

## Neumonía intersticial linfoidea de difícil diagnóstico como primera manifestación de una inmunodeficiencia común variable

Fernando-Daniel Tabares, Luciana Romero, Gustavo Bruno, Andrea Vaucher, Verónica Torres  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Maciel. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay

Recibido: 19/01/2017  
Aceptado: 06/04/2017  
En línea: 30/04/2017

Citar como: Tabares FD, Romero L, Bruno G, Vaucher A, Torres V. Neumonía intersticial linfoidea de difícil diagnóstico como primera manifestación de una inmunodeficiencia común variable. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Abr); 2(1): 45-47.

Autor para correspondencia: Fernando Daniel Tabares. [fernando.tabares@adinet.com.uy](mailto:fernando.tabares@adinet.com.uy)

### Palabras clave

- ▷ Neumonía intersticial linfoidea
- ▷ Inmunodeficiencia variable común
- ▷ Nódulos pulmonares

### Keywords

- ▷ *Lymphoid interstitial pneumonia*
- ▷ *Common variable immunodeficiency*
- ▷ *Pulmonary nodules*

### