

Adenopatías axilares inducidas por la vacunación COVID-19: experiencia y lecciones aprendidas.

Alba Cristina Igual Rouilleault¹, Ignacio Soriano²,
Luis Pina Insausti³, Arlette Elizalde Pérez³

¹Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona;

²Hospital Universitario de Navarra, Pamplona;

³Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Objetivos

➔ Proporcionar un **repaso general** sobre los conceptos aprendidos a lo largo de la pandemia sobre la **linfadenitis reactiva post-vacunal**

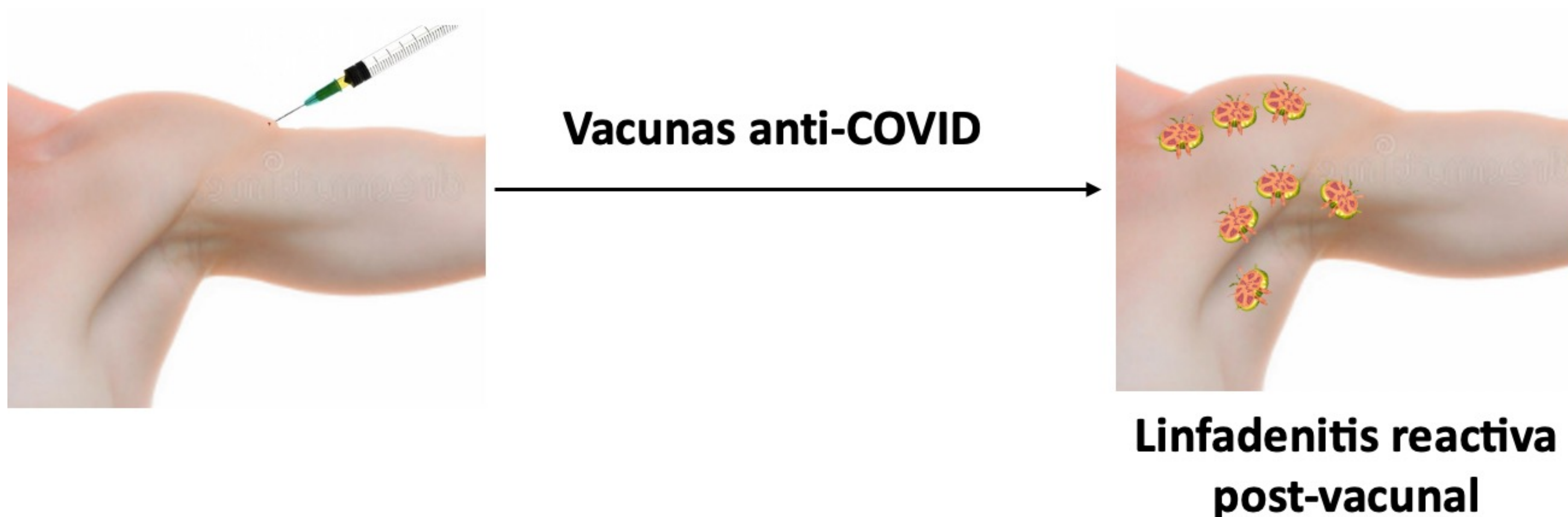
Revisión del tema

La pandemia **COVID-19** condujo a la aprobación de un **programa de vacunación emergente** en la población general con el fin de contener la propagación del virus.

Uno de los efectos adversos locales más reportados tras su puesta en marcha es la presencia de **adenopatías axilares ipsilaterales al brazo vacunado**.

Revisión del tema

Basándonos en investigaciones recientes llevadas a cabo en nuestra institución, este póster tiene como propósito abordar seis interrogantes relacionados con este hallazgo:



Revisión del tema

1. ¿Cuáles son los parámetros ganglionares que deben ser evaluados en las adenopatías post-vacunales?
2. ¿Es diferente la respuesta ganglionar entre pacientes que pasaron la COVID-19 y los que no?
3. ¿Las características ganglionares inducidas por la vacunación dependen del tipo de protocolo empleado?
4. ¿Cuál es la reactividad ganglionar asociada a la vacunación COVID-19 según la edad?
5. ¿Cuánto tiempo tardan en resolver los cambios ganglionares reactivos?
6. ¿Existe relación entre la reacción ganglionar generada por la vacuna y el grado de inmunidad aportada por la misma?

Revisión del tema

Estudios realizados en nuestro centro

European Radiology (2022) 32:3199–3206
<https://doi.org/10.1007/s00330-021-08309-7>

BREAST



Unilateral axillary adenopathy induced by COVID-19 vaccine: US follow-up evaluation

Alba Cristina Igual-Rouilleault¹ · Ignacio Soriano¹ · Paola Leonor Quan¹ · Alejandro Fernández-Montero¹ · Arlette Elizalde¹ · Luis Pina¹

Received: 1 July 2021 / Revised: 4 August 2021 / Accepted: 29 August 2021 / Published online: 16 October 2021
© The Author(s) 2021, corrected publication 2022

European Radiology (2022) 32:6598–6607
<https://doi.org/10.1007/s00330-022-08846-9>

BREAST



Axillary lymph node imaging in mRNA, vector-based, and mix-and-match COVID-19 vaccine recipients: ultrasound features

Alba Cristina Igual-Rouilleault¹ · Ignacio Soriano¹ · Arlette Elizalde² · Paola Leonor Quan³ · Alejandro Fernandez-Montero⁴ · Carolina Sobrido⁵ · Luis Pina²

Received: 24 February 2022 / Revised: 21 April 2022 / Accepted: 25 April 2022 / Published online: 13 May 2022
© The Author(s) 2022

European Radiology (2023) 33:7178–7185
<https://doi.org/10.1007/s00330-023-09662-5>

BREAST

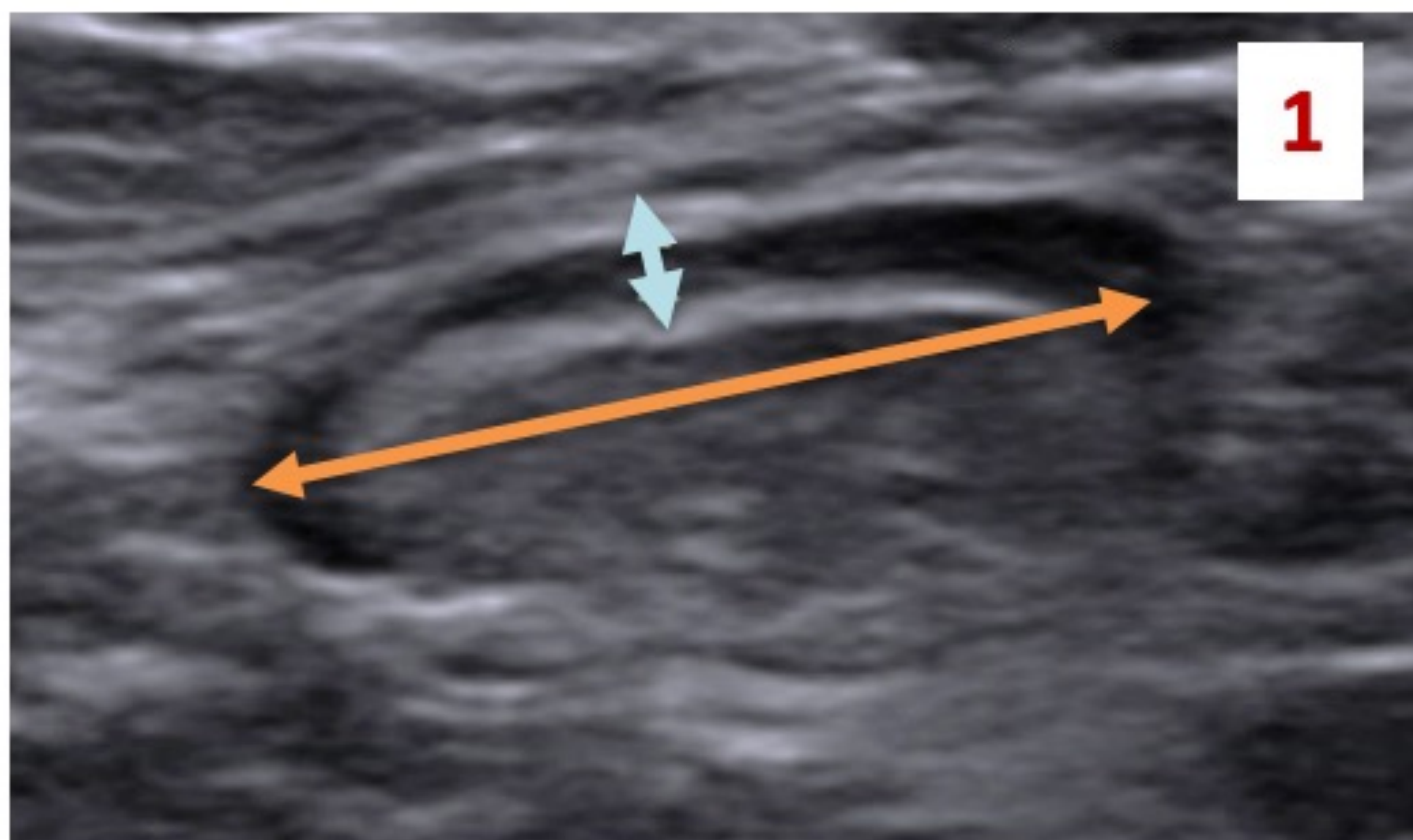
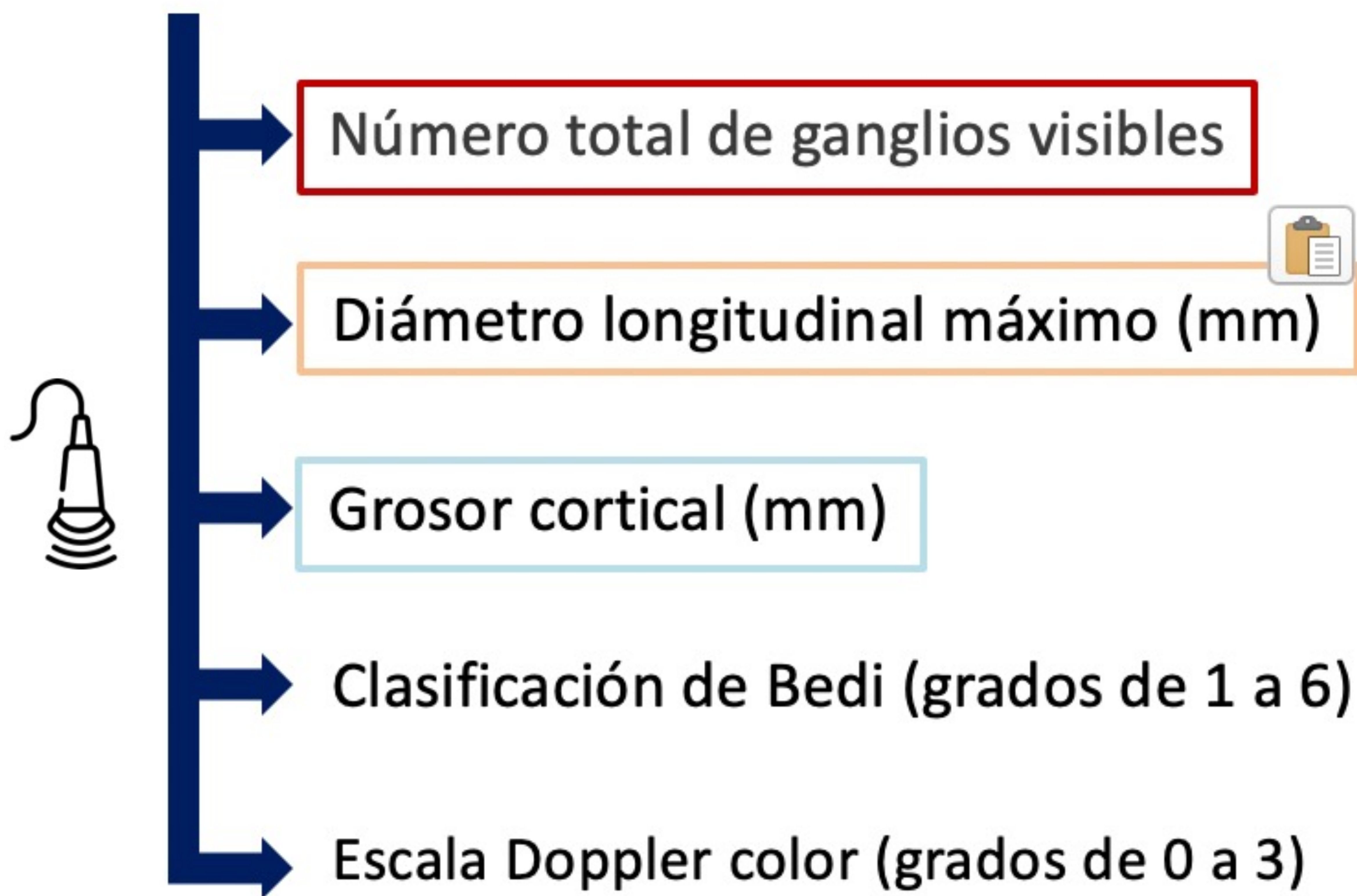


