



# SIMULANDO A LA GRAN SIMULADORA; REACCIÓN GRANULOMATOSA SARCOIDOSIS- LIKE Y OTRAS ALTERACIONES RADIOLÓGICAS PLEUROPARENQUIMATOSAS DE LA INMUNOTERAPIA

Leticia Salazar García<sup>1</sup>, Alfonso Martín Carnicero <sup>2</sup>,  
Miguel Noriega Collado<sup>1</sup>, Sara Ribagorda Tejedor<sup>1</sup>,  
María Velasco Ruiz<sup>1</sup>, José Luis Abades Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Radiodiagnóstico Hospital San Pedro,  
Logroño

<sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica Hospital San Pedro,  
Logroño

## Objetivos docentes

Revisar los hallazgos radiológicos torácicos más conocidos de la inmunoterapia.

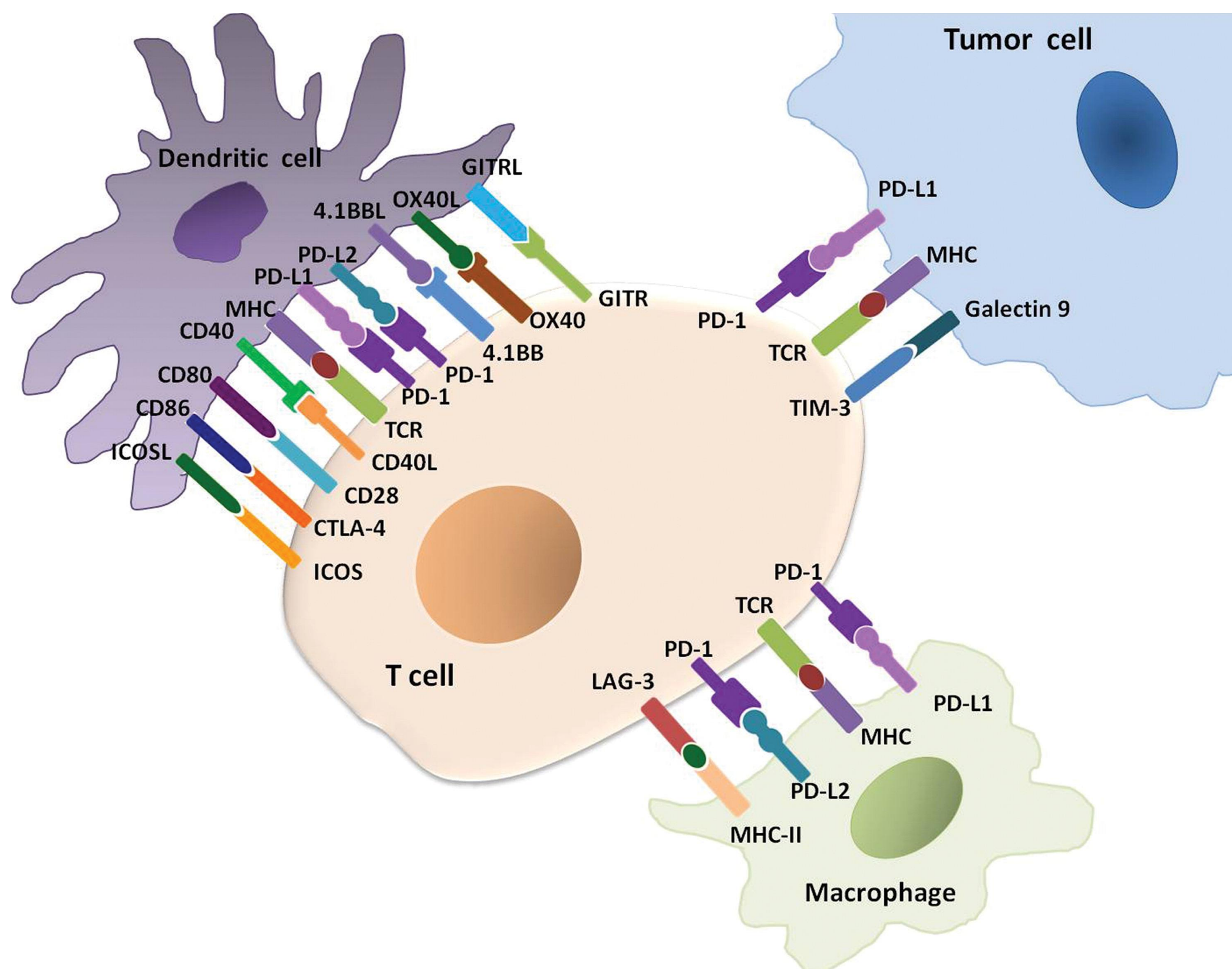
Familiarizarse con las manifestaciones torácicas de imagen menos habituales causadas por los tratamientos de inmunoterapia empleados principalmente en el manejo de los tumores metastásicos.

Conocer su diagnóstico diferencial según los hallazgos clinicoanalíticos y radiológicos.

## Revisión del tema

La aparición de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer ha implementado el manejo de algunas neoplasias, con la consiguiente aparición de nuevos efectos adversos, proporcionando un nuevo reto diagnóstico para los radiólogos.

La inmunoterapia se define como el conjunto de tratamientos destinados a potenciar el sistema inmunológico para que sea este el que desarrolle la actividad antitumoral. Estos fármacos actúan desbloqueando vías inhibitorias clave de los linfocitos, como la del CTLA-4 o la vía PD-1/PDL-1, dando como resultado la estimulación de la actividad de los linfocitos T. Esta actividad favorecerá el ataque del sistema inmunitario contra las células tumorales, aunque también aumentará la posibilidad de reacciones contra el propio organismo (**figura 1**).



**Figure 1:** Immune-checkpoint molecules between tumor cells and immune cells in the tumor microenvironment. A number of inhibitory receptors and ligands are expressed on T cells, dendritic cells, macrophages, and tumor cells in the tumor microenvironment and serve as critical mediators of immune suppression by tumors. These receptor-ligand pairs, such as programmed cell death ligand 1 (*PD-1*)/programmed cell death protein ligand 1 (*PD-L1*) in the T cell and tumor cell interaction, are called “immune checkpoint” molecules. The blockade of these checkpoints using immune-checkpoint inhibitors such as PD1/PD-L1 inhibitors and cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (*CTLA-4*) inhibitors have emerged as successful treatment options for a variety of advanced cancers.

Nishino M, Hatabu H, Hodi FS. Imaging of Cancer Immunotherapy: Current Approaches and Future Directions. *Radiology*. 2019 Jan;290(1):9-22

Se muestra a continuación los fármacos aprobados para el tratamiento de pacientes con neoplasias avanzadas mediante inmunoterapia, siendo dianas de estos tratamientos que marcan una nueva era en el manejo oncológico principalmente las neoplasias como melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células renales y carcinomas escamosos de cabeza y cuello principalmente (**figura 2**).

Class of Agent and Agent	Approved Tumor Types in the United States
CTLA-4 inhibitor	
Ipilimumab*	Melanoma <sup>†</sup>
PD-1 inhibitor	
Nivolumab*	Melanoma <sup>†</sup> , NSCLC <sup>†</sup> , RCC <sup>†</sup> , Hodgkin lymphoma <sup>†</sup> , UCC <sup>†</sup> , head and neck sqCC <sup>†</sup> , dMMR and MSI-H colorectal cancer, hepatoma
Pembrolizumab	Melanoma <sup>†</sup> , NSCLC <sup>†</sup> , Hodgkin lymphoma <sup>†</sup> , UCC <sup>†</sup> , head and neck sqCC, MSI-H or dMMR solid tumors, gastric and gastroesophageal junction cancers, cervical cancer
PD-L1 inhibitor	
Atezolizumab	UCC <sup>†</sup> , NSCLC <sup>†</sup>
Durvalumab	UCC, NSCLC (as consolidation after chemoradiotherapy for stage III)

**Figura 2.**—CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, dMMR = mismatch repair deficient, MSI-H = microsatellite instability high, NSCLC = non-small cell lung cancer, PD-L1 = programmed cell death protein ligand 1, PD-1 = programmed cell death protein 1, RCC = renal cell carcinoma, sqCC = squamous cell carcinoma, UCC = urothelial cancer. Ipilimumab and nivolumab combination therapy is also approved for metastatic melanoma and advanced RCC and for dMMR and MSI-H colorectal cancer. <sup>†</sup>The indications have also been approved in the European Union.

