

“INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE: ESPECTRO DE ENFERMEDADES TORÁCICAS ASOCIADAS DE ORIGEN NO INFECCIOSO. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS”

Autores: Jean Carlos Gómez Nova, Ignasi Guasch, Lourdes Mateu, Electra Eduina Hernández Santana, Isabel Nogueira, Carles Gómez Zaragoza

OBJETIVOS DOCENTES:

Mostrar los hallazgos de imagen mediante TC de las enfermedades torácicas de origen no infeccioso asociadas a la inmunodeficiencia común variable (ICV).

REVISIÓN DEL TEMA:

1.INTRODUCCIÓN:

Las inmunodeficiencias humorales primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades de origen genético, caracterizadas por niveles séricos disminuidos de inmunoglobulinas (Ig), con un número y/o función anómalos de los linfocitos B. Constituyen aproximadamente el 50 % de todas las inmunodeficiencias primarias. Las manifestaciones pulmonares se encuentran en un 60 % de pacientes con inmunodeficiencias humorales primarias. El déficit selectivo de Ig A es la inmunodeficiencia humoral primaria más frecuente. Sin embargo, la ICV es la inmunodeficiencia humoral primaria sintomática más frecuente, seguida de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o de Bruton.

La ICV se caracteriza por la disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG e IgA y/o IgM) de forma secundaria a un fallo en la diferenciación de los linfocitos B de memoria a células plasmáticas secretoras de anticuerpos; esto se traduce en una incapacidad de dichos linfocitos B de producir anticuerpos específicos en respuesta a antígenos exógenos. Esta falta de anticuerpos será la responsable de las complicaciones infecciosas y no infecciosas asociadas a esta enfermedad.

La ICV incluye varios fenotipos clínicos y de laboratorio que están causados por diferentes factores genéticos y/o medioambientales.

Afecta a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes (20 a 40 años). Su incidencia es similar en varones y mujeres, y tiene una prevalencia que ha sido calculada en 1 por cada 25.000 a 50.000 habitantes. Las manifestaciones más frecuentes de la ICV, además de la causa más importante de morbimortalidad, son las infecciones repetidas de tracto respiratorio y sinusal (bronquitis, neumonías, sinusitis) causadas por bacterias encapsuladas (principalmente *S.pneumoniae* y *H. influenzae*).

Sin embargo, existe un amplio espectro de enfermedades no infecciosas sistémicas y órgano-específicas que se asocian a ICV. La localización más frecuente de estas complicaciones no infecciosas es el pulmón, seguido del tracto gastrointestinal y del hígado. La detección de la afectación pulmonar en pacientes con ICV es importante porque afecta directamente en la calidad de vida y mortalidad de estos pacientes.

Es frecuente un retraso en el diagnóstico de las inmunodeficiencias humorales primarias y, especialmente de la ICV, debido a su baja prevalencia y a la falta de sospecha clínica ante la gran variabilidad de presentaciones. Ante una historia de infecciones de repetición y un nivel bajo o ausente de Ig debe sospecharse la posibilidad de una inmunodeficiencia humoral primaria. Un diagnóstico precoz de estas enfermedades permite establecer un tratamiento temprano con el objetivo de disminuir la morbi-mortalidad en estos pacientes.

Entre las enfermedades o complicaciones pulmonares no infecciosas asociadas a la ICV se han descrito alteraciones de la vía aérea (principalmente bronquiectasias), trastornos linfoproliferativos benignos con la hiperplasia nodular linfoide (HNL) y la bronquiolitis folicular, enfermedad granulomatosa “sarcoidosis-like”, enfermedad pulmonar granulomatosa y linfocítica, neumonías intersticiales y neoplasias malignas.

El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, ya sea por vía endovenosa o subcutánea, es el tratamiento de elección en la ICV. La realización de una radiografía de tórax y de una prueba funcional respiratoria es imprescindible en la evaluación inicial de pacientes con ICV. Los pacientes con sintomatología respiratoria grave y/o radiografías de tórax y/o pruebas funcionales respiratorias marcadamente alteradas deben ser estudiados mediante TC torácica de alta resolución, la cual desempeña un papel fundamental en la evaluación de las manifestaciones torácicas de ICV, permitiendo una caracterización y cuantificación de la afectación pulmonar en estos pacientes. Considerando la especial radiosensibilidad de pacientes con ICV, la gran mayoría de ellos jóvenes, debe acotarse la realización de TCs de seguimiento en función del estado clínico del paciente y de los hallazgos de las radiografías de tórax y de los resultados de las pruebas funcionales respiratorias.

2. ALTERACIONES TORÁCICAS NO INFECCIOSAS ASOCIADAS A LA ICV:

Son: alteraciones de la vía aérea (principalmente bronquiectasias), enfermedades pulmonares difusas -granulomatosis, que da lugar a una "sarcoidosis-like", neumonías intersticiales, principalmente neumonía intersticial linfoide, neumonía organizativa, y enfermedad crónica avanzada con fibrosis-, trastornos linfoproliferativos benignos (bronquiolitis folicular e hiperplasia nodular linfoide), enfermedad pulmonar granulomatosa y linfocítica y neoplasias malignas, linfomas (especialmente linfomas no Hodgkin B de alto grado), metastasis y timomas (síndrome de Good).

2.1. ALTERACIONES DE LA VÍA AÉREA:

Bronquiectasias: representan la patología pulmonar no infecciosa más frecuente en pacientes con ICV (más del 50% de pacientes).

Pueden afectar a toda la vía aérea bronquial, y son debidas a infecciones pulmonares de repetición e inflamación bronquial persistente. Las bronquiectasias suelen ser cilíndricas, bilaterales y de distribución difusa aunque también pueden encontrarse de forma localizada; afectan más frecuentemente a los lóbulos inferiores, lóbulo lingular y lóbulo medio.

Hallazgos de imagen: por radiografía simple de tórax se pueden encontrar hallazgos poco específicos e incluso puede ser normal. El hallazgo más frecuente es el engrosamiento de las paredes bronquiales (signos del "donut" y del "raíl de tren") o áreas de hiperclaridad pulmonar que están en relación a zonas de atrapamiento aéreo.

La TC de tórax de alta resolución es más sensible para detectar las alteraciones bronquiales, y es la técnica de elección para establecer el diagnóstico de bronquiectasias. Pueden verse signos directos (dilatación de la luz bronquial – ratio bronco-arterial mayor 1:1- y falta de afilamiento de la luz bronquial) (**Figs. 1a y 2**) e indirectos (engrosamiento de las paredes bronquiales, signos de impactación mucosa, nódulos centrolobulillares (**Fig.1 b**) opacidades de "árbol en brote", atelectasias y atrapamiento aéreo).