Prediction of effective humoral response to SARS-CoV-2 vaccines in healthy subjects by cortical thickness of post-vaccination reactive lymphadenopathy

Alba Cristina Igual-Rouilleault¹ · Ignacio Soriano¹ · Paola Leonor Quan² · Gabriel Reina³ · José Luis del Pozo^{4,5} · Álvaro González⁶ · Leire Fernández-Ciriza⁷ · Alejandro Fernández-Montero⁸ · Luis Pina⁹ · Arlette Elizalde⁹

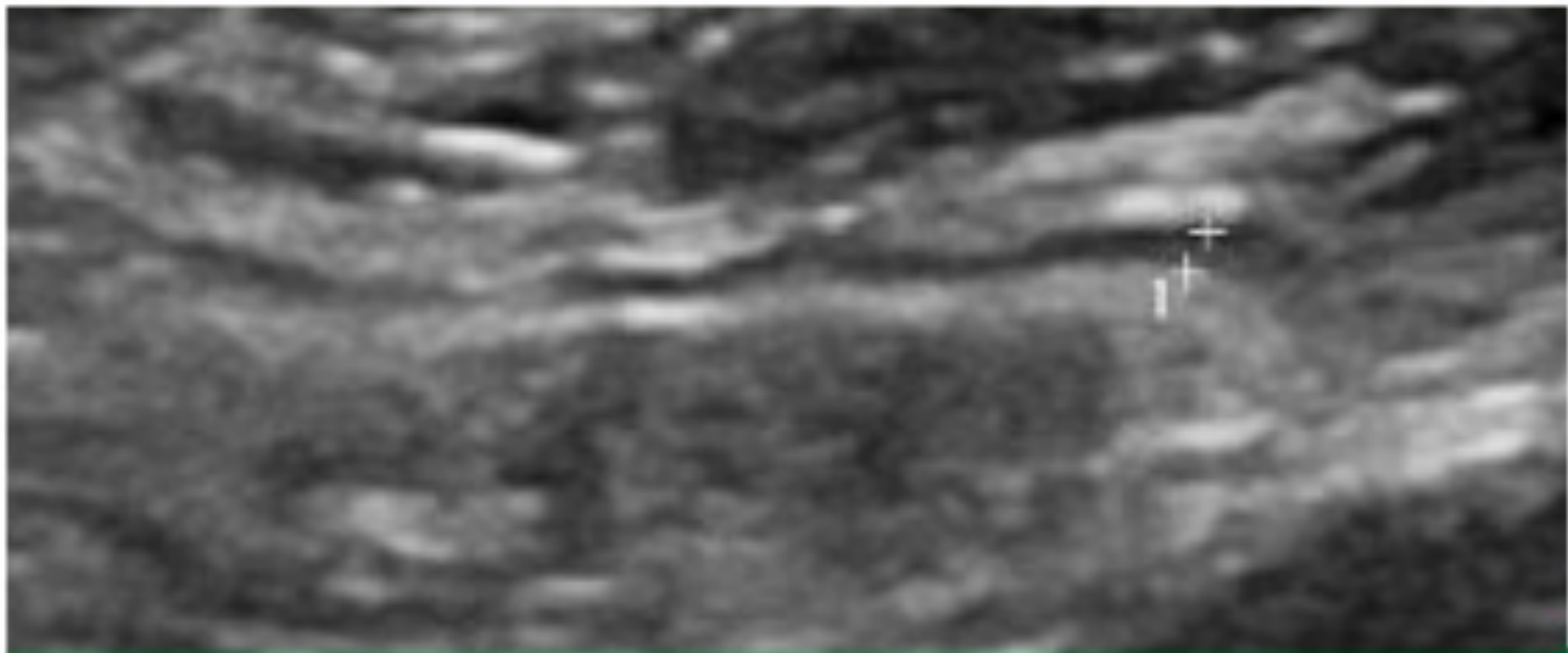
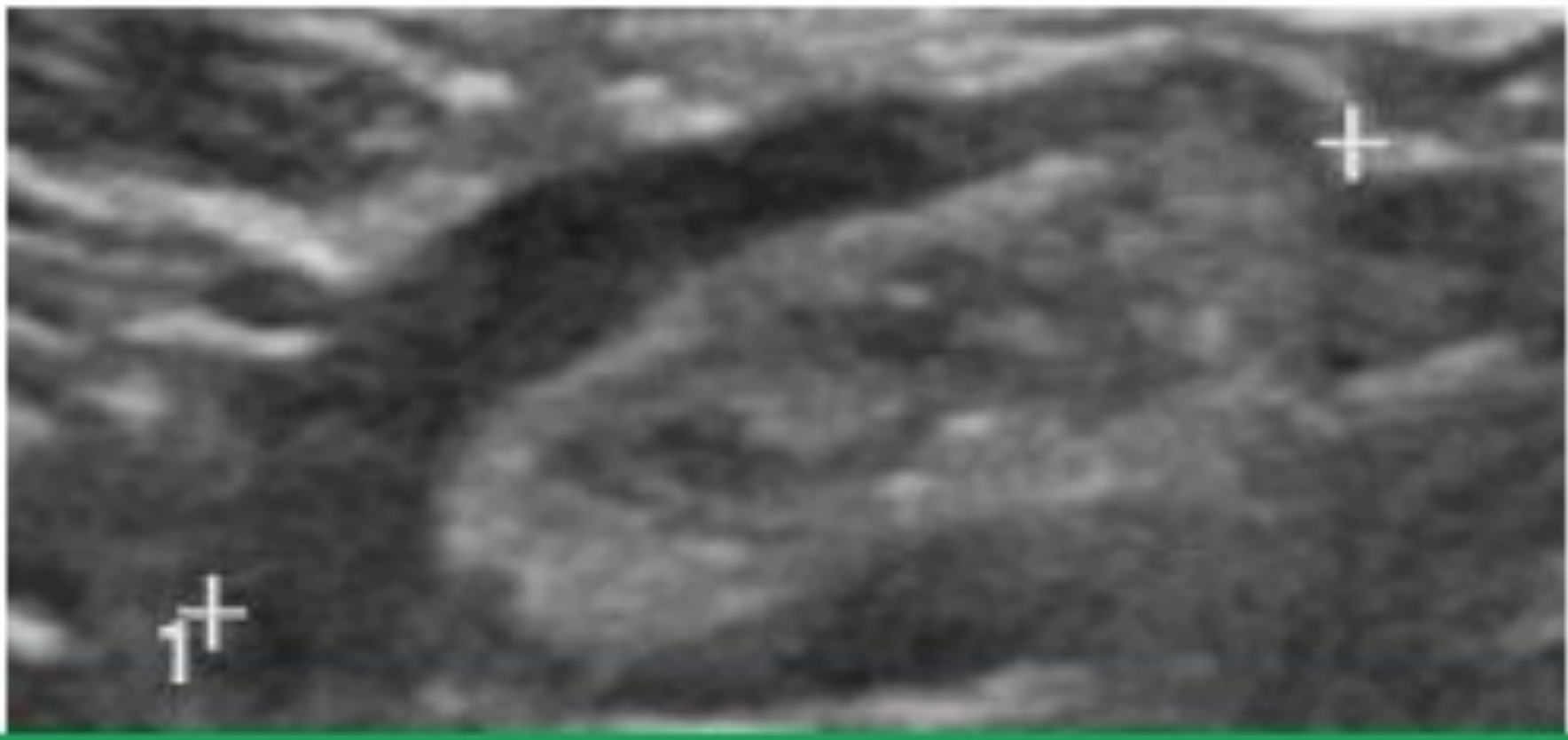
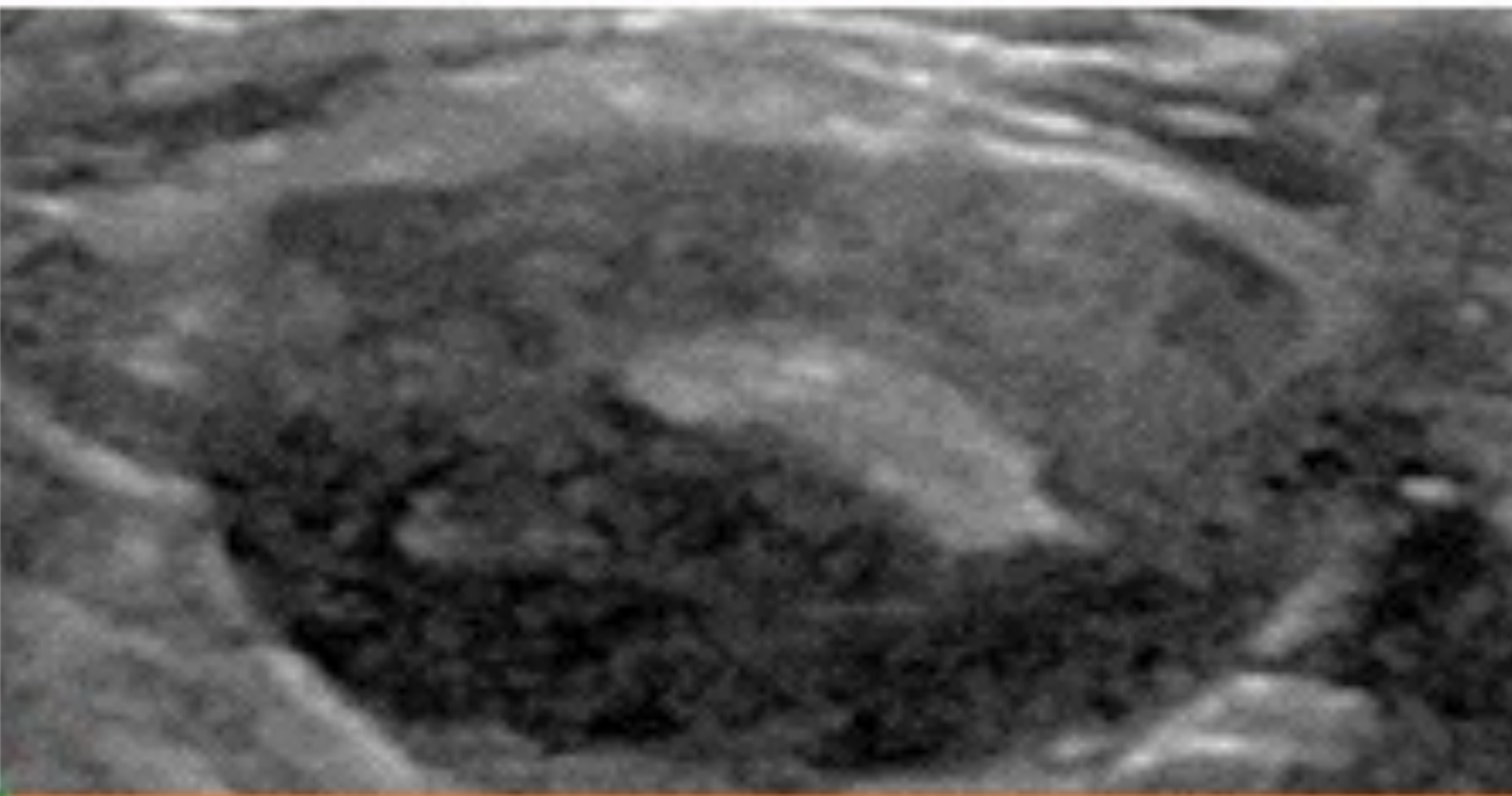
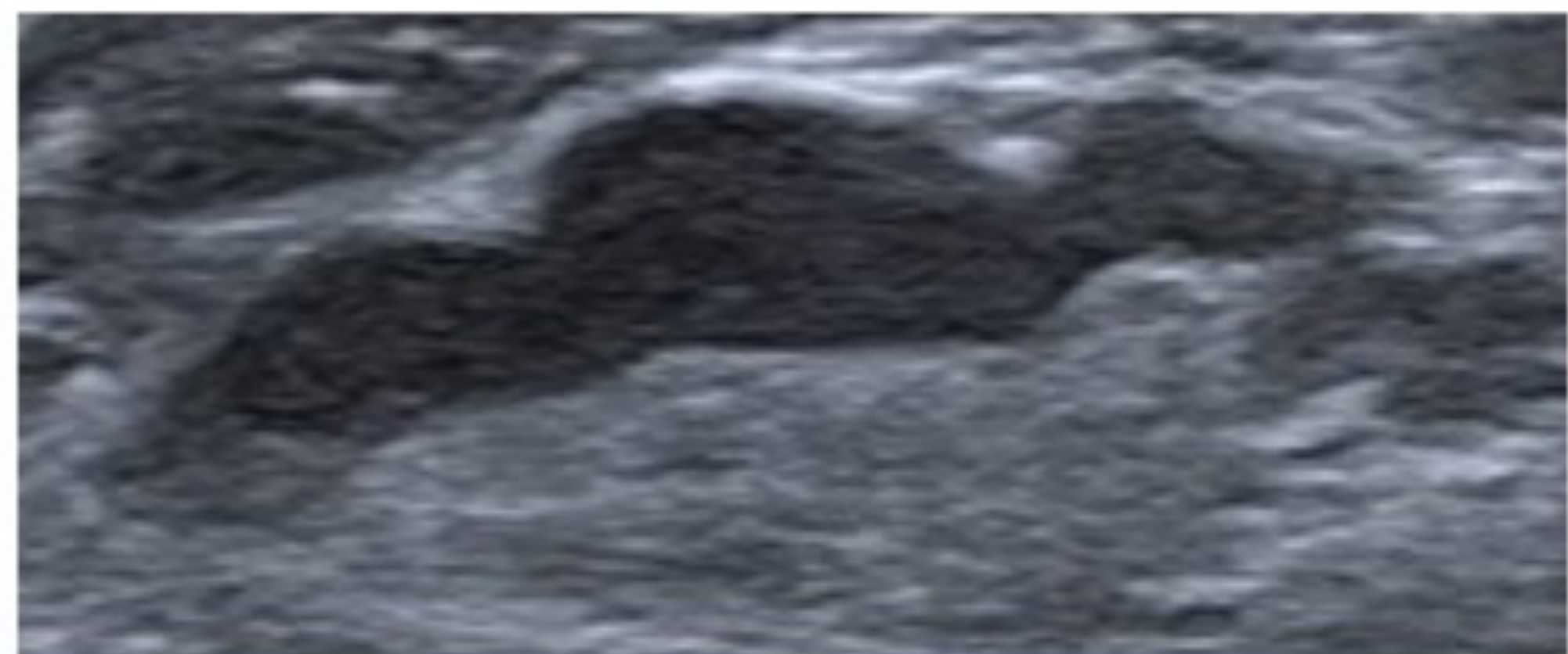
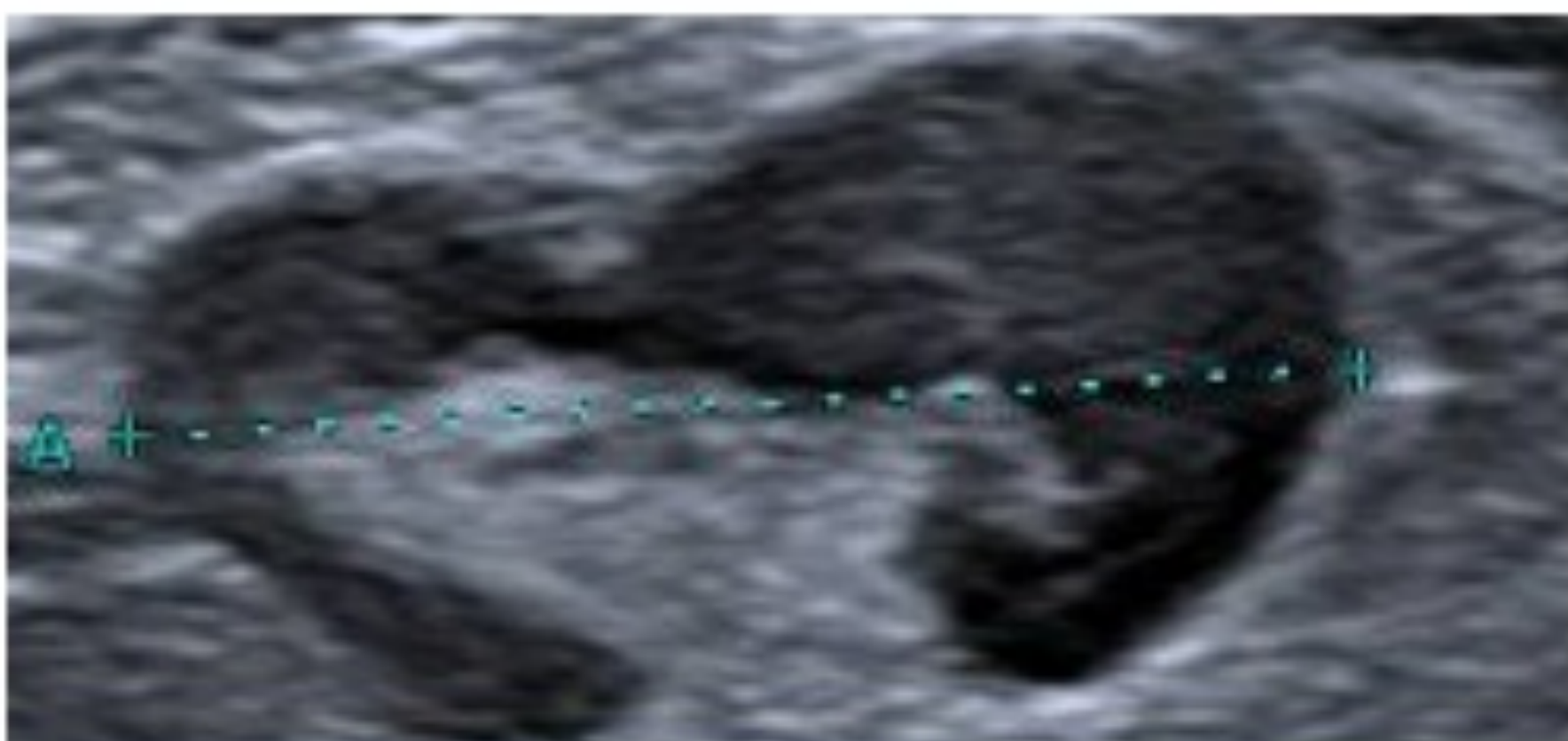
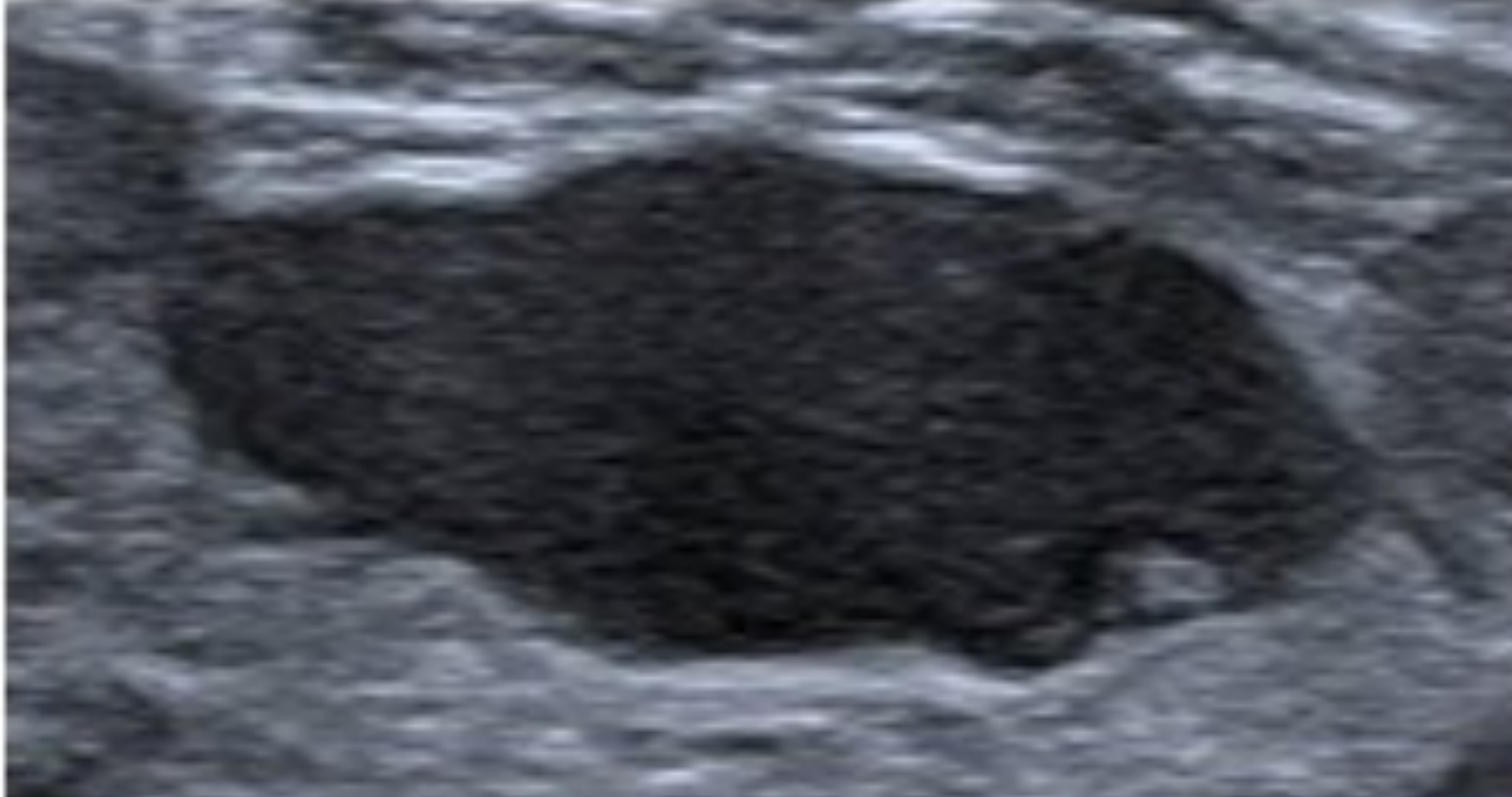
Received: 26 January 2023 / Revised: 28 February 2023 / Accepted: 3 March 2023 / Published online: 5 May 2023
© The Author(s) 2023