Nishino M, Hatabu H, Hodi FS. Imaging of Cancer Immunotherapy: Current Approaches and Future Directions. *Radiology*. 2019 Jan;290(1):9-22.

Por esta razón, los efectos adversos que se asocian a estos tratamientos están relacionados con eventos autoinmunes, siendo los más frecuentes erupciones cutáneas, colitis, hepatopatía, neumonitis o endocrinopatías.

Entre los efectos adversos respiratorios se describen tos, disnea, bronquitis, neumonía organizada, fibrosis pulmonar y neumonitis como uno de los más destacados y potencialmente grave.

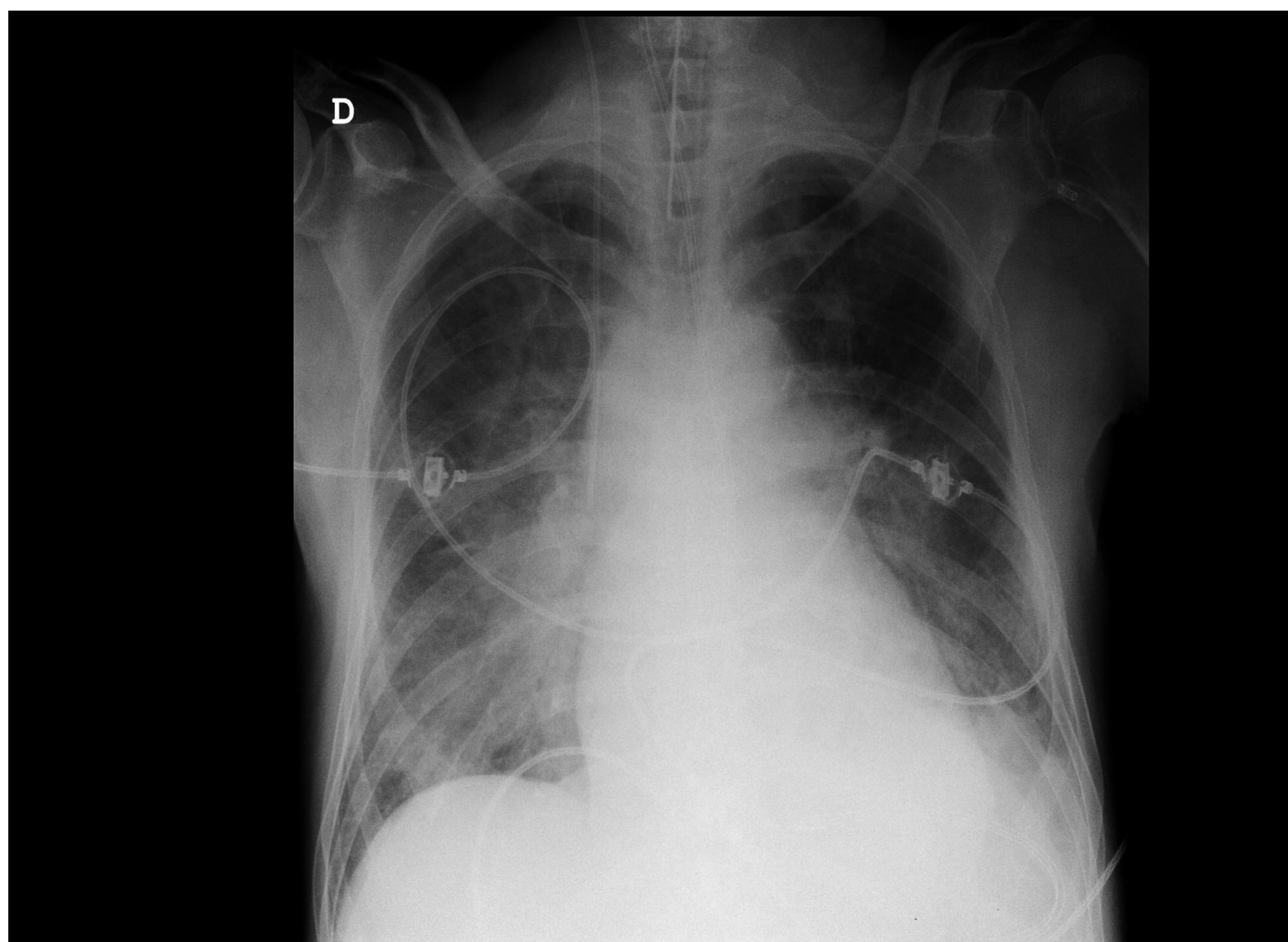
En los estudios de seguimiento de respuesta al tratamiento o tras un evento clínico inesperado, es cuando nos encontramos hallazgos radiológicos habituales como la neumonía organizada, la fibrosis pulmonar o la neumonitis, está última potencialmente grave, con la que los radiólogos estamos más familiarizados.

A continuación revisaremos varios de estos efectos adversos pleuropulmonares que nos podemos encontrar en los estudios de tomografía computarizada dirigida a la valoración de estos pacientes.

## Neumonitis asociada a fármacos

La sintomatología de los pacientes con neumonitis asociada a toxicidad pulmonar por fármacos es habitualmente inespecífica, incluyendo disnea, tos, malestar y fiebre. Algunos pacientes pueden ser asintomáticos incluso en presencia de opacidades pulmonares difusas. Debemos tener sospecha clinicorradiológica cuando existe una relación temporal entre la exposición o introducción del fármaco inmunoterápico y el cuadro clínico del paciente (**figura 3**).

Los síntomas asociados variarán desde leves hasta muy severos con rápida progresión y compromiso de la vida del paciente.



**Figura 3.** Neumonitis asociada a tratamiento con Idelalisib.

Radiografía anteroposterior de tórax de paciente de 58 años con opacidades pulmonares bilaterales, que tras dos dosis de tratamiento, presenta tos seca, cefalea y desaturación con empeoramiento progresivo que no responde a tratamientos precisando ingreso en UMI para intubación.



Los grados de neumonitis incluyen el grado 1 (asintomáticos), grado 2 (sintomáticos), grado 3 (síntomas severos), grado 4 (compromiso respiratorio severo) y grado 5 (muerte relacionada con efectos adversos).

Existe recomendación de realización de TC torácico con CIV con cortes finos de 2.0-2.5 mm o inferiores tan pronto como sea posible ante la sospecha de neumonitis en pacientes donde existe una correlación entre la exposición al fármaco y el desarrollo de la sintomatología.

Mostramos tabla **(figura 4)** con los patrones radiológicos por TC que nos podemos encontrar en pacientes con neumonitis asociada a fármacos **(figura 5, 6 y 7)**.

La incidencia global de neumonitis en pacientes tratados con inmunoterapia es de alrededor del 2,7%, presentando grado 3 o mayor de neumonitis aproximadamente el 0.8%, siendo más alta en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico o carcinoma de células renales que en pacientes con melanoma.