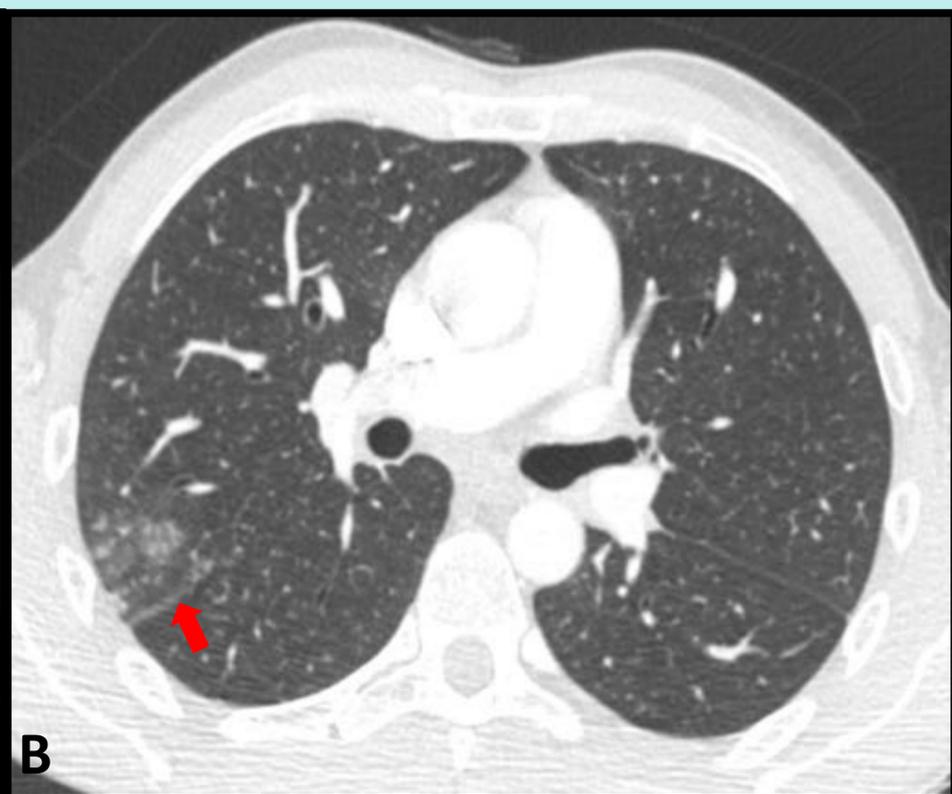
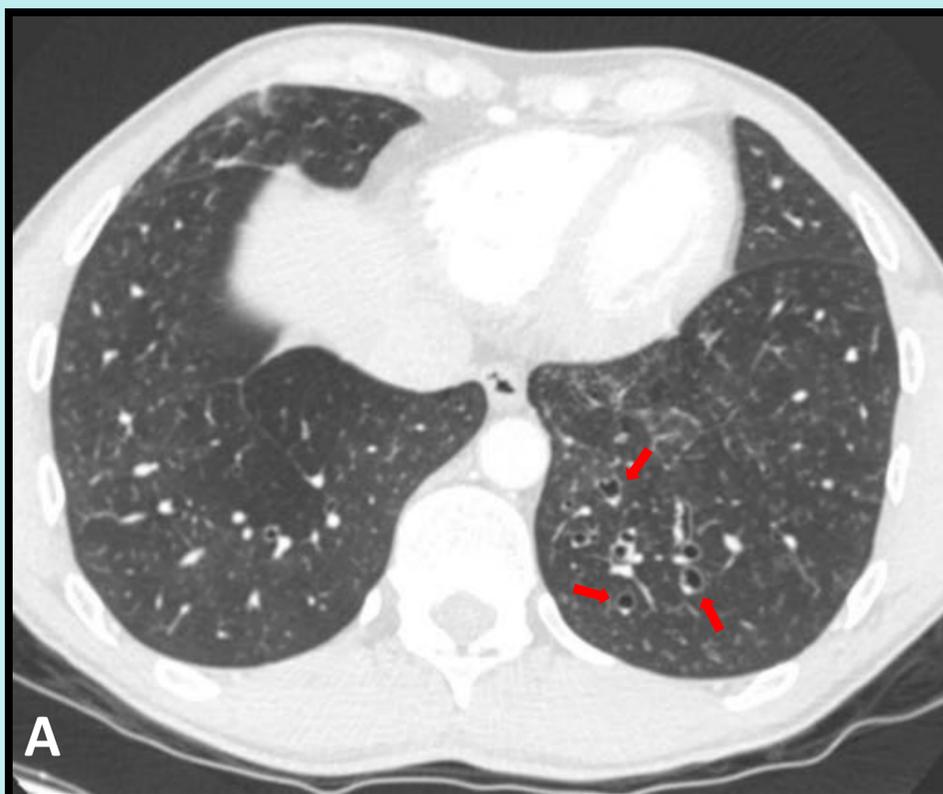


Figura 1 . Bronquiectasias en un varón de 40 años. (a) Dilataciones de las luces bronquiales , con un índice bronco-arterial aumentado en el lóbulo inferior izquierdo (flechas). (b) Opacidad focal con nódulos centrolobulillares por afectación infamatoria-infecciosa de la pequeña vía aérea en el segmento posterior del lóbulo superior derecho (flecha) en el mismo paciente.