1. ¿Cuáles son los parámetros ganglionares que deben ser evaluados en las adenopatías post-vacunales?



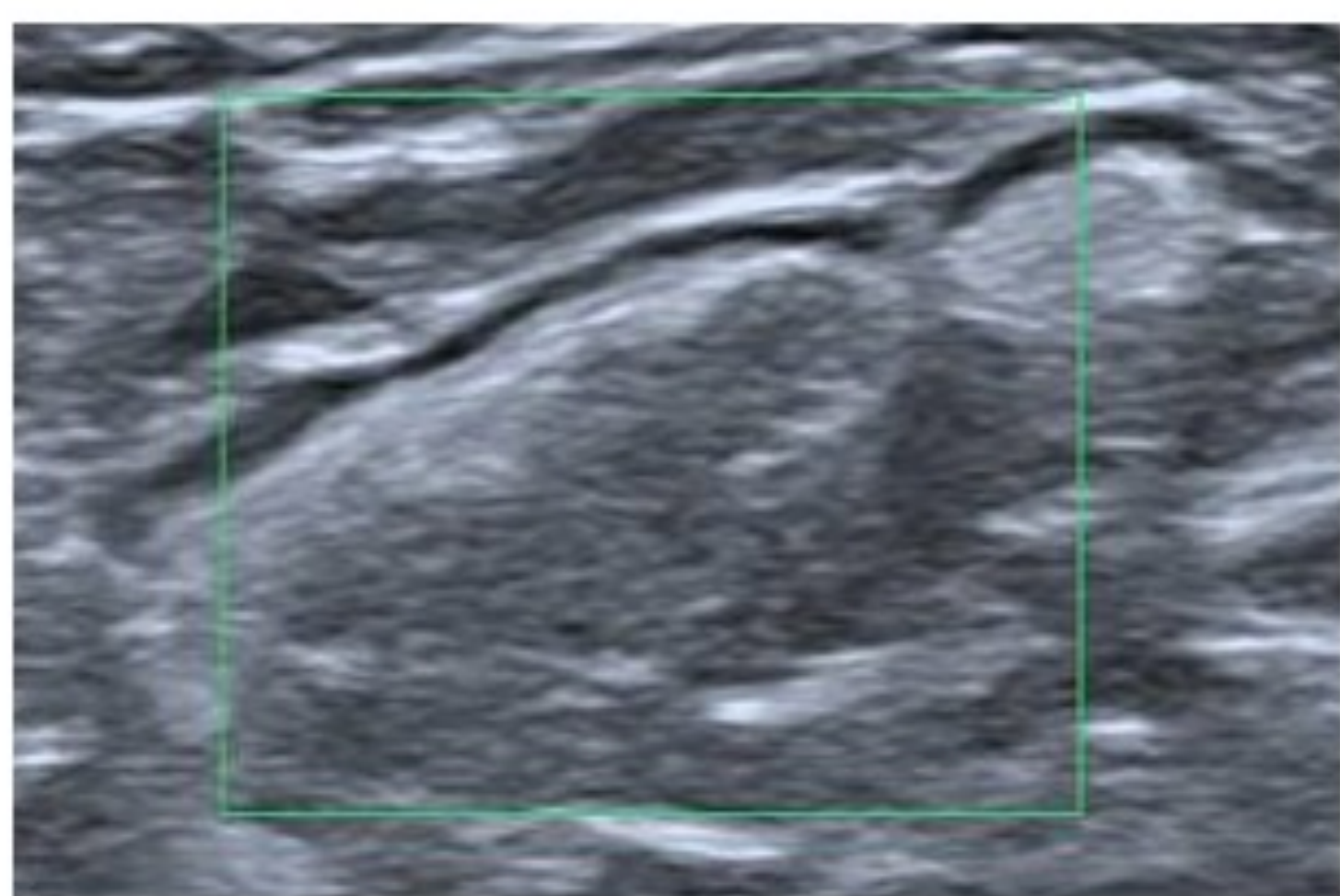
1. ¿Cuáles son los parámetros ganglionares que deben ser evaluados en las adenopatías post-vacunales?