**Table 1: Radiologic Patterns of Drug-related Pneumonitis at Chest CT**

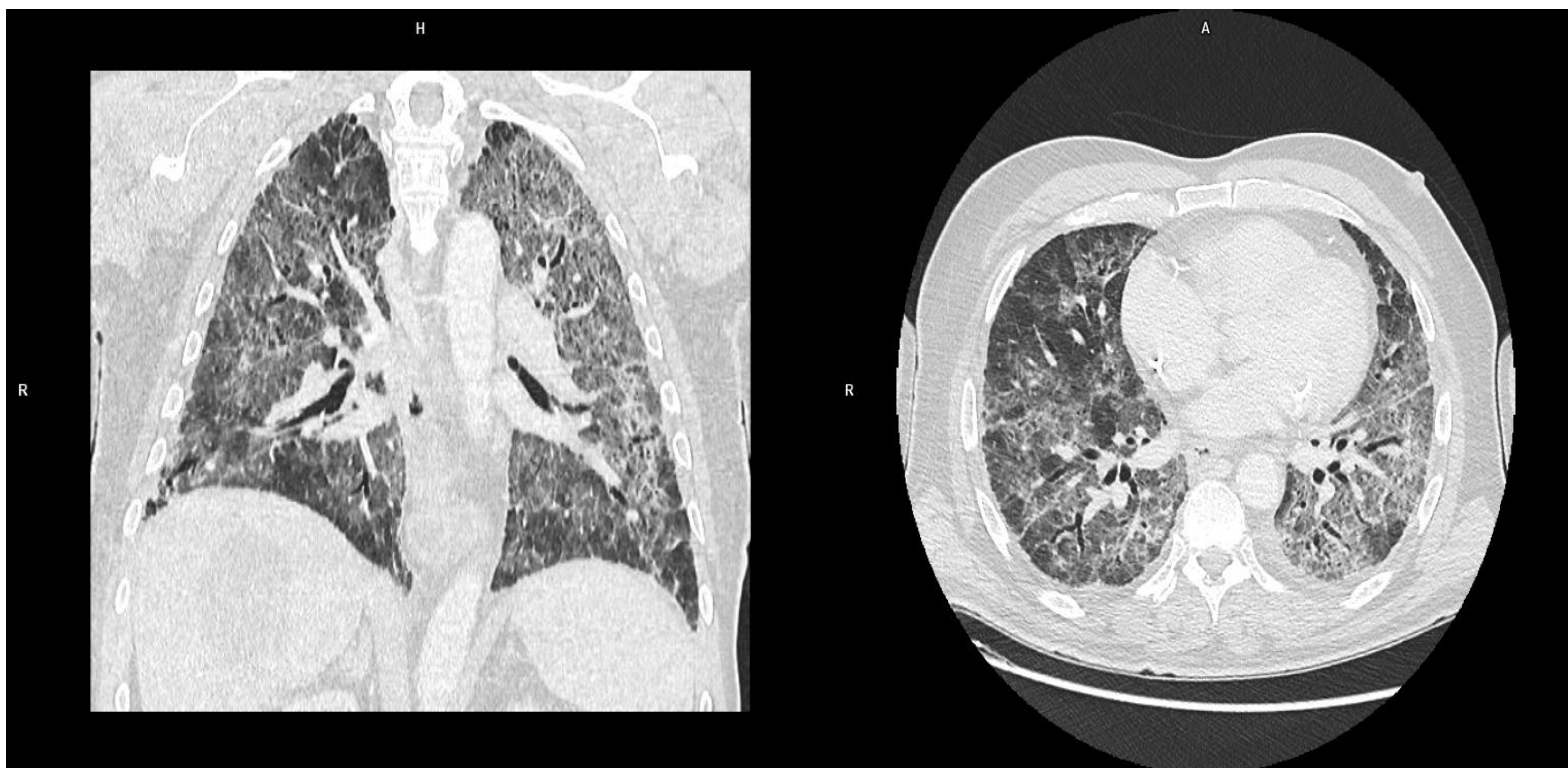
Pattern	Imaging Manifestations at Chest CT
NSIP (see Fig 2)	Starting from patchy areas of GGO, progression to irregular reticular opacities, architectural distortion, and traction bronchiectasis, with or without associated areas of consolidation; bilateral and symmetric, with predominant lower-lung involvement
OP (see Figs 1c, 1d, 3, and 4)	Multifocal patchy alveolar opacities typically with peribronchovascular and/or peripheral distribution; may demonstrate reversed halo sign
HP (see Fig 5)	Poorly defined small centrilobular nodules, bilateral GGO, large or lobular areas of decreased attenuation and vascularity (mosaic attenuation)
DAD (AIP/ARDS pattern) (see Fig 6)	Extensive bilateral areas of GGO and dependent airspace consolidation in exudative phase; traction bronchiectasis and decreased lung volumes in organizing and fibrotic phases
Simple PEo (see Figs 1a, 1b, and 7)	Nonsegmental consolidation or GGO, unilateral or bilateral; transient and migratory; spontaneous resolution within 4 weeks is common

Note.—AIP = acute interstitial pneumonia, ARDS = acute respiratory distress syndrome, DAD = diffuse alveolar damage, GGO = ground-glass opacity, HP = hypersensitivity pneumonitis, NSIP = nonspecific interstitial pneumonia, OP = organizing pneumonia, PEo = pulmonary eosinophilia.

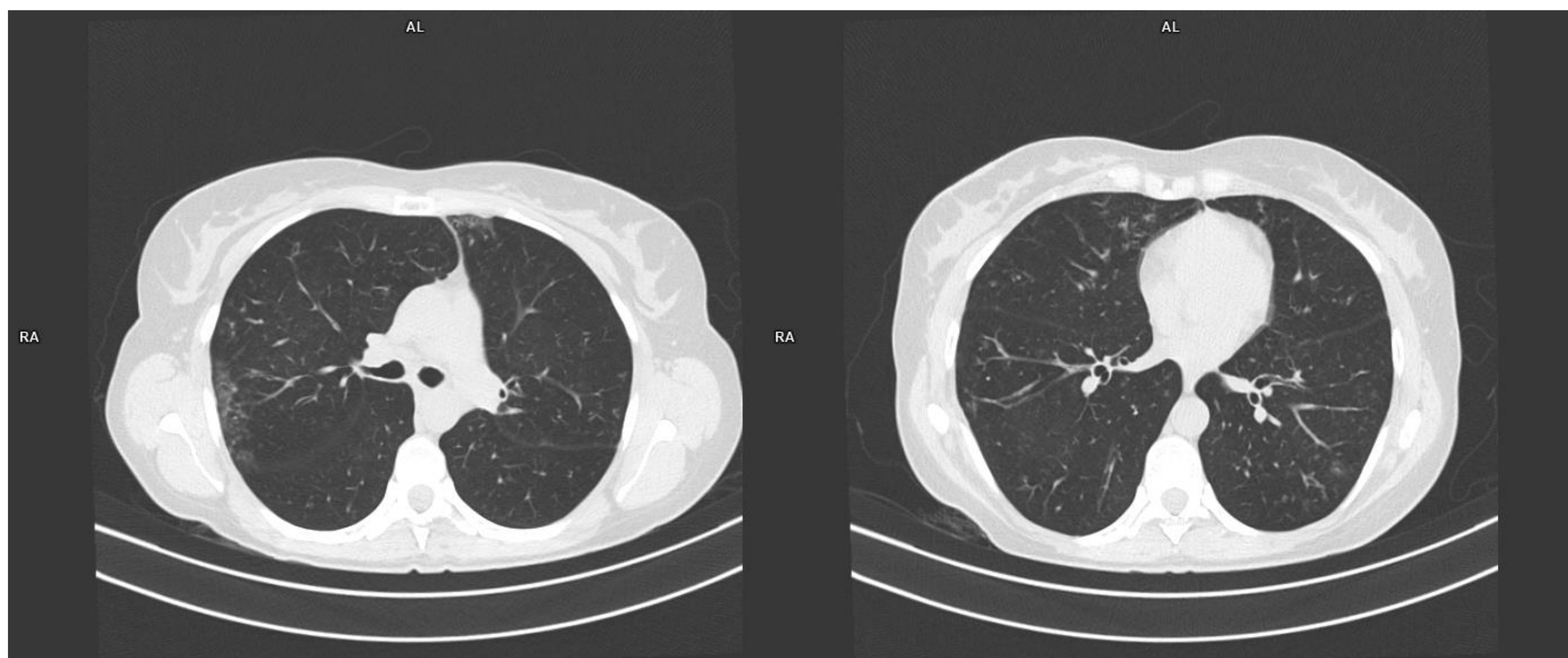
**Figura 4.** Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, Ryerson CJ, Franquet T. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society. *Radiology*. 2021 Mar;298(3):550-566.