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

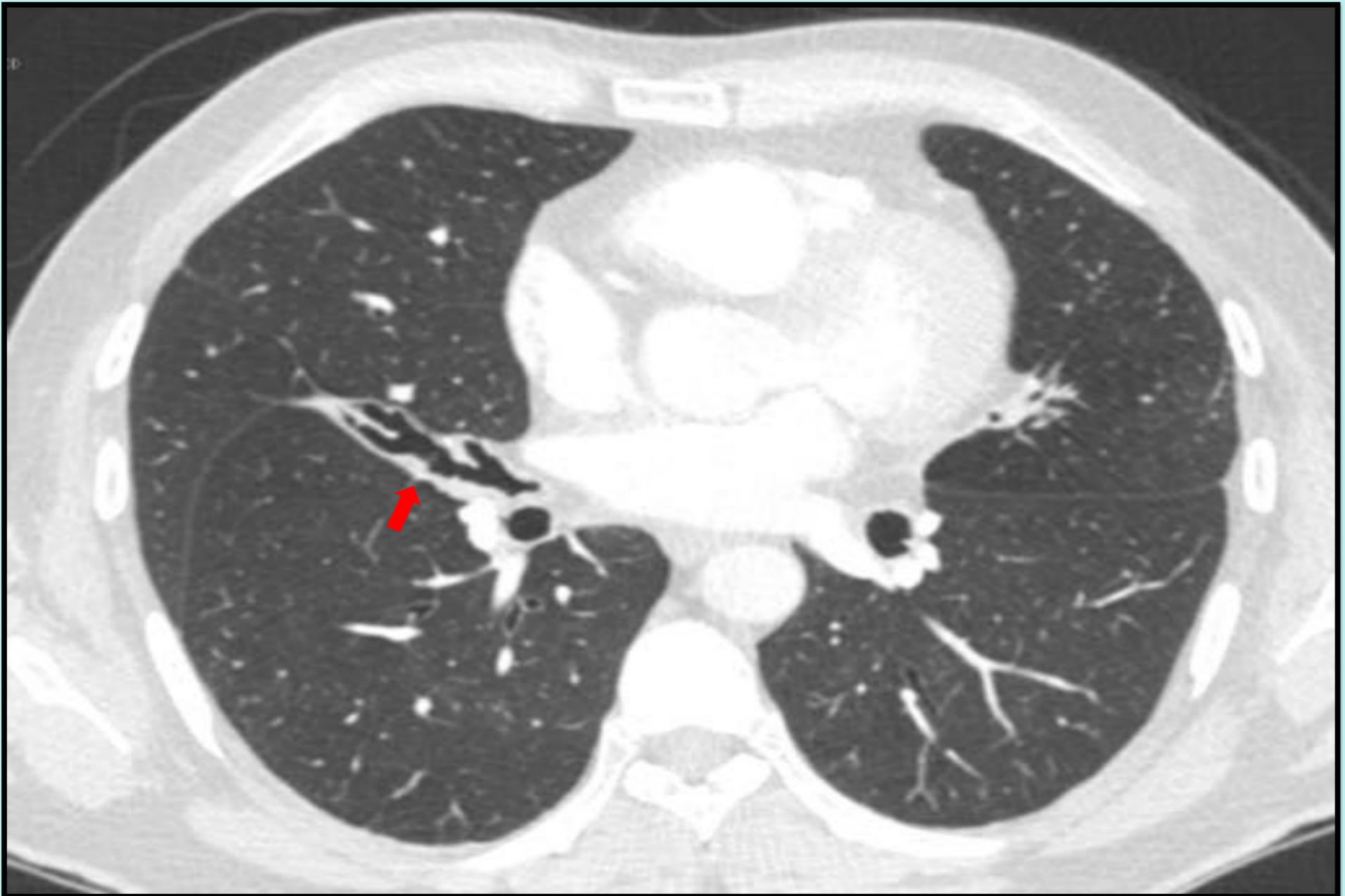


Figura 2. Varón de 52 años con bronquiectasias varicosas en el lóbulo medio (flecha)

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Las impactaciones mucosas se ven como opacidades alargadas digitiformes o “en dedos de guante”, similares a las encontradas en enfermedades como la fibrosis quística. La afectación de la pequeña vía aérea puede dar lugar a un patrón de atenuación en mosaico que resulta más evidente en estudios espiratorios.

Engrosamiento de paredes bronquiales: es un hallazgo no específico y potencialmente reversible, y se considera un signo temprano de inflamación. Puede ocurrir de forma aislada o en asociación con bronquiectasias.

Atrapamiento aéreo: es un signo de afectación de la pequeña vía aérea y un parámetro de obstrucción al flujo aéreo. Se relaciona también con la presencia de bronquiectasias, de las cuales la afectación de la pequeña vía aérea representaría un estadio inicial.

2.2 ENFERMEDADES PULMONARES DIFUSAS:

Afectación pulmonar fibrótica crónica: se observa en pacientes con una enfermedad avanzada como consecuencia del estado inflamatorio crónico de larga evolución, con fibrosis e hipertensión pulmonar secundarias, antes del inicio del tratamiento con inmunoglobulinas

Hallazgos de imagen: la fibrosis pulmonar se caracteriza por una pérdida de volumen pulmonar, asociado a opacidades lineales irregulares por lesiones cicatriciales, reticulación subpleural, distorsión de la arquitectura pulmonar y bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción (**Fig.3**). La hipertensión pulmonar debe sospecharse cuando el tronco de la arteria pulmonar y las arterias pulmonares proximales se encuentran dilatados.

Granulomatosis: es un trastorno crónico caracterizado por la formación de granulomas no caseificantes “sarcoidosis-like” en el tejido linfóide y órganos sólidos.

Hallazgos de imagen: se caracteriza por nódulos pequeños o grandes mal definidos, con una distribución peribronquial, asociados a reticulación. Estos cambios pueden coexistir con adenopatías torácicas y, en un estadio avanzado de la enfermedad, se asocian a signos de fibrosis.

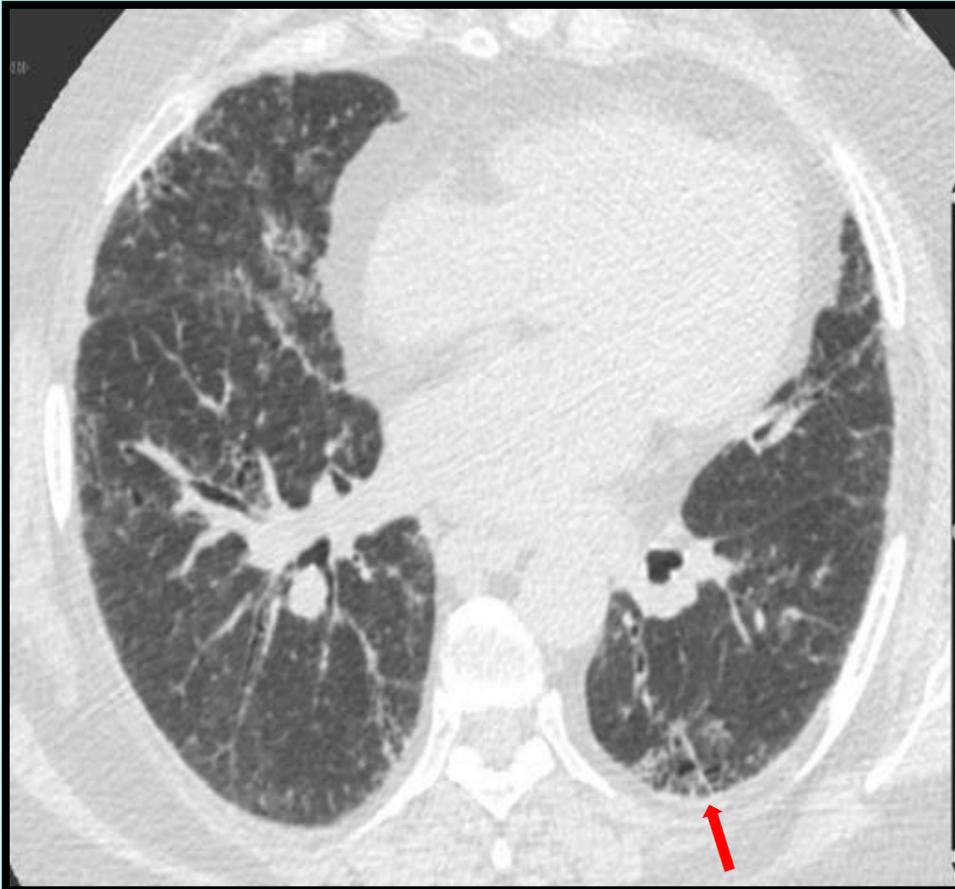


Figura 3. Afectación pulmonar fibrótica crónica en mujer de 59 años después de múltiples infecciones pulmonares. Discreta afectación reticular subpleural, con bronquiolectasias de tracción (flechas).