Clasificación de Bedi (grados de 1 a 6)

| | | |
|---|--|---|
|  |  |  |
| Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 |
| Cortical uniforme ≤ 1 mm | Cortical uniforme 1-3 mm | Cortical uniforme > 3 mm |
|  |  |  |
| Grado 4 | Grado 5 | Grado 6 |
| Cortical lobulada de forma generalizada | Lobulación cortical focal hipoecoica | Ausencia de hilio |

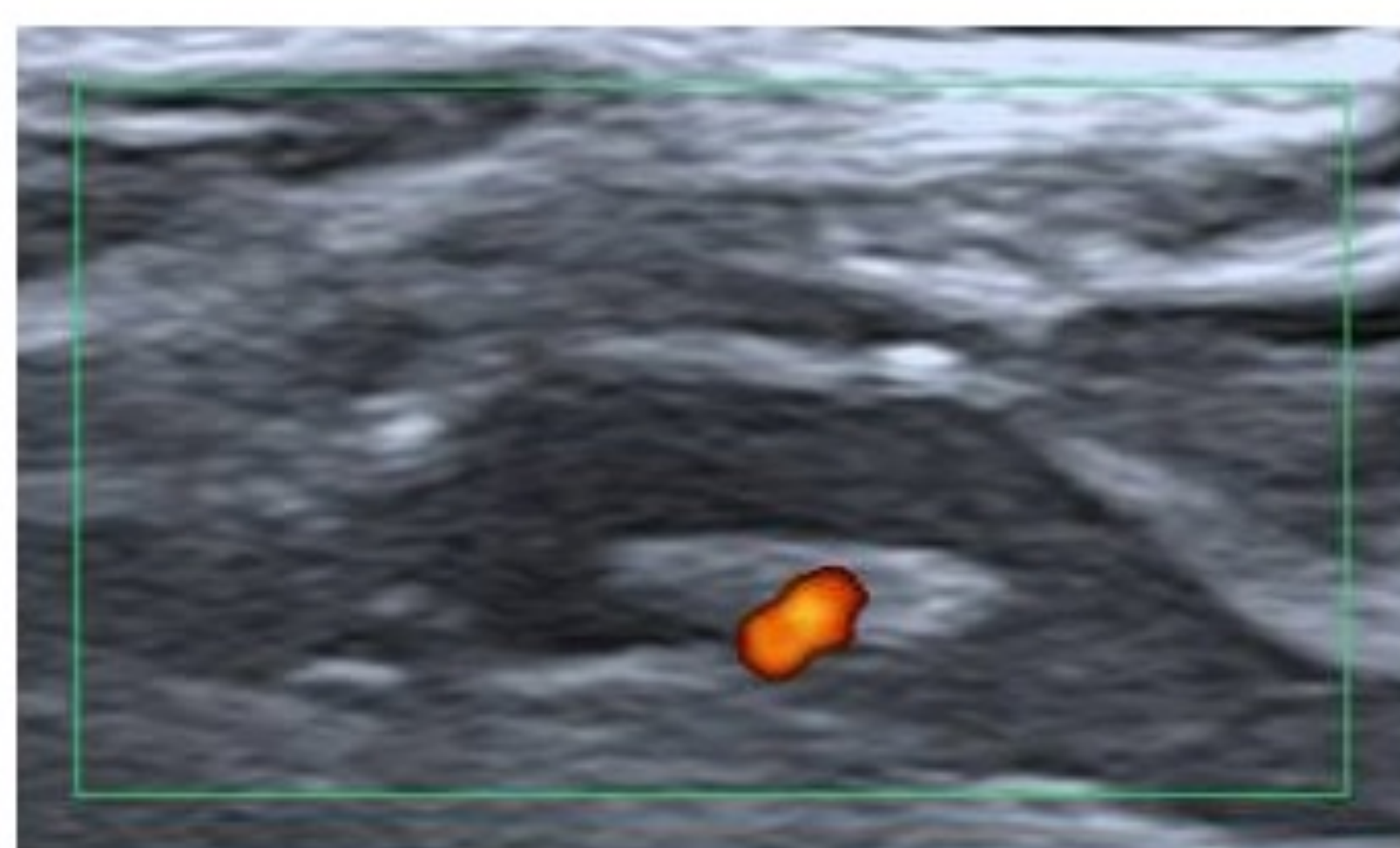
1. ¿Cuáles son los parámetros ganglionares que deben ser evaluados en las adenopatías post-vacunales?

Escala Doppler color (grados de 0 a 3)



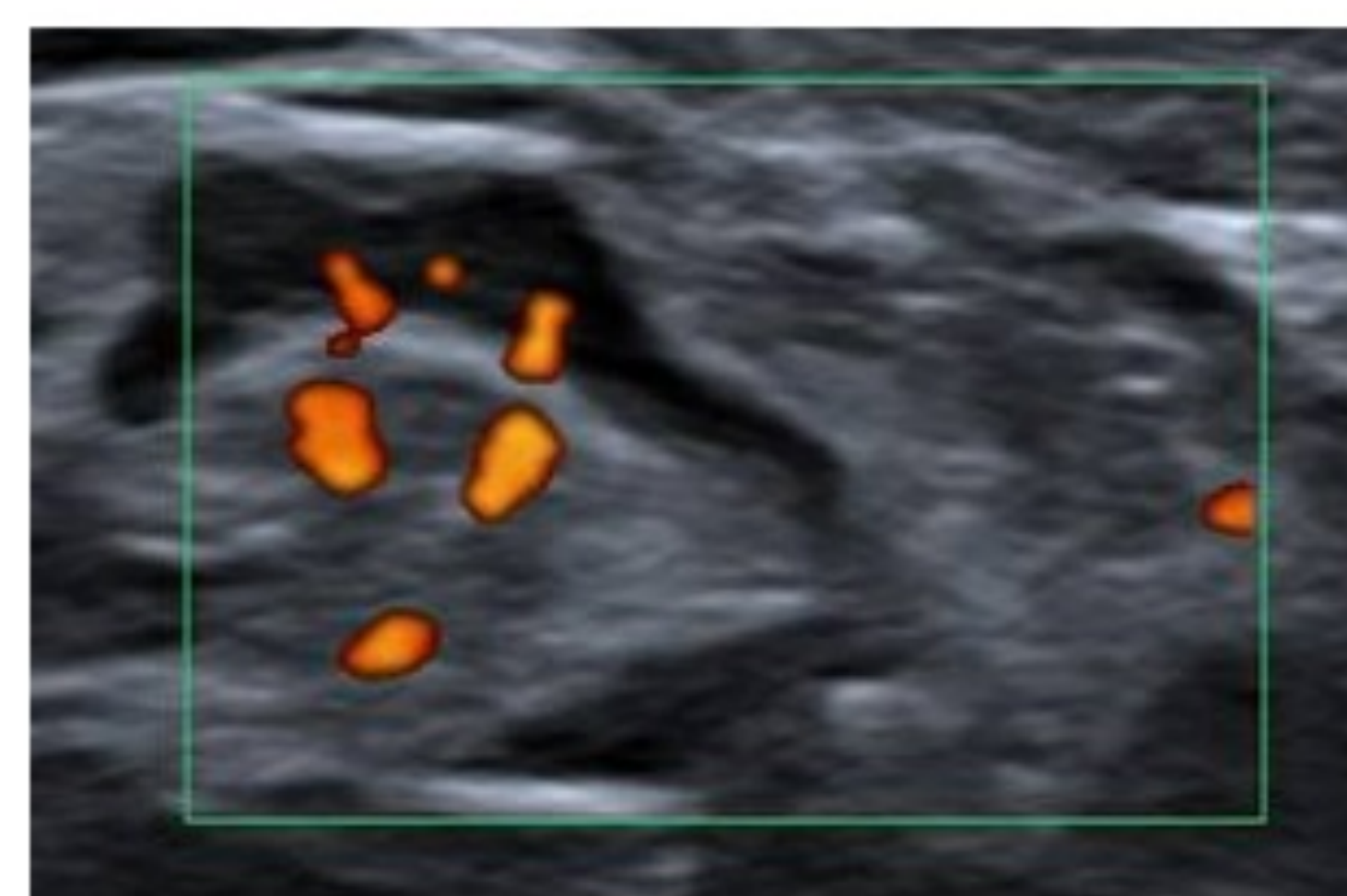
Grado 0

Sin señal Doppler



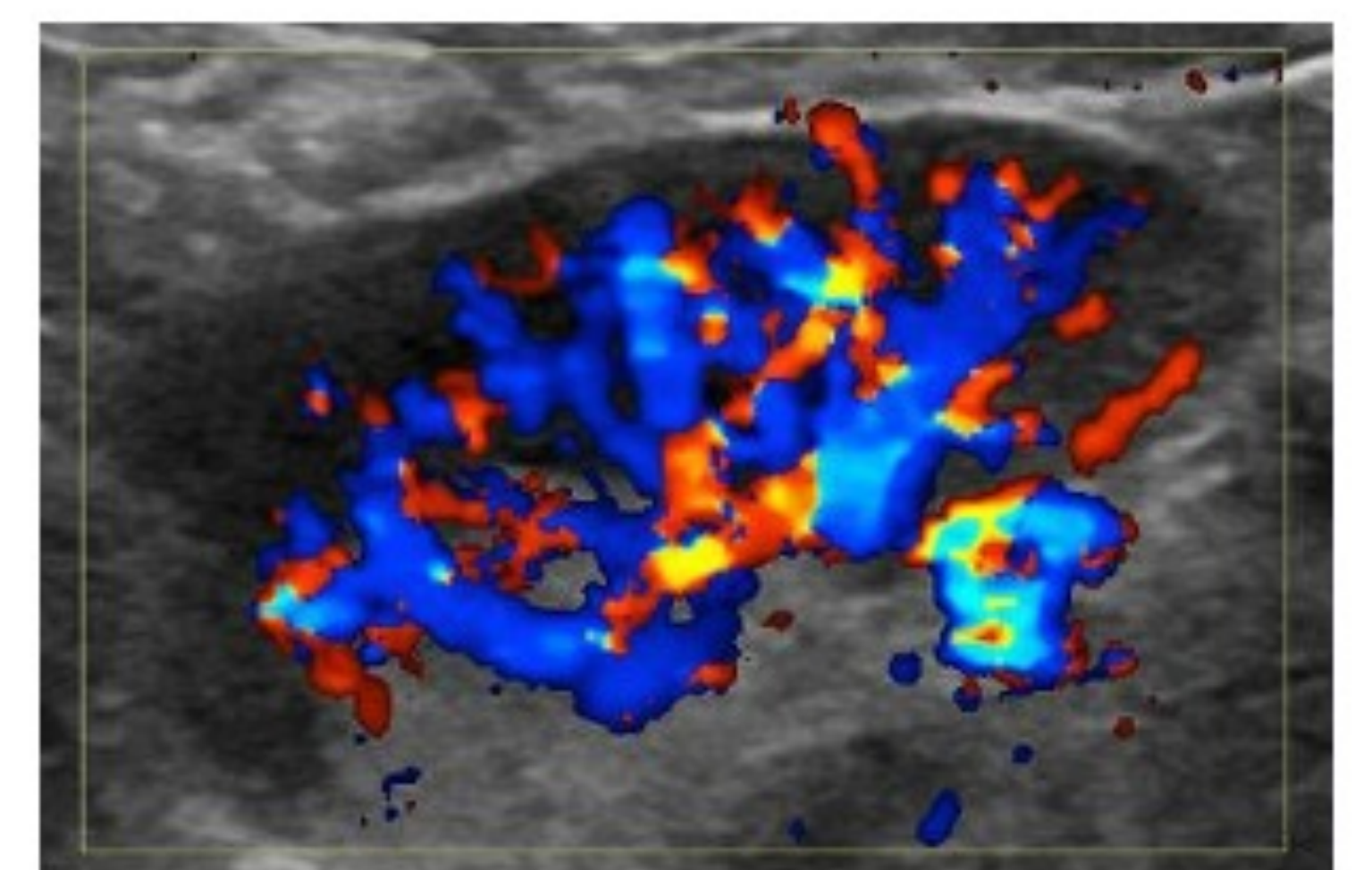
Grado 1

Señal Doppler únicamente en hilio



Grado 2

Señal Doppler leve-moderada en hilio y corteza



Grado 3

Señal Doppler elevada en hilio y corteza

- En condiciones normales, un ganglio linfático solo muestra vascularización en el hilio.
- Cuando es patológico, a menudo se detecta un aumento de la vascularización mediante ecografía Doppler color.