**Figura 5:** Paciente de 73 años en tratamiento con inmunoterapia por carcinoma de células renales con patrón compatible con neumonía organizada en contexto de neumonitis secundaria a fármacos. TC con civ 1.5 mm con opacidades alveolares parcheadas en vidrio deslustrado bilaterales.



**Figura 6:** Paciente de 58 años en tratamiento con Idelalisib. Patrón radiológico compatible con daño alveolar difuso (DAD).



**Figura 7:** Mujer de 49 años en tratamiento con anticuerpos monoclonales con disnea a los dos meses del inicio del tratamiento. Patrón radiológico compatible con neumonía eosinofílica simple.

## Reacción granulomatosa sarcoidosis-like y linfadenopatías

En los últimos años con la introducción de nuevos fármacos como nivolumab, se ha visto un incremento de reacciones granulomatosas sarcoidosis-like (**figura 8,9 y 10**). Para el diagnóstico de esta entidad, resulta imprescindible la valoración con datos clínicos, correlación temporal fármaco-síntomas, análisis microbiológicos, y los hallazgos radiológicos torácicos, basándose principalmente en la imagen obtenida mediante TC.

Se estima que esta entidad se presenta en un 5-7% de los pacientes con melanoma en tratamiento con inmunoterapia, presentando una latencia de aproximadamente 3.2 meses desde la introducción del fármaco.