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

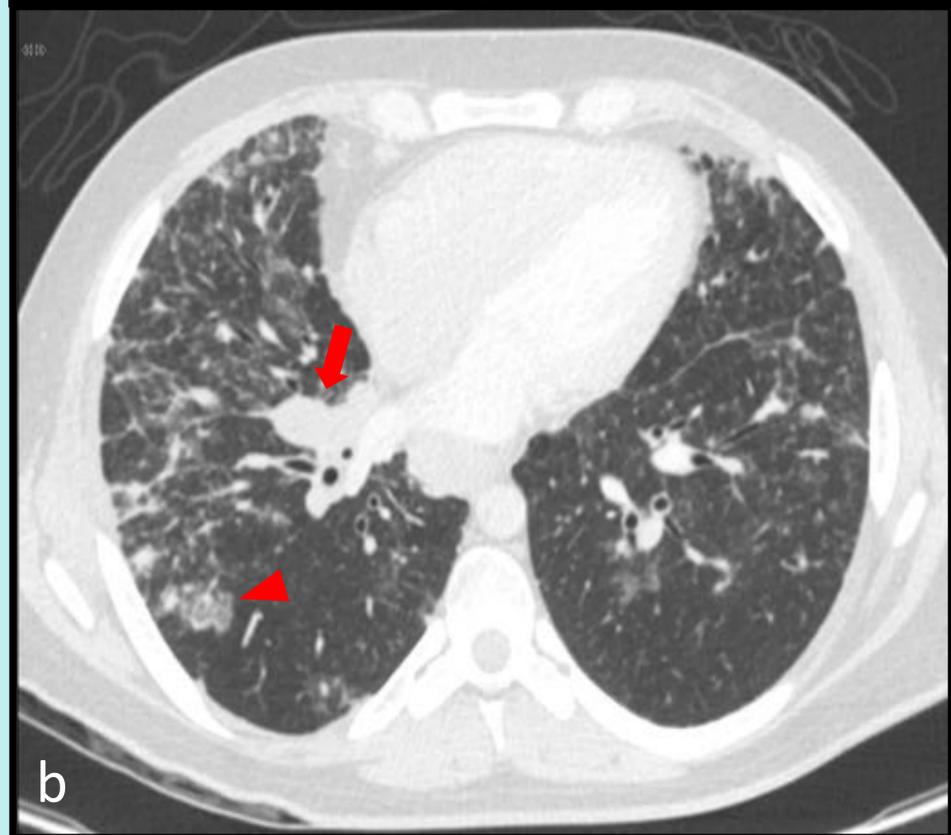


Figura 4. Neumonía intersticial linfoide en un varón de 25 (demostrado por biopsia quirúrgica). (a) Radiografía de tórax que muestra un patrón intersticial retículo-nodulillar en ambas bases pulmonares. (b) Corte axial de TC (ventana pulmonar) en el que se observa una afectación difusa con presencia de reticulación por engrosamiento de septos interlobulillares, nodulillos centrolobulillares y opacidades focales “en vidrio deslustrado” (cabeza de flecha). También presenta adenopatías hiliares derechas segmentarias (flecha).

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Neumonías intersticiales: existen diferentes varios tipos de neumopatías intersticiales que han sido asociadas a la ICV. La neumonía intersticial linfoide y la neumonía organizativa son las más frecuentes, aunque también se ha descrito la asociación con neumopatías intersticiales con patrón neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE).

• **Neumonía intersticial linfoide:** representa un trastorno pulmonar difuso, caracterizado por una hiperplasia linfoidea y un infiltrado inflamatorio intersticial de tipo policlonal de células T, células plasmáticas e histiocitos que afectan las paredes alveolares. Se ha descrito también asociado al sida, a conectivopatías como el síndrome de Sjögren o a trastornos autoinmunes como la anemia hemolítica autoinmune, miastenia gravis o tiroiditis de Hashimoto.

Hallazgos de imagen: predominantemente son opacidades “en vidrio deslustrado” difusas o parcheadas, de predominio en lóbulos inferiores. También pueden verse nódulos centrolobulillares, peribroncovasculares o subpleurales y quistes pulmonares. **(Fig. 4 a y b).**

• **Neumonía organizativa:** es un patrón de reacción pulmonar no específico secundario a diferentes etiopatogenias. Es poco frecuente asociada a ICV y puede ser secundaria a un daño pulmonar por infecciones repetidas y/o a una alteración inmunológica. Responde muy bien al tratamiento con corticosteroides.

Hallazgos de imagen: pueden ser opacidades en vidrio deslustrado, frecuentemente con forma poligonal **(Fig. 5a)**, y/o consolidaciones de espacio aéreo, con bronquios ligeramente dilatados en su interior, de distribución periférica **(Fig. 5b)** o parcheada peribronquial, a veces migratorias en el tiempo. La localización en lóbulos inferiores es la más frecuente.