1. ¿Cuáles son los parámetros ganglionares que deben ser evaluados en las adenopatías post-vacunales?

Secuencia temporal para la evaluación ecográfica de los ganglios linfáticos axilares

- 1. Estudio basal:** una semana antes de la vacunación
- 2. Primer seguimiento:** una semana después de la primera dosis de vacuna
- 3. Segundo seguimiento:** una semana después de la segunda dosis de vacuna
- 4. Seguimiento mensual de aquellos pacientes con adenopatías de grosor cortical > 3 mm tras la segunda dosis:** control hasta que el grosor cortical iguale o disminuya por debajo de 3 mm

1. ¿Cuáles son los parámetros ganglionares que deben ser evaluados en las adenopatías post-vacunales?

¿Qué descubrimos tras evaluar estos datos?

Los valores promedio de los cinco parámetros evaluados (número total de ganglios linfáticos, diámetro máximo y grosor cortical, clasificación de Bedi y escala de Doppler) mostraron un aumento significativo al comparar los valores iniciales con los del primer y segundo seguimiento.

Algunos ejemplos de nuestros hallazgos:

➡ El grosor cortical aumentó de 1.6 mm en el estudio basal a 4.6 mm en el segundo seguimiento

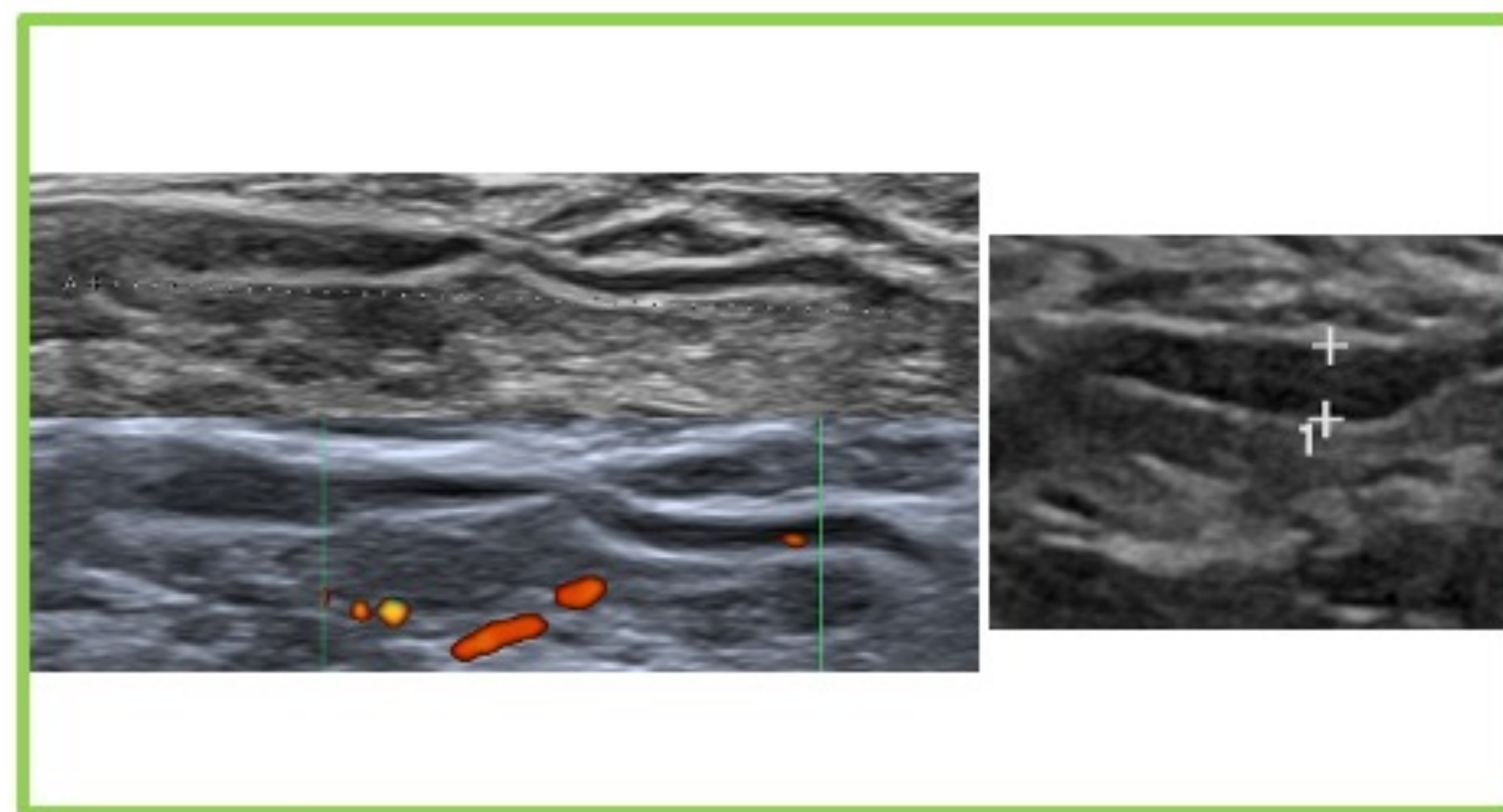
➡ La clasificación morfológica de Bedi mostró una representación de los grados significativos (G3-G6) en el estudio inicial de 1% frente al 85% en el último control

1. ¿Cuáles son los parámetros ganglionares que deben ser evaluados en las adenopatías post-vacunales?

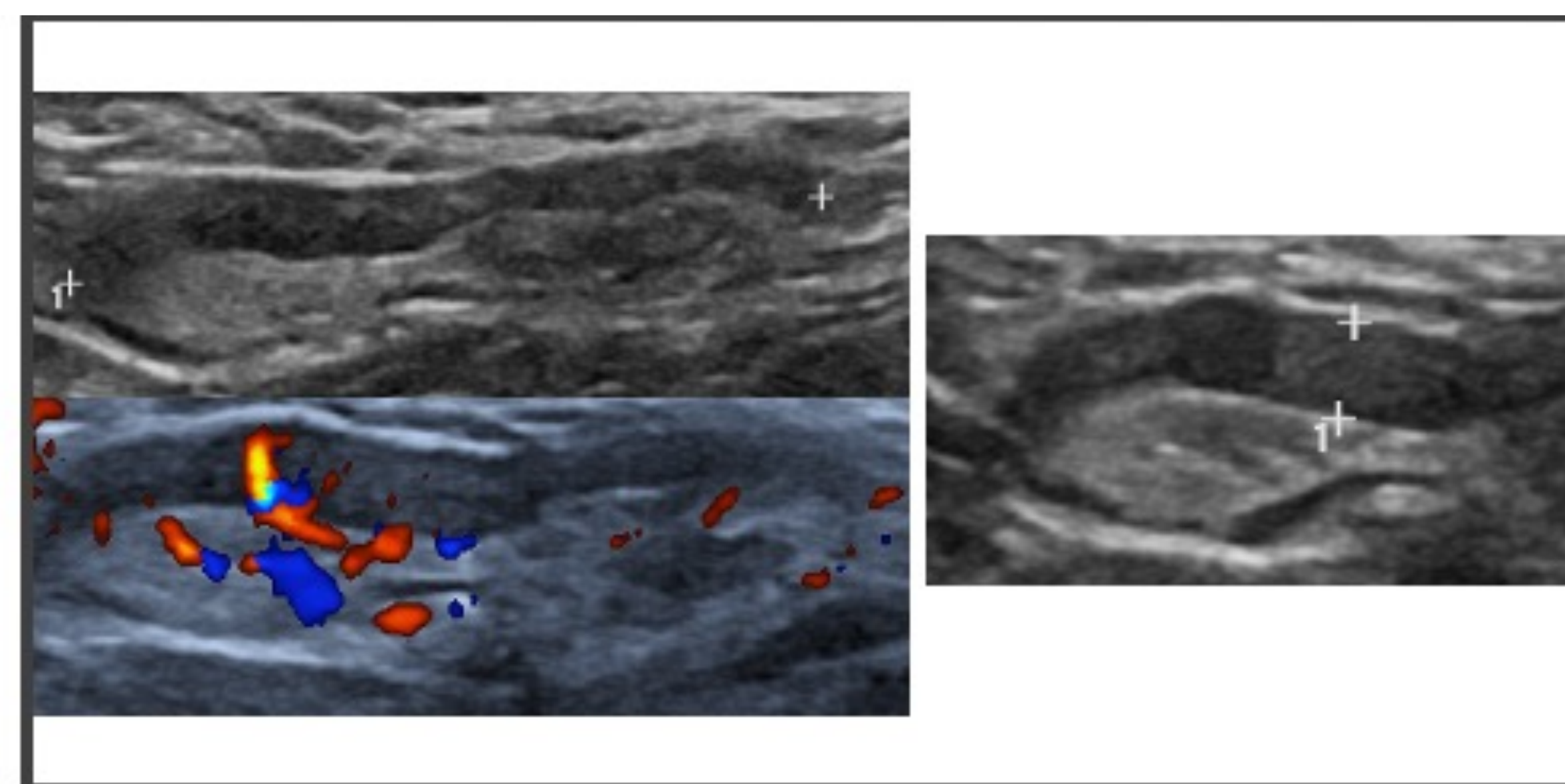
¿Qué descubrimos tras evaluar estos datos?