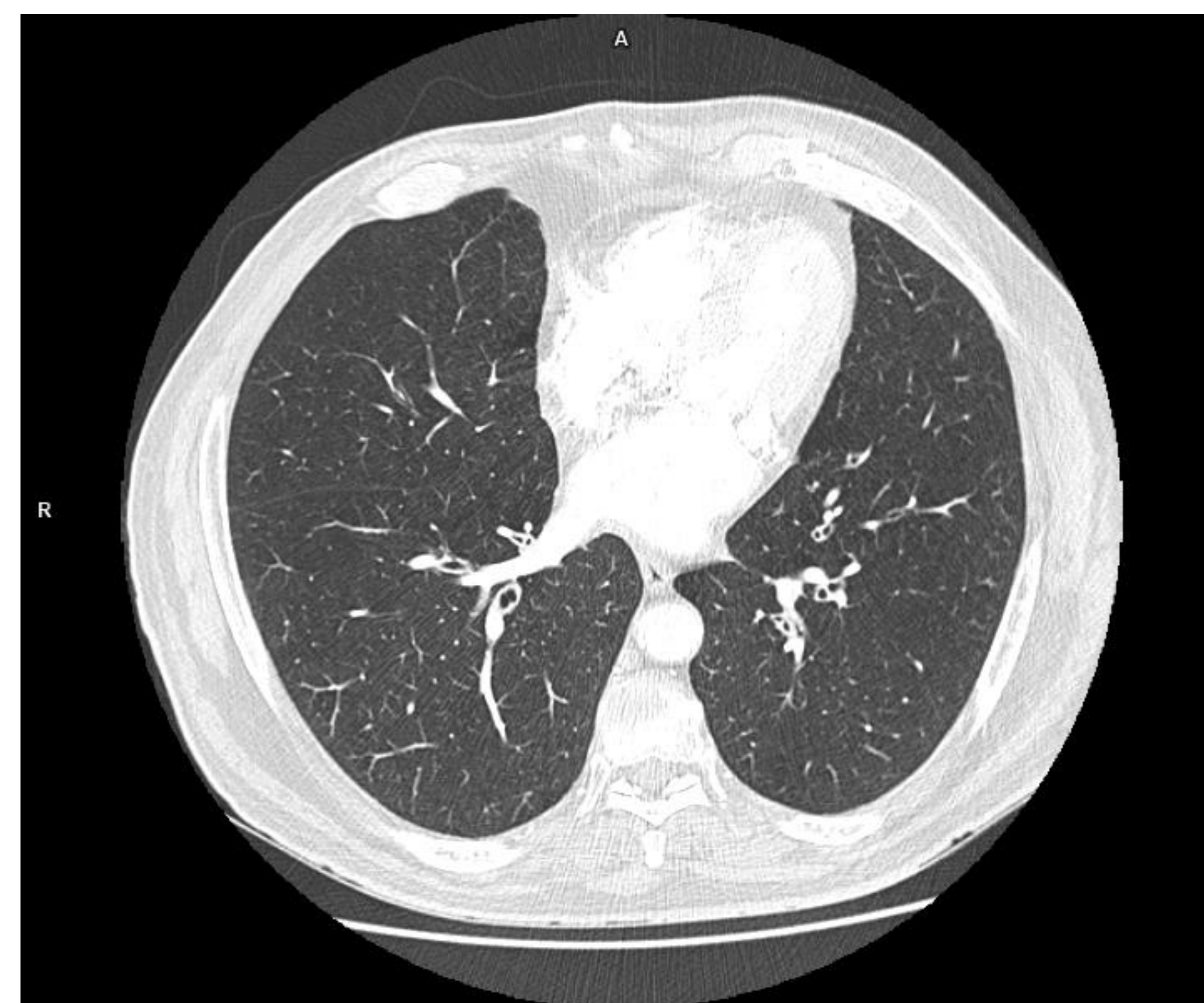
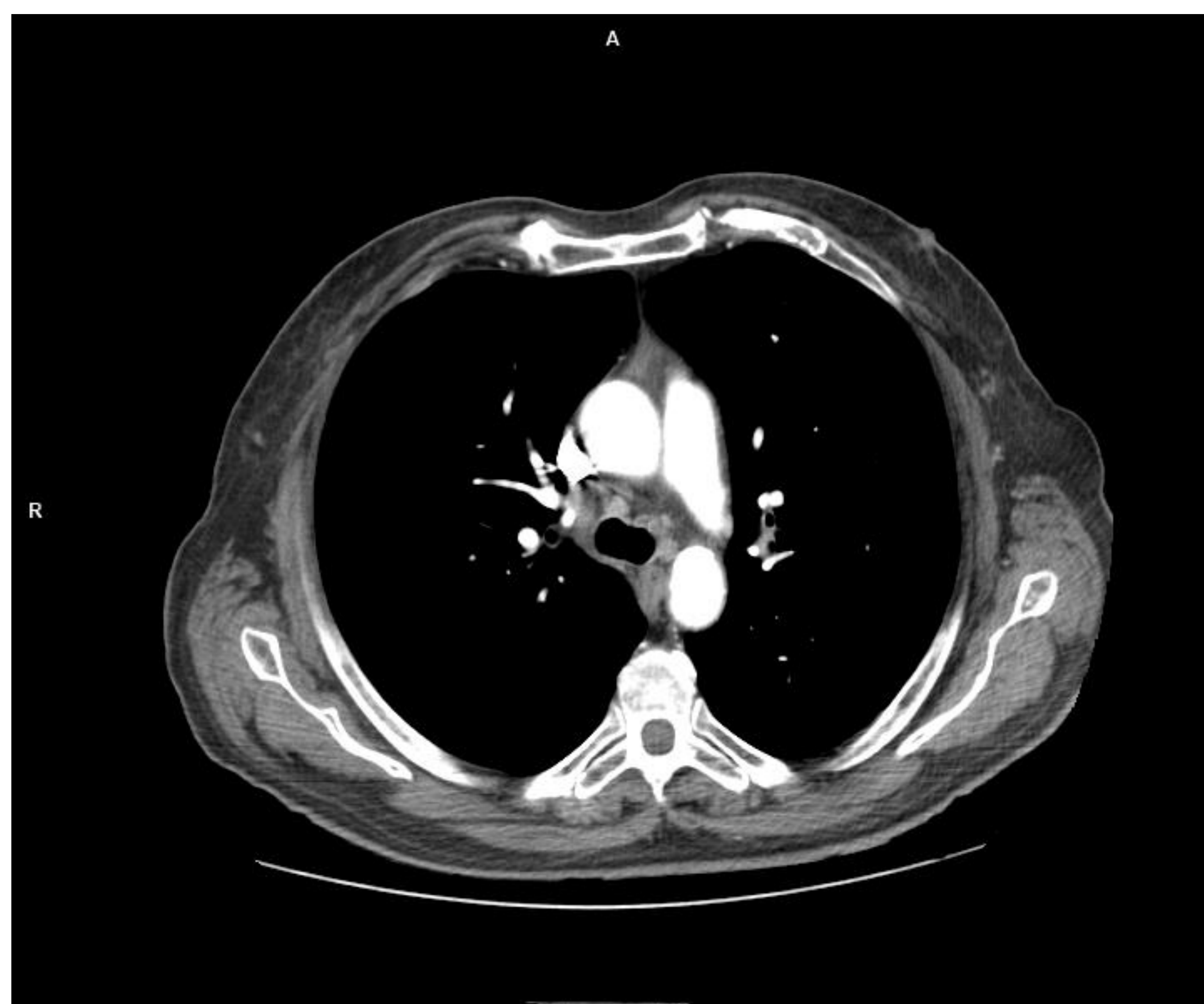
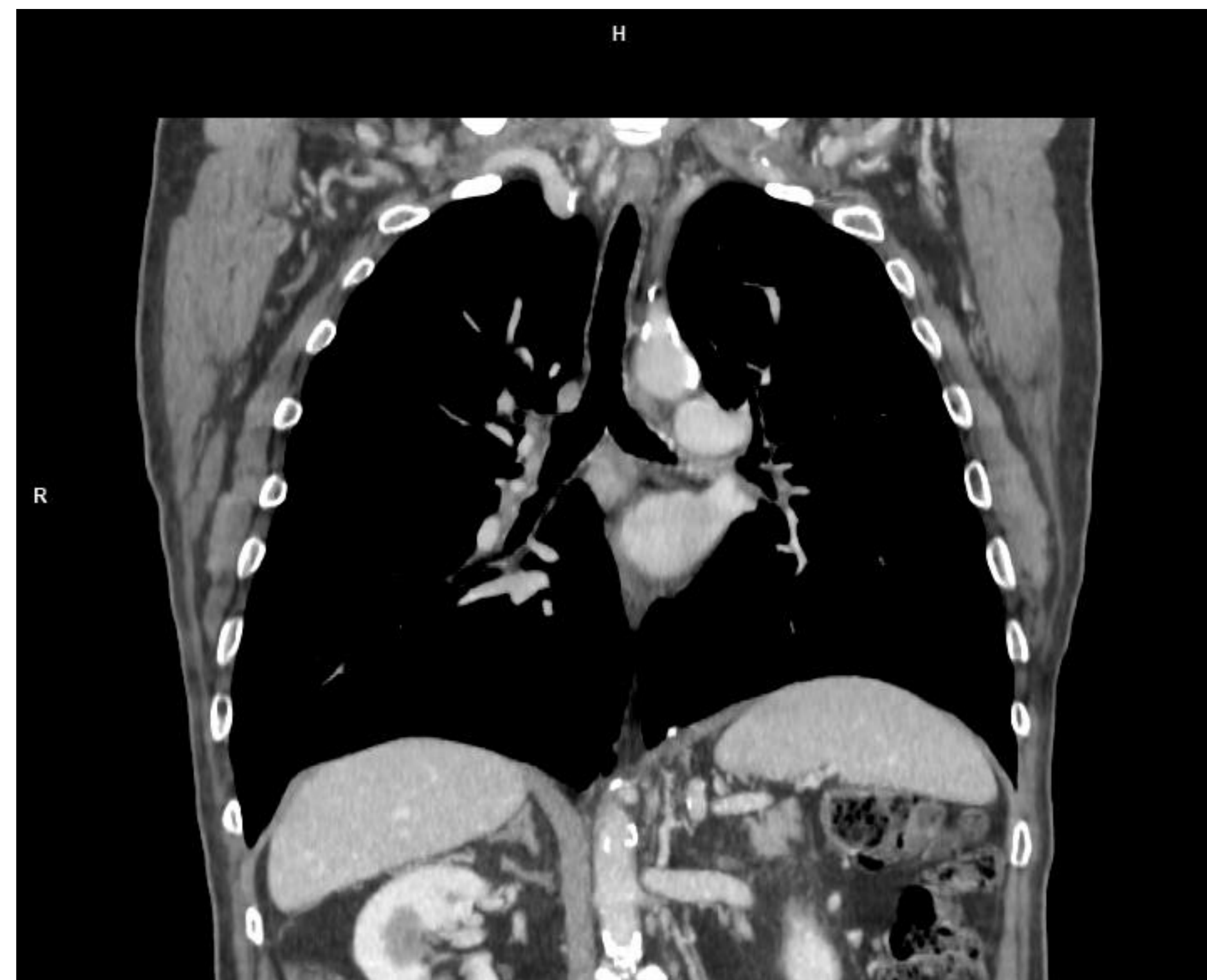
Tras la suspensión del fármaco habitualmente se observa resolución de las manifestaciones radiológicas.