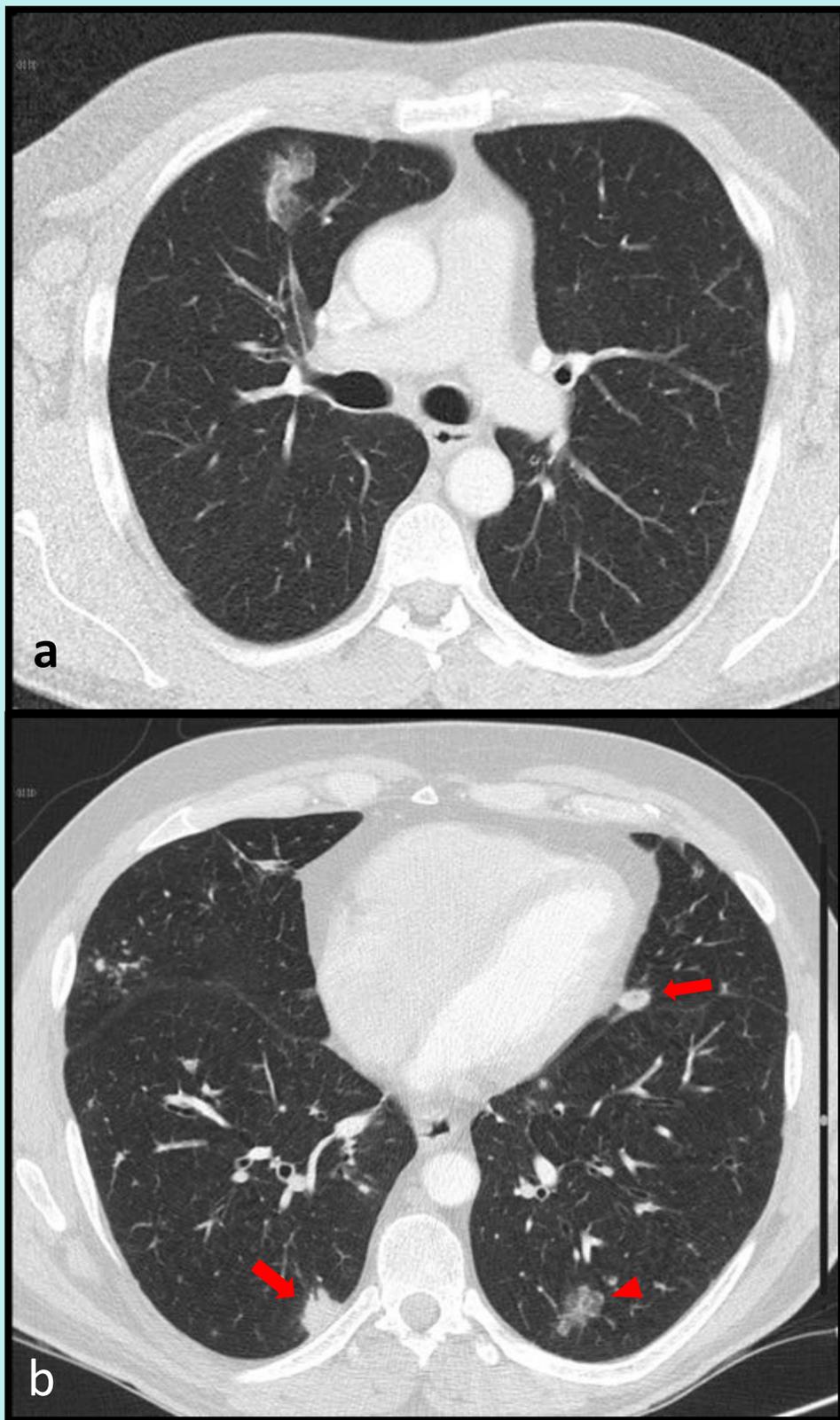


Figura 5: Neumonía organizativa en un varón de 54 años (demostrado por biopsia quirúrgica). (a) Opacidad focal “en vidrio deslustrado” de morfología poligonal en el segmento anterior del lóbulo superior derecho (b) Opacidad focal en vidrio deslustrado en el lóbulo inferior izquierdo (cabeza de flecha) y pequeñas consolidaciones focales nodulares subpleurales en el lóbulo inferior derecho y llingula (flechas).

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

2.3 TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS BENIGNOS:

Aproximadamente, un 30 % de pacientes con ICV van a presentar un trastorno linfoproliferativo benigno.

Hiperplasia nodular linfoide: antiguamente denominada pseudolinfoma, es una lesión linfoproliferativa benigna, reactiva, policlonal que se caracteriza por una infiltración nodular de linfocitos y células plasmáticas maduras del tejido linfoide asociado al bronquio, con múltiples centros germinales, debido a una alteración de la inmunorregulación y a un estímulo antigénico crónico.

Hallazgos de imagen: por TC puede presentarse como un nódulo pulmonar único o una consolidación de espacio aéreo focal aunque también se manifiesta como múltiples nódulos de pequeño tamaño, mal definidos (**Fig. 6a**), a veces con broncograma en su interior, de distribución peribroncovascular (**Figs 6 b y c**). Varios nódulos pueden confluir para formar una masa. La presencia de derrame pleural o de una afectación linfangítica extensa favorece el diagnóstico de linfoma MALT.

Bronquiolitis folicular: histológicamente, es una hiperplasia benigna, policlonal del tejido linfoide asociado al bronquio en la pared de los bronquiolos o alrededor de los mismos como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a un antígeno desconocido o de una infección tratada. Aparte de inmunodeficiencias, se asocia también a artritis reumatoide y síndrome de Sjögren.

Hallazgos de imagen: se presenta con nódulos de pequeño tamaño (de hasta 3mm.) centrolobulillares y peribroncovasculares. También pueden verse engrosamiento de septos interlobulillares, opacidades parcheadas de vidrio deslustrado y quistes.

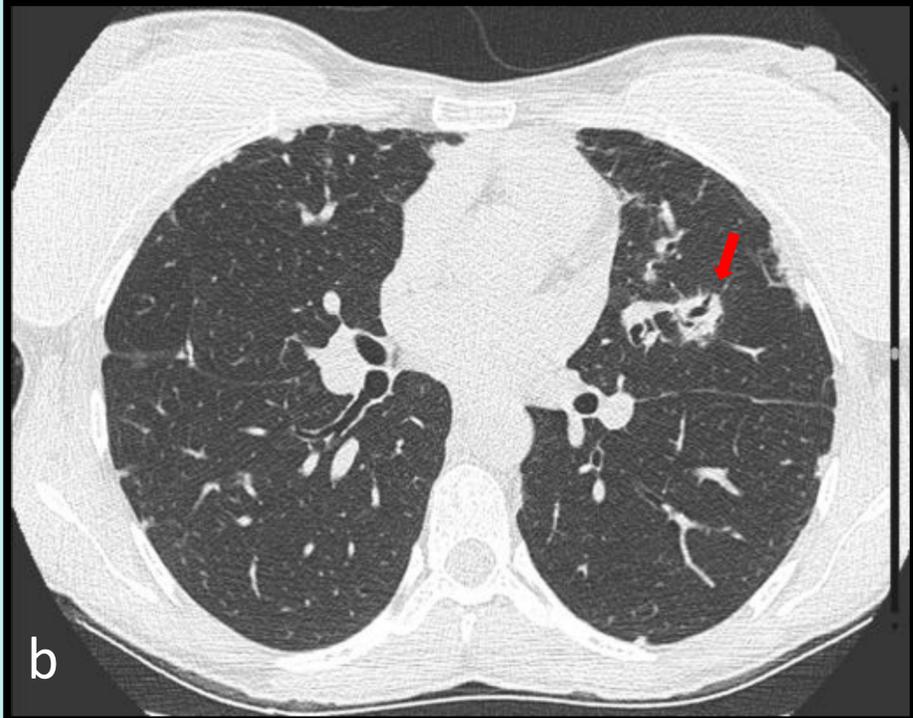
2.4 ENFERMEDAD PULMONAR GRANULOMATOSA Y LINFOCÍTICA.