La administración de dos dosis consecutivas de vacunación ARNm indujo un aumento significativo y acumulativo de todos los parámetros ganglionares:

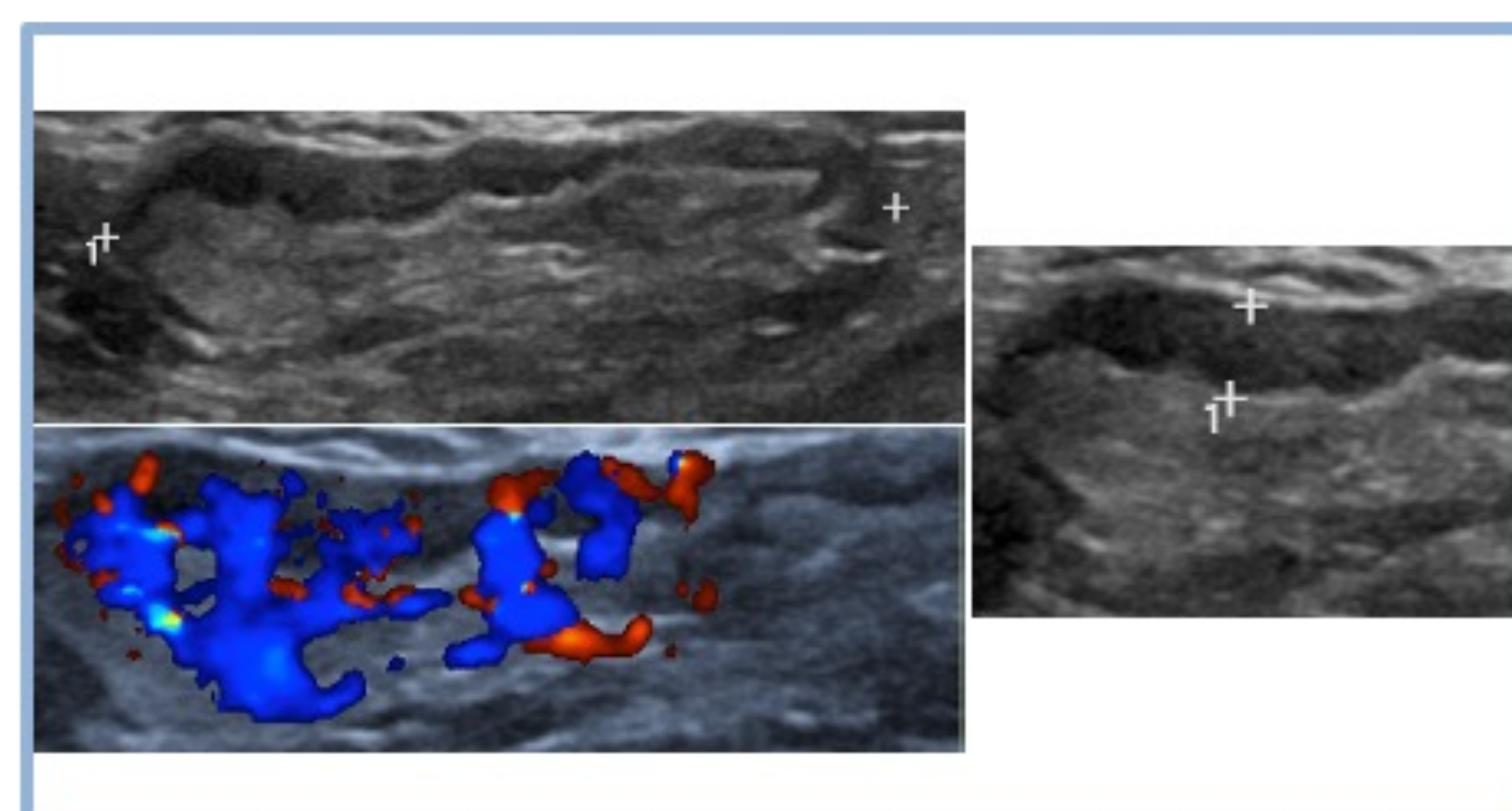
Estudio basal
(previa vacunación)



Seguimiento 1
(una semana tras la 1ª dosis)

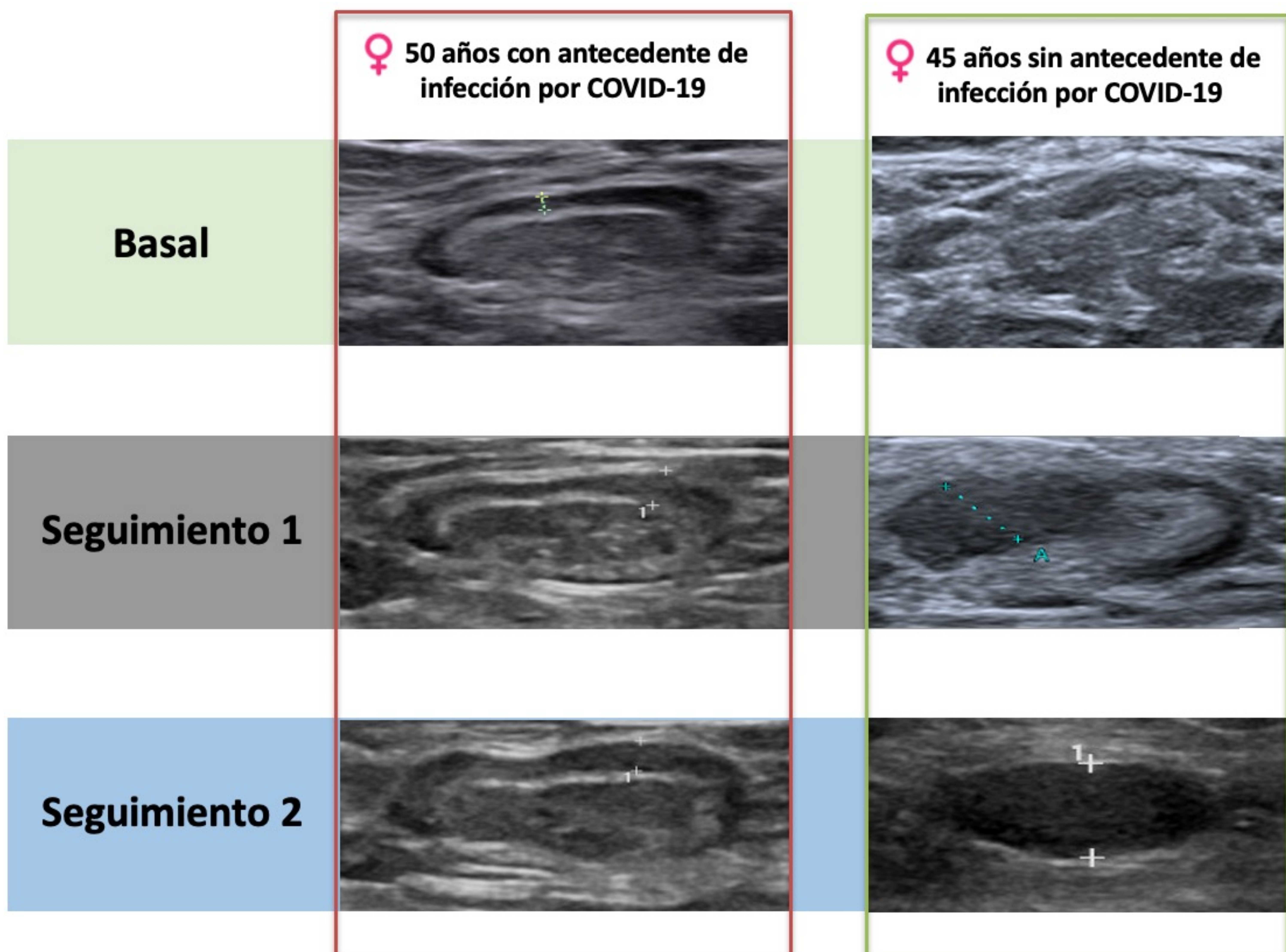


Seguimiento 2
(una semana tras la 2ª dosis)



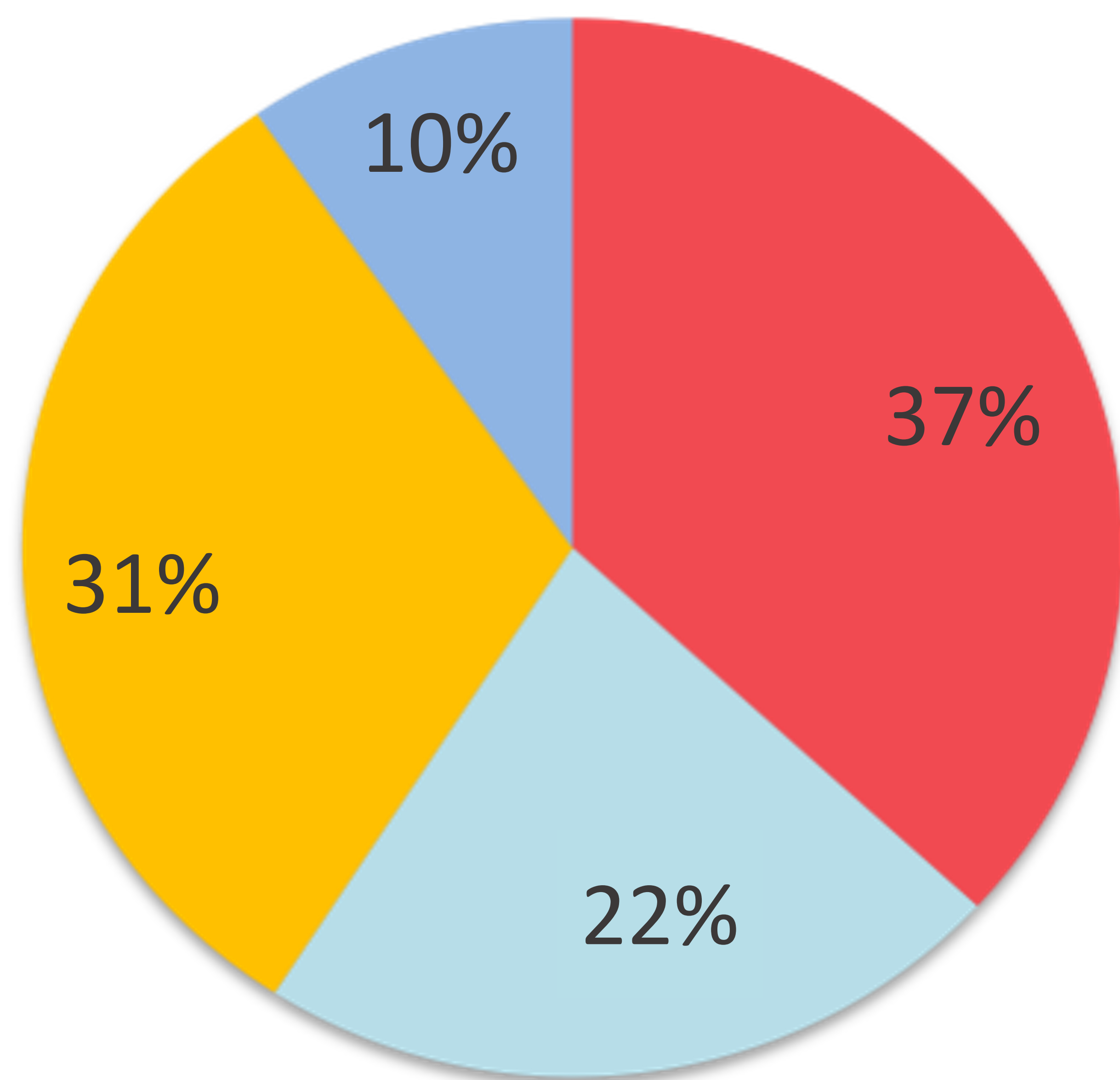
2. ¿Es diferente la respuesta ganglionar entre pacientes que pasaron la COVID-19 y los que no?

La respuesta de los ganglios linfáticos fue mayor en voluntarios *naïve* que en voluntarios convalecientes:



3. ¿Las características ganglionares inducidas por la vacunación dependen del tipo de protocolo empleado?

Para responder a esta pregunta, reclutamos 246 pacientes que dividimos en 4 subgrupos según el protocolo de vacunación administrado:



- . Pfizer (ARNm): 37%
- . Moderna (ARNm) : 22%
- . AstraZeneca (vector viral): 31%
- . AstraZeneca-Pfizer (mix-and-match): 10%

Con el fin de analizar los cinco parámetros ganglionares descritos previamente, realizamos una ecografía axilar ipsilateral al brazo vacunado a todos los voluntarios en la semana posterior a la segunda dosis, independientemente del tipo de vacuna recibida.

3. ¿Las características ganglionares inducidas por la vacunación dependen del tipo de protocolo empleado?

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los siguientes protocolos de vacunación:

- ❖ **Pfizer** demostró **valores** estadísticamente **más altos en todas las variables** evaluadas **en comparación** con la doble dosis de **AstraZeneca**
- ❖ **Moderna** y la combinación **Astra-Pfizer** mostraron un **espesor cortical significativamente mayor** y una **clasificación de Bedi más alta** que el protocolo de **AstraZeneca**
- ❖ **Moderna** también asoció un **número de ganglios linfáticos visibles** y una **vascularización significativamente mayor** en comparación con la **doble dosis de AstraZeneca**
- ❖ No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los protocolos de Pfizer, Moderna y Astra-Pfizer

3. ¿Las características ganglionares inducidas por la vacunación dependen del tipo de protocolo empleado?

Sí, ¿pero por qué?

Las diferencias encontradas en la respuesta ganglionar entre las diferentes vacunas podrían deberse a sus distintos mecanismos de acción:

- En las vacunas de Pfizer y Moderna, el componente de ARNm está encapsulado en nanopartículas lipídicas, mientras que en la vacuna de AstraZeneca, el componente genético (ADN) se entrega a través de una plataforma de vector, específicamente un adenovirus de chimpancé

Esta característica de las vacunas de ARNm permite una identificación y expresión más fácil del componente genético que codifica la proteína S, lo que conduce a una respuesta inmunitaria más potente.