## Hallazgos radiológicos en TC

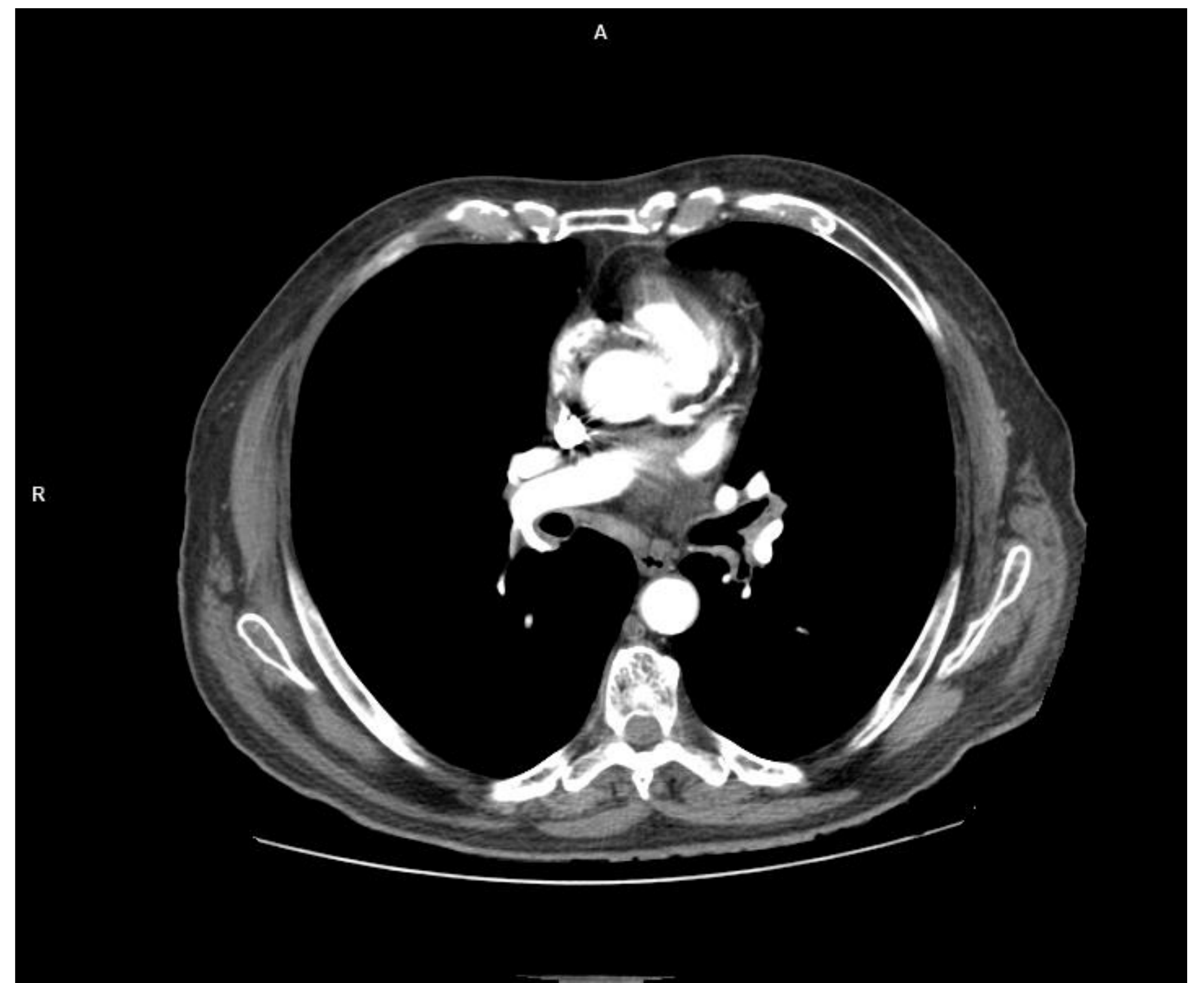
Clásicamente la afectación sarcoidea se presenta como patrón micronodulillar de bordes irregulares de distribución perilinfática, resultado de la afectación granulomatosa del sistema linfático pulmonar a los largo de los haces broncovasculares y los septos interlobulillares, manifestándose como engrosamiento de la mucosa traqueobronquial. Esta afectación se presenta típicamente de manera simétrica predominantemente en campos pulmonares medios y altos con frecuente distorsión arquitectural, hallazgos no presentes habitualmente en la diseminación linfática, el edema pulmonar o el linfoma.

Las adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueales es la manifestación intratorácica más frecuente de la sarcoidosis idiopática.

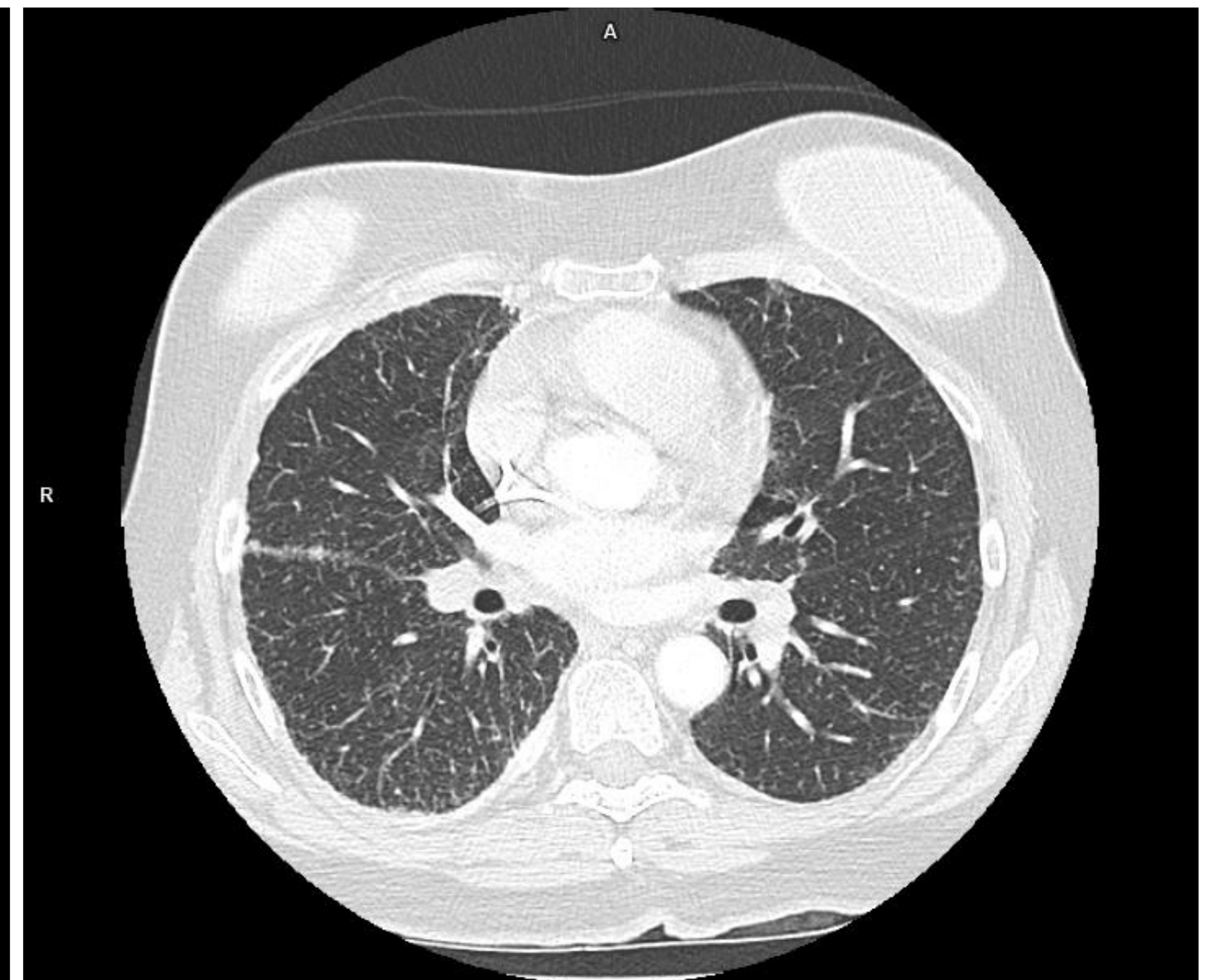
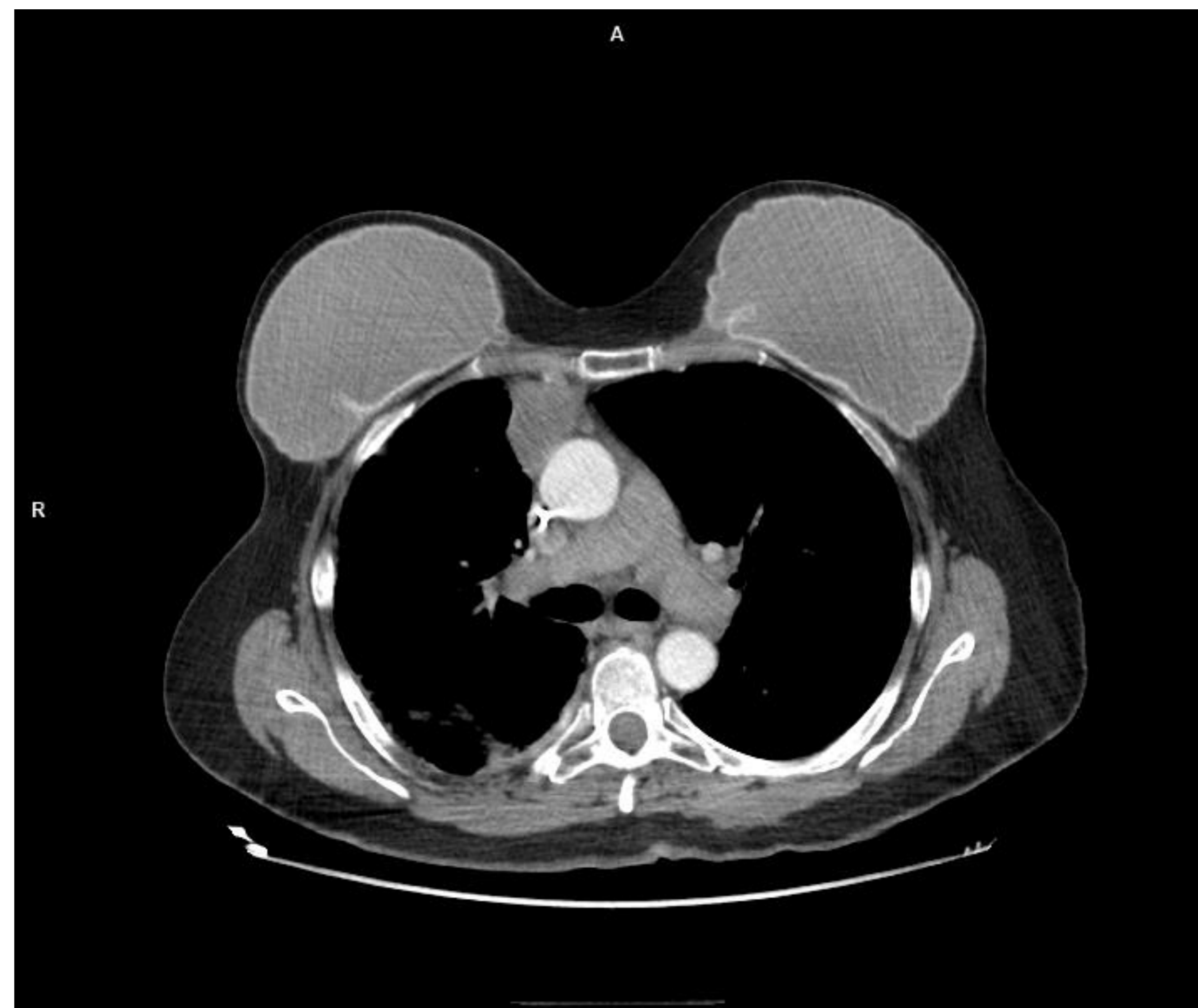
Todos estos hallazgos se encuentran en pacientes en tratamiento con inmunoterapia, siendo imprescindible valorar esta entidad .



