF, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. *N Engl J Med* 1989; 320: 380- 9.
 12. Pinckard JK, Rosenbluth DB, Patel K, et al. Pulmonary hyalinizing granuloma associated with *Aspergillus* infection. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 39- 42.
 13. Dent RG, Godden DJ, Stovin PGI, Stark JE. Pulmonary hyalinizing granuloma in association with retroperitoneal fibrosis. *Thorax* 1983; 38: 955- 6.
 14. Hashimoto S, Fujii W, Takahashi T, et al. Pulmonary hyalinizing granuloma with hydronephrosis. *Intern Med* 2002; 41: 463- 6.
 15. Shinohara T, Kaneko T, Miyazawa N, et al. Pulmonary hyalinizing granuloma with laryngeal and subcutaneous involvement: report of a case successfully treated with glucocorticoids. *Intern Med* 2004; 43: 69- 73.
 16. Kuramochi S, Kawai T, Yakumaru, K, et al. Multiple pulmonary hyalinizing granulomas associated with systemic idiopathic fibrosis. *Acta Pathol Jpn* 1991; 41: 375- 82.
 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- 7.
 18. Üçvet A, Tözüm H, Gürsoy S ve ark. Akciğer kanserini taklit eden pulmoner hiyalinize granülom. *Tüberk Toraks* 2006; 54: 71- 4.
 19. John PG, Rahman J, Payne CB. Pulmonary hyalinizing granuloma: an unusual association with multiple sclerosis. *South Med J* 1995; 88: 1076- 77.
 20. 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- 30.
 21. Drasin H, Blume MR, Rosenbaum EH, Klein HZ. Pulmonary hyalinizing granulomas in a patient with malignant lymphoma, with development nine years later of multiple myeloma and systemic amyloidosis. *Cancer* 1979; 44: 215- 20.
 22. Fujishima N, Takada T, Moriyama H, et al. Pulmonary hyalinizing granuloma with massive infiltration of lymphocytes. *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi* 2001; 39: 924- 9.
 23. Atagi S, Sakatani M, Akira M, et al. Pulmonary hyalinizing granuloma with Castleman's disease. *Intern Med* 1994; 33: 689- 91.
 24. Ulbright TM, Katzenstein AL. Solitary necrotizing granulomas of the lung: differentiating features and etiology. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 13- 28.