4. ¿Cuál es la reactividad ganglionar asociada a la vacunación COVID-19 según la edad?

Para responder a esta pregunta, dividimos una muestra de 246 pacientes en 2 subgrupos de edad:

- **Sujetos jóvenes: <45 años (42%)**
- **Sujetos de mediana edad: ≥45 años (58%)**

Los análisis comparativos de la respuesta ganglionar entre los pacientes jóvenes y los de mediana edad mostraron:

- ➔ Un **grosor cortical** más significativo en pacientes jóvenes
- ➔ Una clasificación de **grado de Bedi** más alta en voluntarios jóvenes
- ➔ Una **señal de Doppler color** más intensa en sujetos jóvenes

El número de ganglios linfáticos y el diámetro máximo no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



vs



4. ¿Cuál es la reactividad ganglionar asociada a la vacunación COVID-19 según la edad?

Sí

Los pacientes jóvenes presentaron valores más elevados de grosor cortical así como un mayor grado en la clasificación de Bedi y en la escala de estudio Doppler color

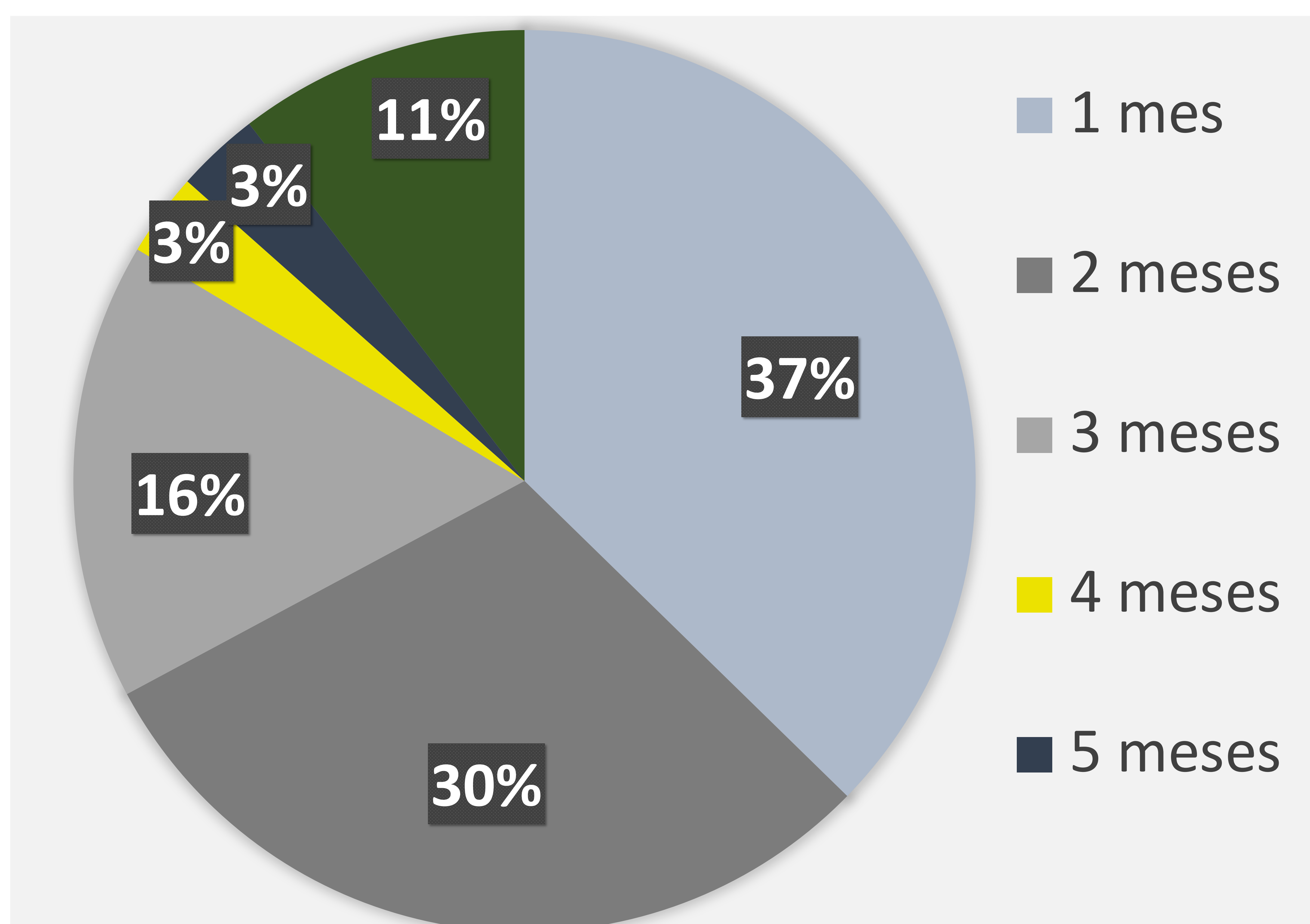
¿Por qué?

- . La menor respuesta ganglionar en pacientes del grupo de mayor edad podría atribuirse al proceso de inmunosenescencia
- . Este “estado” de pérdida de función inmune relacionado con la edad se caracteriza por una disminución de la capacidad del sistema inmune para producir respuestas humorales y celulares efectivas, en detrimento de la acción contra los patógenos, así como de la respuesta inmune a las vacunas
- . Nuestros resultados sugieren que este conocido deterioro fisiológico del sistema inmune podría manifestarse antes de lo descrito anteriormente en la literatura

5. ¿Cuánto tiempo tardan en resolver los cambios ganglionares reactivos?

Para responder a esta pregunta, se ofreció un seguimiento mensual a los pacientes vacunados con ARNm que presentaron adenopatías con un espesor cortical > 3 mm tras la segunda dosis (125/146).

A todos ellos se les controló mensualmente hasta que las adenopatías alcanzaron su normalización (≤ 3 mm). Se obtuvieron los siguientes datos:



Casi el 85% (56/67; 83,6%) de los voluntarios normalizaron su grosor cortical ganglionar en los primeros 3 meses

6. ¿Existe relación entre la reacción ganglionar generada por la vacuna y el grado de inmunidad aportada por la misma?

Realizamos un tercer estudio para evaluar la relación entre los cambios morfológicos ganglionares visibles ecográficamente tras la vacunación y los niveles de anticuerpos (IgM + IgG U/mL) generados a corto (21 días), medio (90 días) y largo plazo (180 días):

- ❖ Se reclutaron a 156 voluntarios tras recibir **dos dosis de vacunación** COVID-19 (independientemente del protocolo administrado)
- ❖ La variable radiológica utilizada para analizar la asociación entre los cambios morfológicos en los ganglios linfáticos regionales y los niveles de anticuerpos fue el **grosor cortical máximo**, ya que es el factor clínico-radiológico más relevante
- ❖ También se estudió la asociación entre la hiperplasia ganglionar (grosor cortical ≥ 3 mm) y la respuesta inmunitaria humoral efectiva (IgG+IgM ≥ 1000 U/mL), así como el rendimiento del grosor cortical como predictor de la efectividad de la vacuna en pacientes con y sin antecedentes previos de infección por COVID-19

6. ¿Existe relación entre la reacción ganglionar generada por la vacuna y el grado de inmunidad aportada por la misma?

Odds ratio

Estudio de asociación entre la hiperplasia ganglionar y la respuesta humoral efectiva:

Exposición: adenopatías reactivas con grosor cortical > 3 mm

Evento: cuantificación total de anticuerpos (IgG + IgM) > 1000 U/mL

Estadísticamente significativa en voluntarios naïve:

-90 días: 3,254 IC del 95%: 1,52 a 6,97

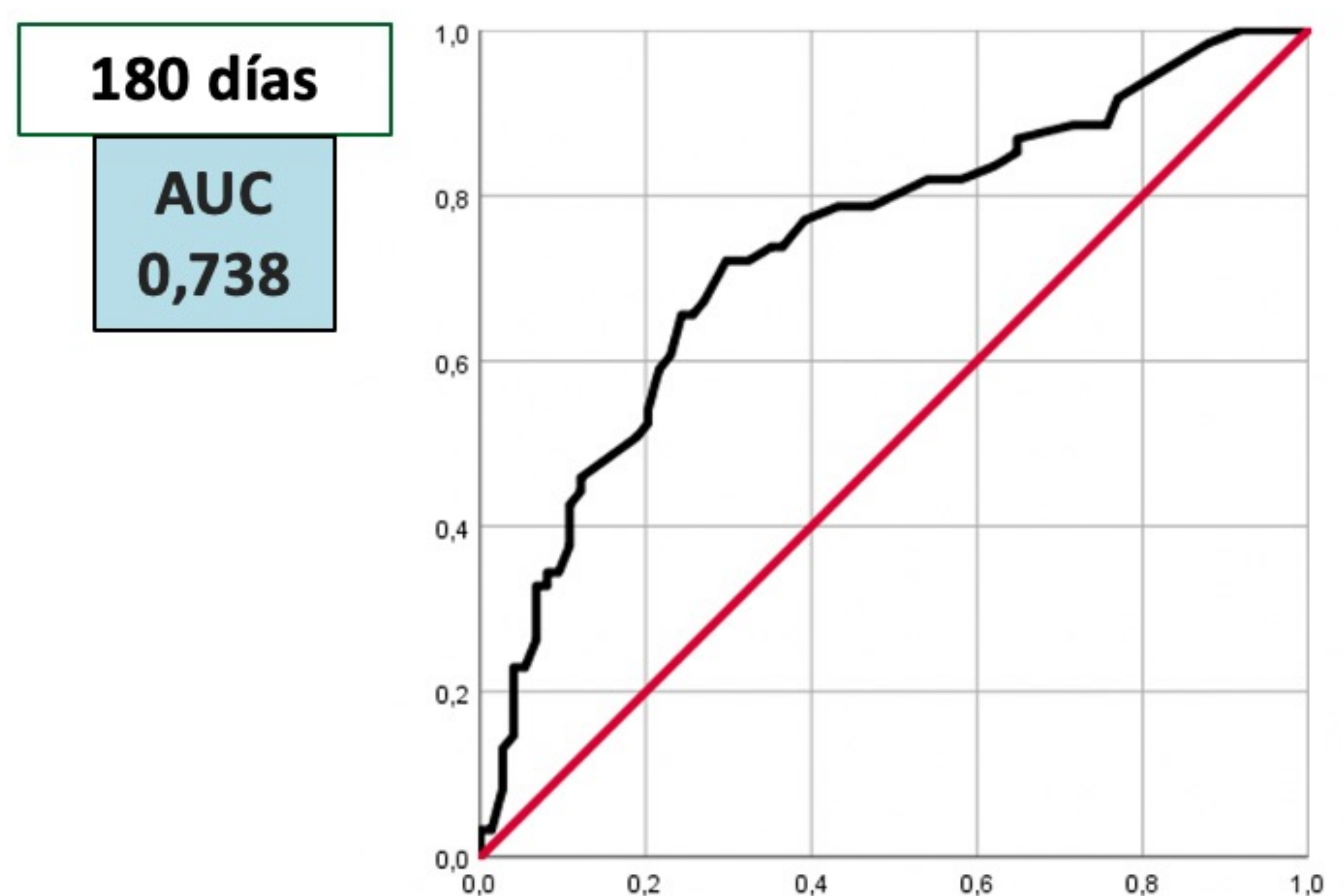
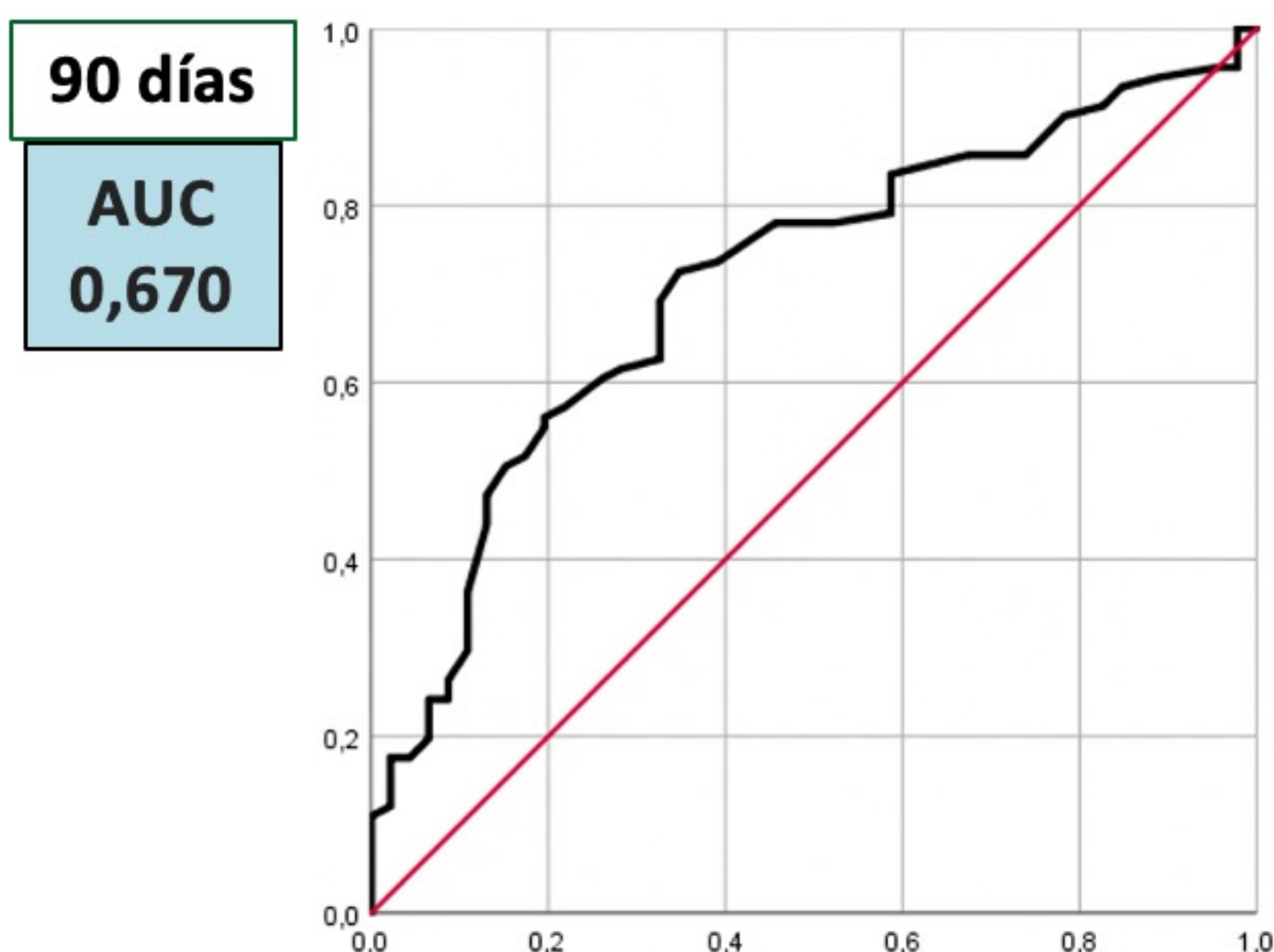
-180 días: 3,28 IC del 95%: 1,47 a 7,29