**Figura 8:** TC de tórax con civ en paciente de 74 años con diagnóstico de melanoma nodular metastásico en tratamiento con Nivolumab en respuesta completa. Aproximadamente tras 6 meses del inicio de la inmunoterapia, acude por disnea brusca en contexto de broncoespasmo severo. En el estudio TC con ventana de mediastino en plano axial y con reconstrucciones coronales, se identifican adenopatías mediastínicas e hiliares, y engrosamiento difuso de las paredes bronquiales en las imágenes con ventana de pulmón.



**Figura 9.** Tras tratamiento con corticoides y broncodilatadores se objetiva resolución del cuadro clínico. TC de tórax con civ de control, se objetiva disminución del tamaño de los ganglios mediastínicos, así como del engrosamiento parietal de los haces broncovasculares.



**Figura 10:** Mujer de 68 años diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante, actualmente en seguimiento por adenocarcinoma de pulmón con implantes pleurales en tratamiento con quimioterapia y posterior inmunoterapia con Pembrolizumab con rápida progresión. Tras introducción de Atezolizumab, en el estudio de control tras 6 ciclos, respiratoriamente asintomática, se observa estabilidad de la masa mediastínica e incremento del volumen de los ganglios mediastínicos, con patrón micronodular de distribución perilinfática. EBUS y biopsia cutánea confirman reacción sarcoidosis-like en paciente sin existencia previa de sintomatología compatible con sarcoidosis ni situación tumoral sugestiva de reacción relacionada con malignidad.