Los pacientes con ICV pueden desarrollar una enfermedad pulmonar intersticial con un patrón funcional restrictivo, con hallazgos en la biopsia de granulomas no necrotizantes y trastorno linfoproliferativo (hiperplasia linfoide y bronquiolitis folicular). Esta entidad, cuyas siglas en inglés son GLILD (“Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease”), presenta una etiopatogenia no claramente definida en la que intervienen células B, células T, citoquinas y ciertos virus como el virus de Epstein-Barr. Puede considerarse como la expresión pulmonar de un trastorno linfoproliferativo multisistémico que se manifiesta clínicamente con disnea, esplenomegalia (**Fig. 7a**), enteritis, adenopatías difusas e inflamación granulomatosa en varios órganos. La presencia de GLILD en pacientes con ICV se asocia a un mal pronóstico con una disminución de la esperanza de vida y a una mayor incidencia de linfomas, típicamente linfomas no Hodgkin de células B.

Hallazgos de imagen: la coexistencia de procesos histopatológicos diferentes como granulomatosis, reacciones linfoideas (hiperplasia linfoide, bronquiolitis folicular) e inflamatorias (neumonía organizativa) explica la enorme heterogeneidad de los hallazgos de esta entidad en la TCAR. La presencia de nódulos, consolidación de espacio aéreo y reticulación en los campos medios y basales son los hallazgos más frecuentes asociados a GLILD. Los nódulos pueden ser pequeños (< 5 mm.), bien definidos y de distribución aleatoria o más grandes, mal definidos y broncocéntricos (**Fig 7b**).



a



b



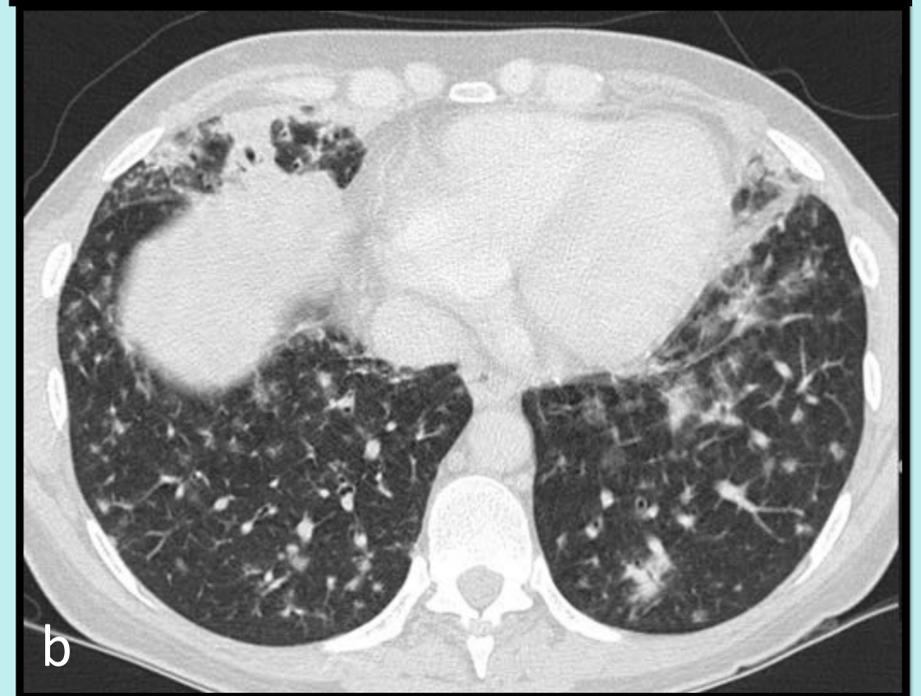
c

Figura 6: Hiperplasia nodular linfoide en mujer de 31 años (demostrado por biopsia quirúrgica) (a) Radiografía de tórax que muestra una afectación pulmonar multinodular en campos medios y basales. (b) Corte axial de TC (ventana pulmonar) que evidencia un nódulo pulmonar en llingula de distribución peribronquial (flecha) (c) Corte axial de TC a un nivel más caudal (ventana pulmonar) en el que se observan múltiples nódulos pulmonares, principalmente en el lóbulo inferior derecho.

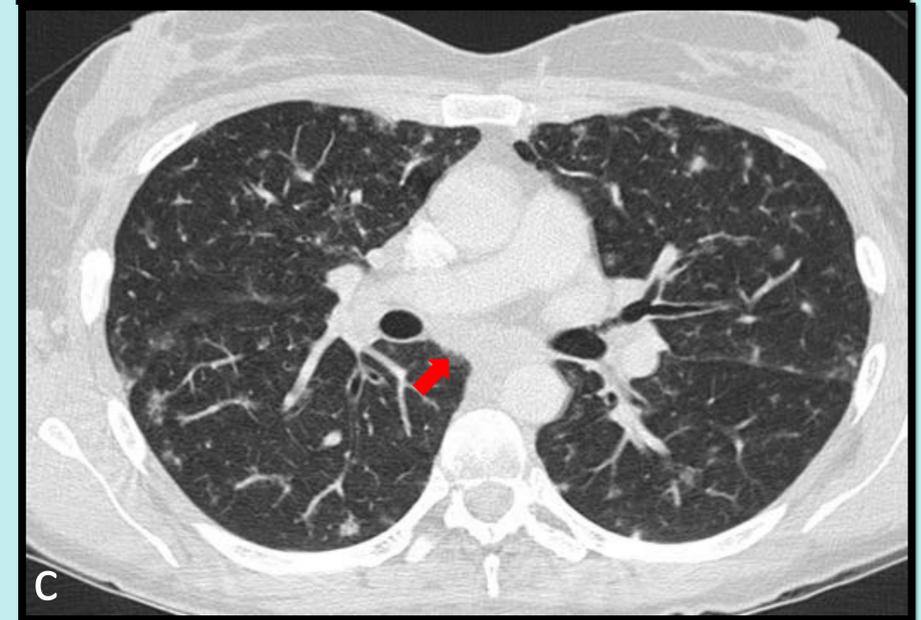
Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.



a



b



c

Figura 7: Posible enfermedad pulmonar granulomatosa y linfocítica en una mujer de 41 años (no demostrado histológicamente). (a) Corte axial de TC con contraste endovenoso en fase arterial que demuestra esplenomegalia (b) Múltiples opacidades nodulillares peribroncovasculares y pequeñas consolidaciones de espacio aéreo (c) Múltiples opacidades nodulillares peribroncovasculares mal definidas y adenopatías mediastínicas subcarinales (flecha).

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

La reticulación grosera que se encuentra en esta entidad representa fibrosis pulmonar intersticial, y puede asemejarse a los patrones de neumonías intersticiales idiopáticas como la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE).

La presencia de adenopatías en múltiples estaciones ganglionares (axilares, mediastínicas, hiliares o abdominales) es otra característica frecuente en pacientes con GLILD (**Fig 7c**).