6. ¿Existe relación entre la reacción ganglionar generada por la vacuna y el grado de inmunidad aportada por la misma?

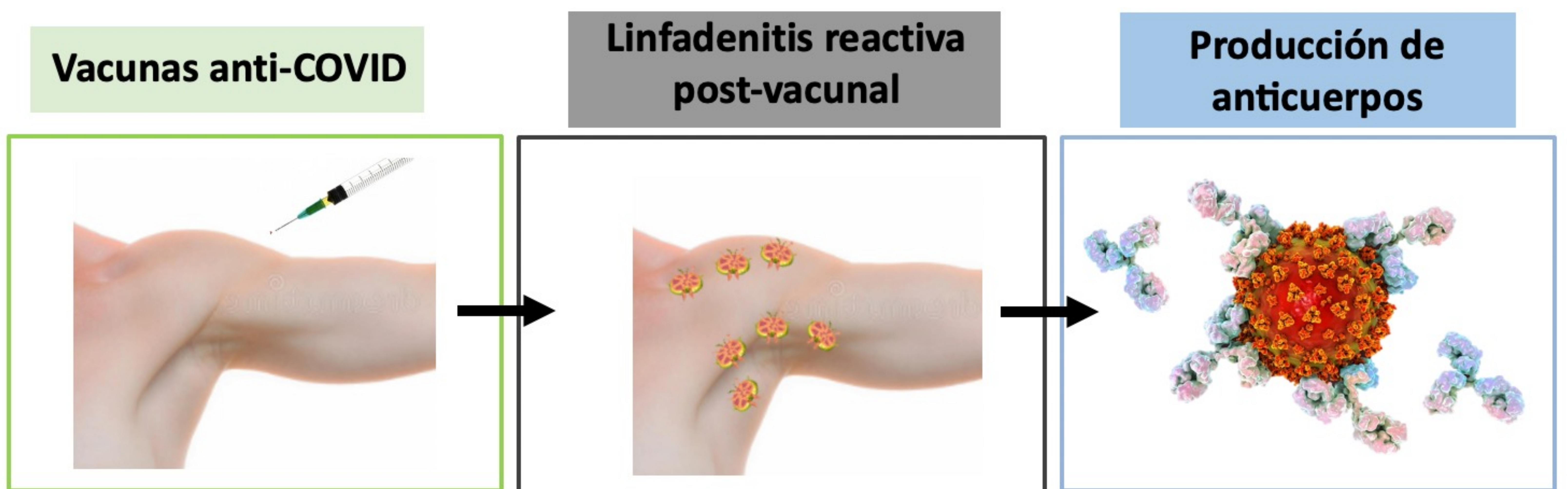
Área bajo la curva

Evaluación del rendimiento del grosor cortical en la detección de la efectividad de la vacunación:

El mejor resultado de curva ROC fue obtenido en voluntarios *naïve* a los 180 días (0,738), seguido del obtenido en voluntarios *naïve* a los 90 días (0,670).



6. ¿Existe relación entre la reacción ganglionar generada por la vacuna y el grado de inmunidad aportada por la misma?

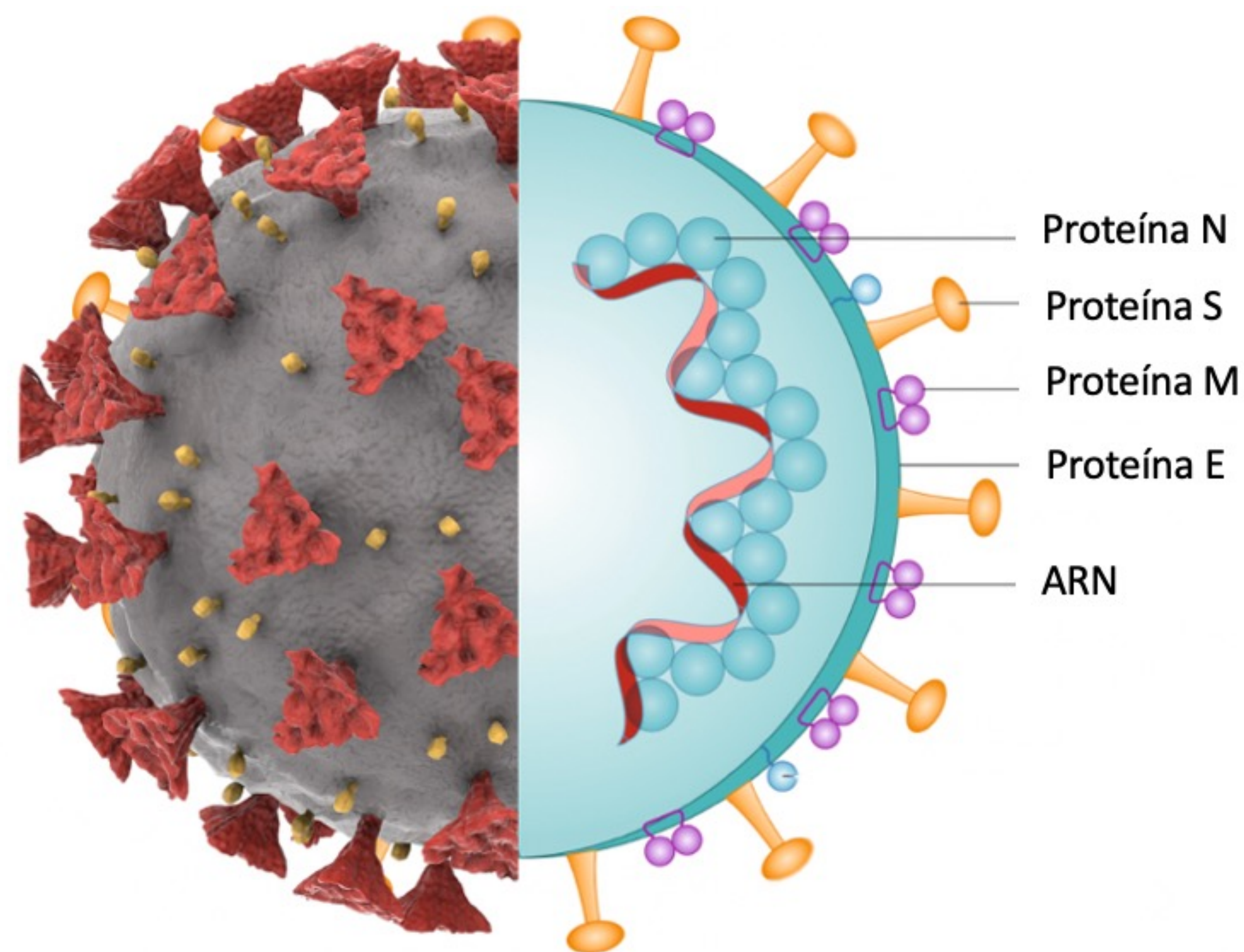


- Existe una **asociación positiva** entre el grosor cortical de los ganglios linfáticos y los títulos de anticuerpos protectores contra el SARS-CoV-2 en pacientes *naïve* (especialmente a largo plazo)

-Un **grosor cortical > 3 mm** presenta una adecuada capacidad de discriminación para predecir una respuesta humoral efectiva post-vacunación en pacientes *naïve*

Conclusiones

1. Las adenopatías axilares unilaterales son un efecto adverso común de la vacunación COVID-19
2. Aunque plantean el diagnóstico diferencial con una afectación metastásica ganglionar en pacientes oncológicos, se trata de una condición benigna y autolimitada secundaria a la activación de la inmunidad innata
3. Los profesionales sanitarios tienen que estar familiarizados con este hallazgo para proporcionar un manejo y un diagnóstico correcto a sus pacientes en la práctica clínica diaria



Bibliografía

1. Edmonds CE, Zuckerman SP, Conant EF. Management of Unilateral Axillary Lymphadenopathy Detected on Breast MRI in the Era of Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Feb 5. doi: 10.2214/AJR.21.25604. Epub ahead of print. PMID: 33543649.
2. Jose M. Net JM, Tarun M. Mirpuri TM, Michael J. Plaza MJ, Cristina A. Escobar CA, Elizabeth E. Whittington EE, Fernando Collado-Mesa F et al, and Monica M. Yepes. Resident and Fellow Education Feature: US Evaluation of Axillary Lymph Nodes . *RadioGraphics* 2014 34:7, 1817-1818.
3. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD et al, Bassett RL Jr, Hunt KK. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):646-52. doi: 10.2214/AJR.07.2460. PMID: 18716089.
4. Özütemiz C, Krystosek LA, Church AL, Chauhan A, Ellermann JM, Domingo-Musibay E et. al. Lymphadenopathy in COVID- 19 Vaccine Recipients: Diagnostic Dilemma in Oncology Patients. *Radiology*. 2021 Jul;300(1):E296-E300. doi:10.1148/radiol.2021210275Feb 24:210275.
5. Mehta N, Sales RM, Babagbemi K, Levy AD, McGrath AL, Drotman M et al, Dodelzon K. Unilateral axillary Adenopathy in the setting of COVID-19 vaccine. *Clin Imaging*. 2021 Jul;75:12-15. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.01.016. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33486146; PMCID: PMC7817408.
6. Liang F, Lindgren G, Lin A, Thompson EA, Ols S, Röhss J et al, John S, Hassett K, Yuzhakov O, Bahl K, Brito LA, Salter H, Ciaramella G, Loré K. Efficient Targeting and Activation of Antigen-Presenting Cells In Vivo after Modified mRNA Vaccine Administration in Rhesus Macaques. *Mol Ther*. 2017 Dec 6;25(12):2635-2647. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.08.006. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28958578; PMCID: PMC5768558.
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID:PMC7745181.
8. Hugues S, Fetler L, Bonifaz L, Helft J, Amblard F, Amigorena S. Distinct T cell dynamics in lymph nodes during the induction of tolerance and immunity. *Nat Immunol*. 2004 Dec;5(12):1235-42. doi: 10.1038/ni1134.