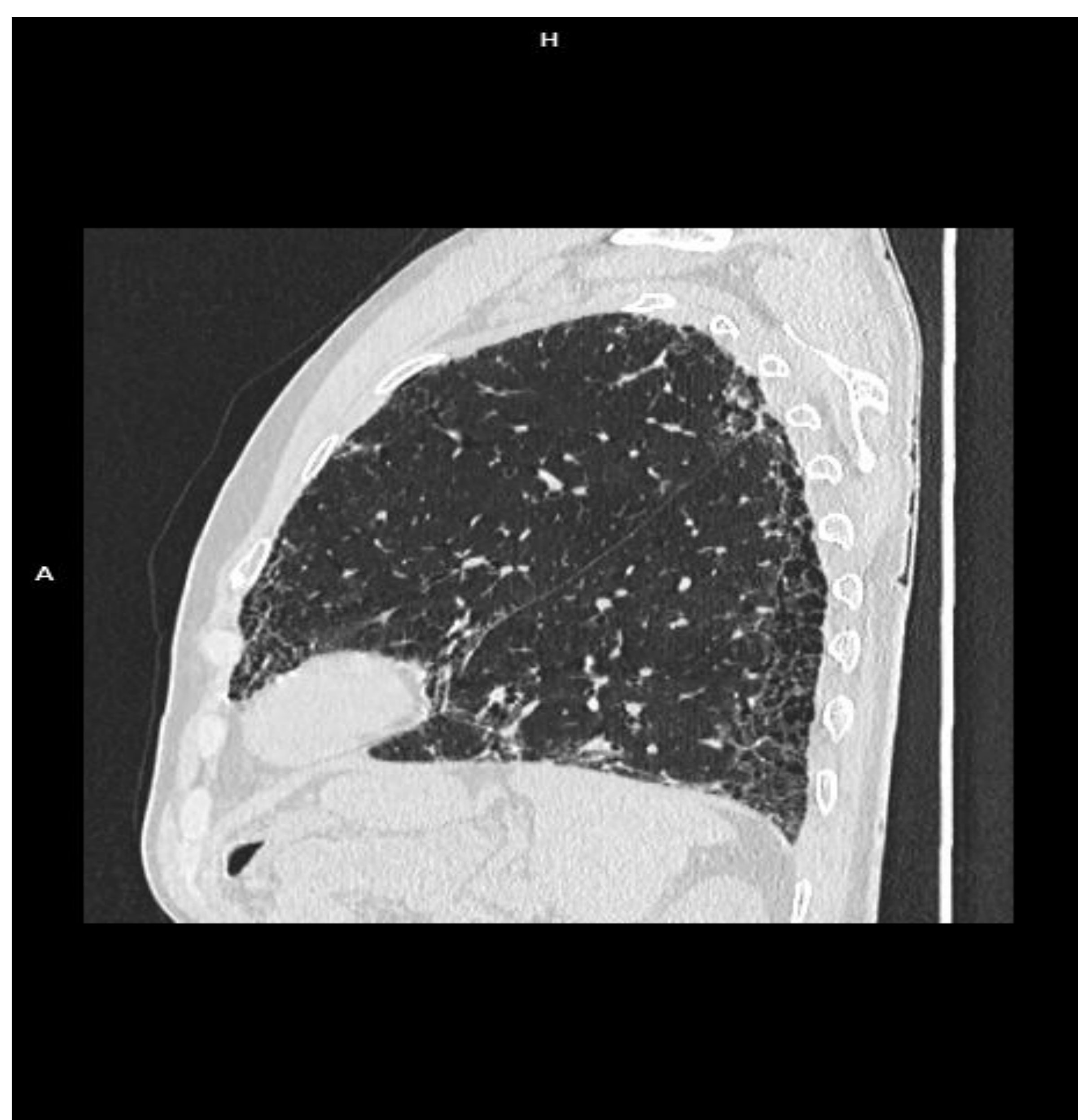


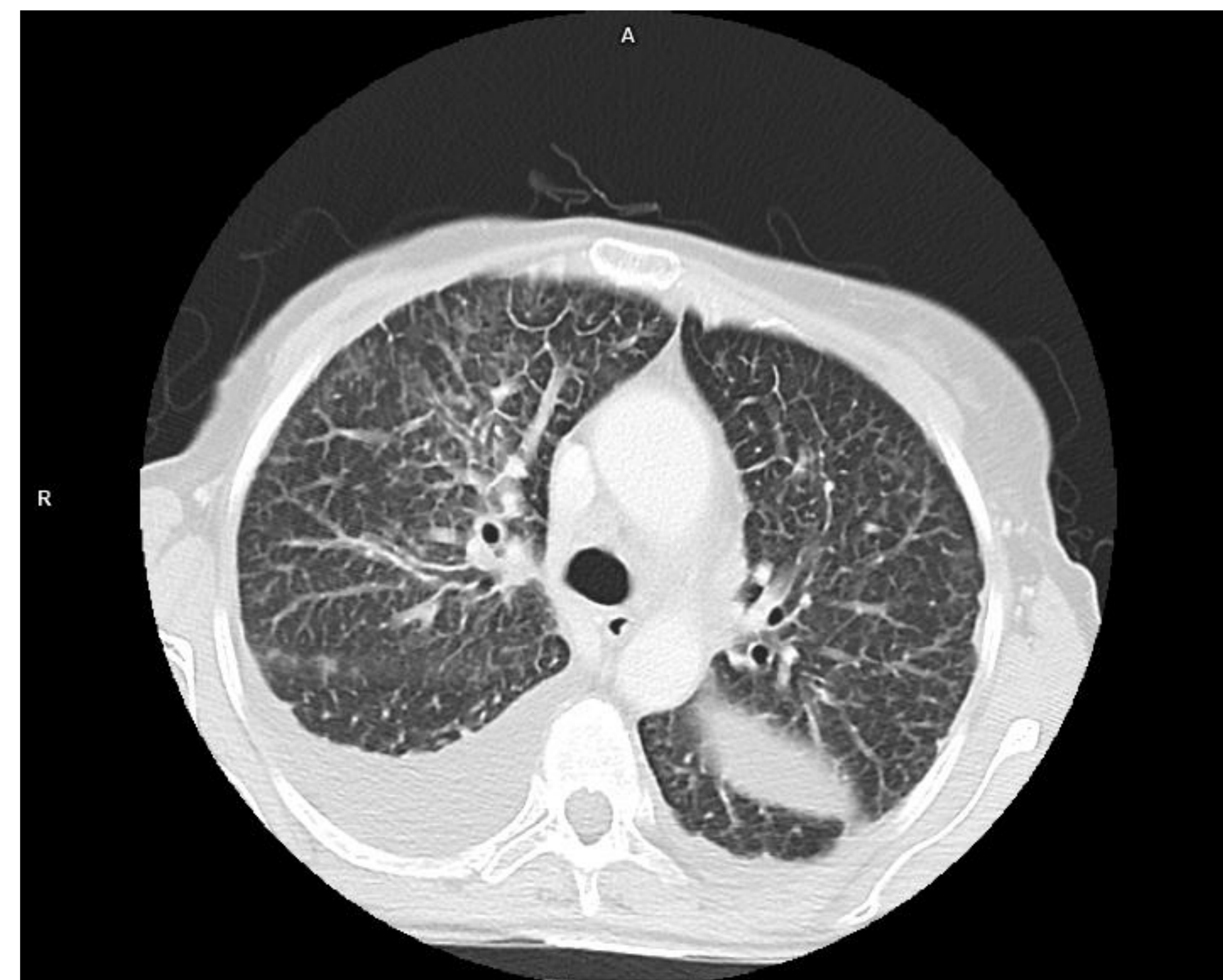
## Diagnóstico diferencial con la reacción granulomatosa sarcoidosis-like y linfadenopatías

Debemos incluir varias entidades como la propia sarcoidosis idiopática (**figura 11**), la linfangitis carcinomatosa (**figura 12**) que típicamente presenta distribución con preferencia hacia los lóbulos inferiores de manera asimétrica o el melanoma metastásico, el cual suele presentarse con adenopatías mediastínicas e hiliares de distribución asimétrica.



**Figura 11:** Paciente con sarcoidosis idiopática y patrón de neumonía intersticial usual.





**Figura 12:** Mujer con adenocarcinoma de pulmón estadio IV. Engrosamiento de septos interlobulillares con distribución asimétrica y leve derrame pleural en paciente con linfangitis carcinomatosa.

Neumoconiosis particularmente tras exposición a carbón pueden presentar nodularidad bilateral subpleural y opacidades centrilobulillares, no de distribución perilinfática.

Asbestosis se suele manifestar como engrosamiento bilateral de septos interlobulillares, sin embargo a diferencia de los pacientes con reacción sarcomatoidea-like presentan patrón restrictivo pulmonar y disminución de la capacidad de difusión.

Beriliosis, entidad englobada dentro de las neumoconiosis se presenta con adenopatías mediastínicas e hiliares bilaterales granulomatosas no caseificantes, indistinguible en muchas ocasiones de los ganglios con afectación sarcoidosa y patrón nodular de distribución similar. Clínicamente estos pacientes presentan disnea, tos, fiebre y pérdida de peso y una exposición ocupacional previa a partículas que sugerirá esta entidad.

Infección por micobacterias, típicamente encontramos patrón micronodular de distribución centrilobulillar, no perilinfática, y predominio en lóbulos superiores. Pacientes habitualmente sintomáticos.

## Conclusión:

Conocer las entidades menos frecuentes causadas por la inmunoterapia como, la reacción granulomatosa sarcoidosis-like, resulta imprescindible para minimizar los errores diagnósticos en el seguimiento de los pacientes oncológicos, consiguiendo una mejor aproximación a la situación clínica real y pudiendo así obtener una opción terapéutica más rápida y adecuada.

Por tanto, debido al auge de la inmunoterapia y al uso extendido de estos fármacos, siendo escasos los casos descritos de efectos adversos pulmonares en la literatura, conviene ser cautos a la hora de asumir que la aparición de adenopatías mediastínicas se deba a una progresión tumoral, ya que podría tratarse de una reacción granulomatosa, condicionando aproximaciones terapéuticas diferentes.

## Referencias bibliográficas:

1. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, Ryerson CJ, Franquet T, Bankier AA, Brown KK, Goo JM, Kauczor HU, Lynch DA, Nicholson AG, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Verschakelen J, Raoof S, Rubin GD, Powell C, Inoue Y, Hatabu H. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society. *Radiology*. 2021 Mar;298(3):550-566.
2. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS. Imaging of Cancer Immunotherapy: Current Approaches and Future Directions. *Radiology*. 2019 Jan;290(1):9-22.
3. Chiang J, Hebroni F, Bedayat A, Pourzand L. Case 286: Sarcoidlike Granulomatosis and Lymphadenopathy- Thoracic Manifestations of Nivolumab Drug Toxicity. *Radiology*. 2021 Feb;298(2):471-475.