2.5 NEOPLASIAS:

Ocurren más frecuentemente en pacientes con inmunodeficiencias humorales primarias que en la población general. Hasta un 15% de pacientes con ICV desarrollan una neoplasia, principalmente adenocarcinoma gástrico y linfoma.

Linfomas: la prevalencia de linfomas es 30 veces mayor que en la población general. La mayoría corresponden a linfomas No-Hodgkin de células B, de alto grado y extranodales. Se manifiestan principalmente entre la cuarta y séptima décadas de la vida) (**Fig. 8 a y b**). El linfoma de Hodgkin es menos frecuente en pacientes con ICV.

Hallazgos de imagen: por TC se manifiestan como masas mediastínicas anteriores y medias o hiliares asimétricas por confluencia de adenopatías; se pueden asociar síntomas compresivos (p. ej. síndrome de vena cava superior) por efecto de masa sobre estructuras adyacentes. También pueden verse engrosamientos o derrame pleural. Existe una superposición entre los hallazgos en la TC de los trastornos linfoproliferativos benignos (especialmente la hiperplasia nodular linfoide y GLILD) y el linfoma pulmonar pues en ambos casos se presentan como nódulos o consolidaciones múltiples de distribución peribronquial. La detección precoz de un linfoma en estos pacientes requiere una biopsia pulmonar.

Metástasis pulmonares: las más frecuentes corresponden a carcinoma gástrico.

Hallazgos de imagen: por TC se presentan como nódulos pulmonares bien definidos de distribución aleatoria y de diferentes tamaños y predominio en las bases pulmonares.

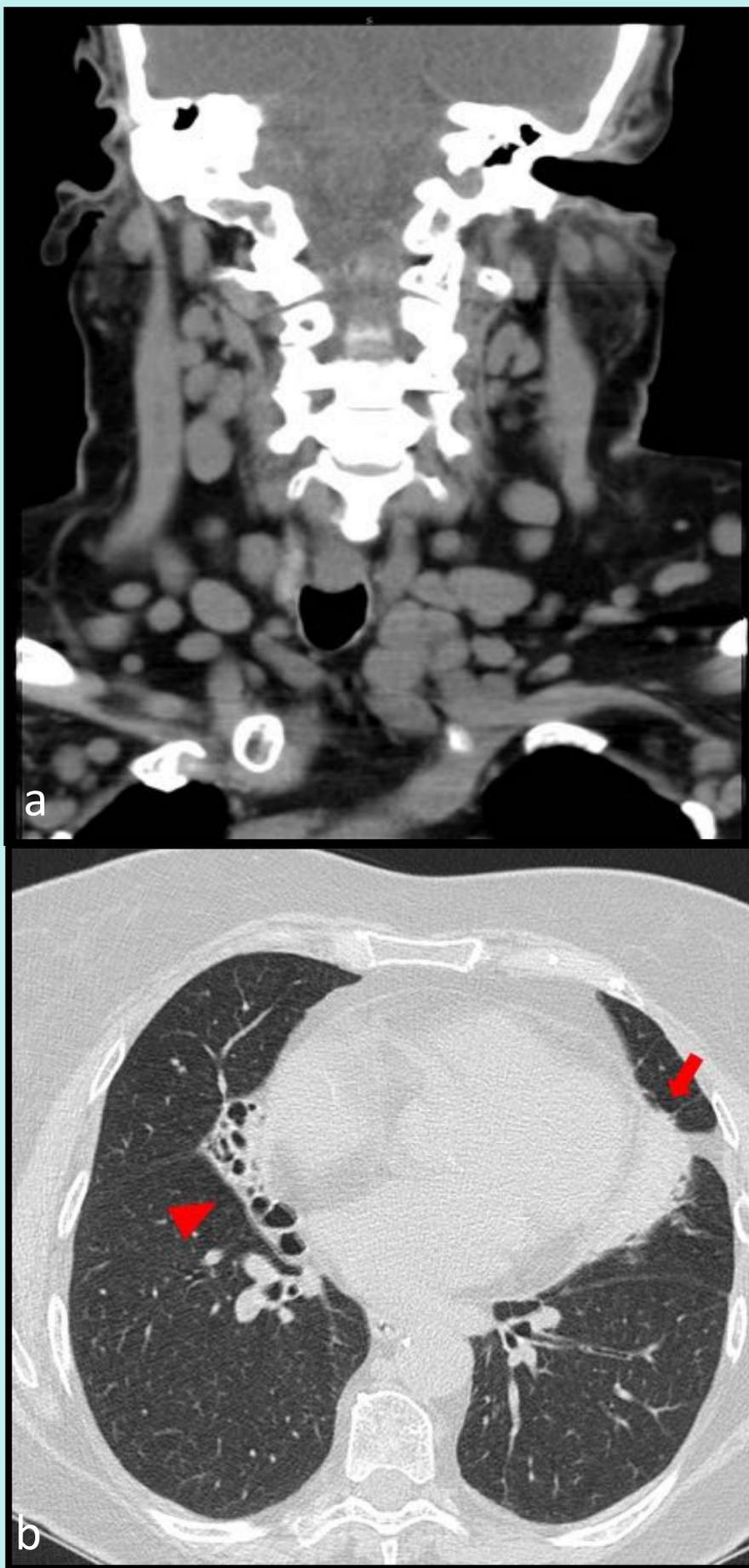


Figura 8: Mujer de 68 años con ICV y linfoma linfocítico bien diferenciado (a) Corte coronal de TC de cuello (realizado sin contraste endovenoso por alergia al yodo de la paciente) que muestra múltiples adenopatía laterocervicales y supraclaviculares bilaterales. mismo paciente que la imagen 8-a. Corte axial de TC torácico (ventana pulmonar) de la misma paciente que muestra atelectasia del lóbulo medio con múltiples bronquiectasias (cabeza de flecha) y consolidación de espacio aéreo en llingula (flecha).

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Timoma (síndrome de Good): la asociación de un timoma e hipogammaglobulinemia se denomina síndrome de Good. En este síndrome, el timoma suele diagnosticarse primero y posteriormente la inmunodeficiencia; por ello, ante la presencia de un timoma, debe valorarse el parénquima pulmonar buscando signos de secuelas de infecciones pulmonares previas o bronquiectasias que hagan sospecha de una inmunodeficiencia asociada (**Fig. 9 a y b**).

Hallazgos de imagen: el timoma se presenta como una masa mediastínica anterior, de densidad partes blandas, homogénea y de bordes bien definidos. Cuando son muy grandes pueden tener áreas de degeneración quística o necrosis. Raramente pueden calcificar.

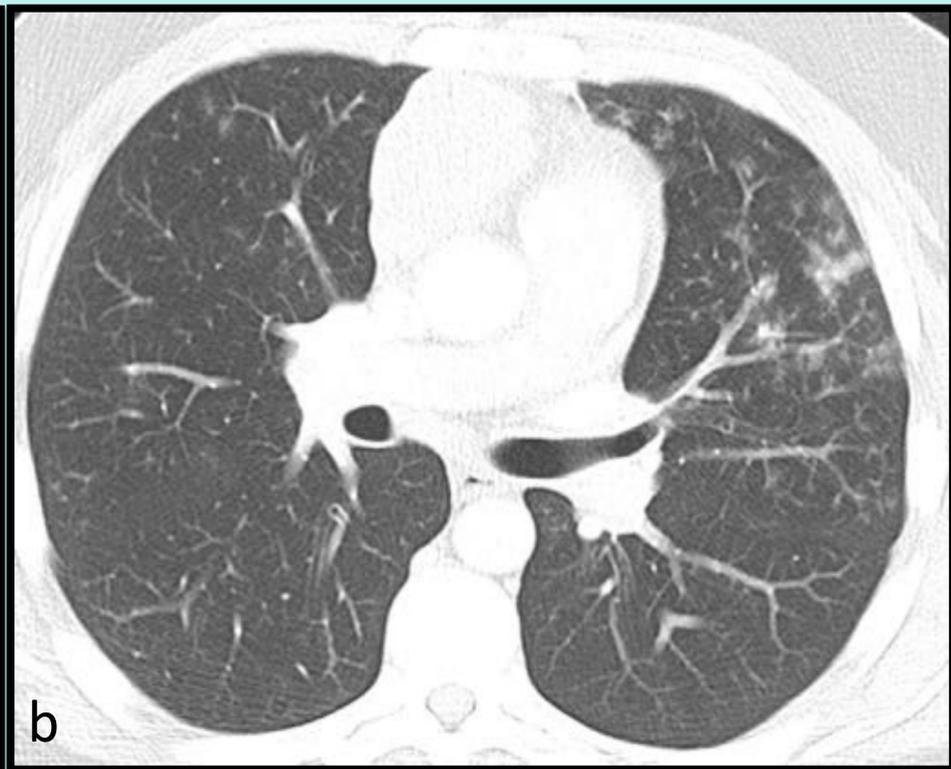
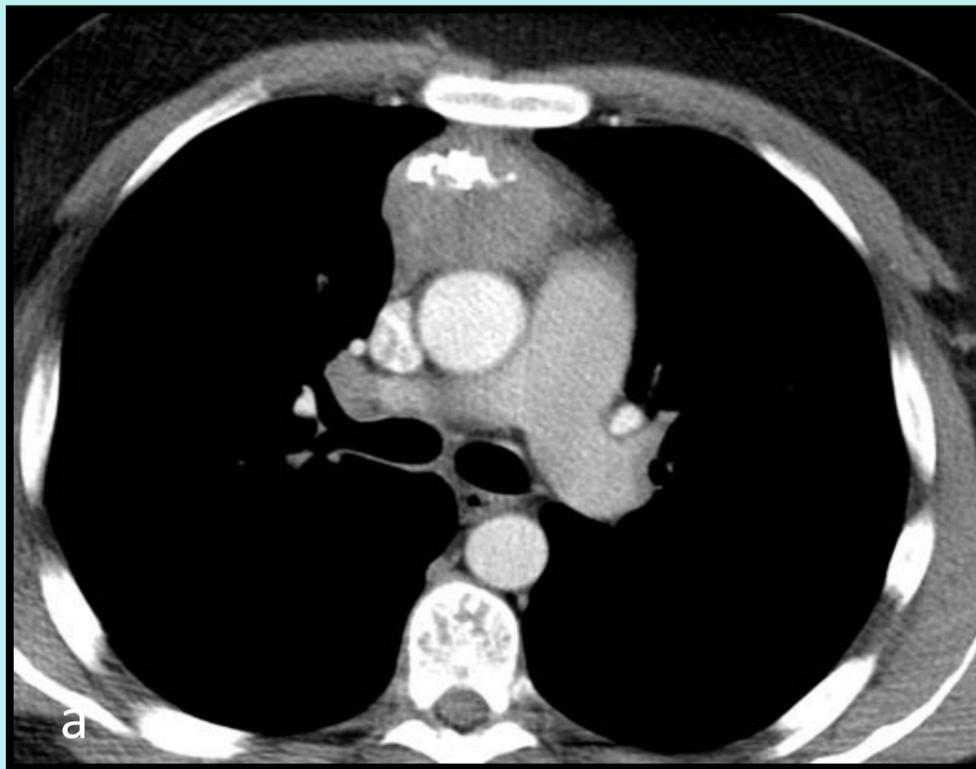


Figura 9: Varón de 29 años con timoma e ICV (síndrome de Good). (a) TC torácico con contraste endovenoso (ventana mediastínica) que muestra una masa mediastínica anterior sólida con calcificación grosera en su interior que resultó ser un timoma tipo B2. Corte axial de TC torácico (ventana pulmonar) del mismo paciente que pone de manifiesto opacidades por afectación de espacio aéreo en el lóbulo superior izquierdo por una infección pulmonar intercurrente.

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

CONCLUSIONES:

- La detección y caracterización de la afectación pulmonar en pacientes con ICV es importante porque afecta directamente en la calidad de vida y mortalidad de estos pacientes.
- La TC torácica de alta resolución desempeña un papel fundamental en la evaluación de las manifestaciones torácicas de ICV, permitiendo una caracterización y cuantificación de la afectación pulmonar, así como en la monitorización de respuesta al tratamiento.
- Las bronquiectasias representan la patología pulmonar no infecciosa más frecuente en pacientes con ICV (más del 50% de pacientes).
- Entre las enfermedades pulmonares difusas que afectan a pacientes con ICV, destaca la enfermedad pulmonar granulomatosa y linfocítica, caracterizada por una combinación de granulomas no necrotizantes y hallazgos de trastorno linfoproliferativo; esta entidad se asocia a un mal pronóstico.
- Los pacientes con ICV presentan una mayor incidencia de neoplasias, especialmente linfomas no Hodgkin.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med* 2015;3:651-660
2. Cunningham-Rundles Ch. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology* 2012; 301-305
3. Hurst JR, Verma N, Lowe D et al. British Lung Foundation/United Kingdom primary immunodeficiency network consensus statement of the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4): 938-945
4. B Guillaume, J Boileau, C Barnig, et al. Thoracic manifestations of primary humoral immunodeficiency: a comprehensive review. *RadioGraphics* 2009; 29:1909–1920
5. Cereser L, Girometti R, d'Angelo P et al. Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. *Clin Radiol* 2017; 72(7):534-542
6. Hampson FA, Chandra A, Screatton NJ et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clinical Radiol*;67:587-595
7. Tanaka N, Kim JS, Bates CA, et al. Lung diseases in patients with common variable immunodeficiency: chest radiographic and computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:828–838.
8. Hare SS, Souza CA, Bain G et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol* 2012;85:848-864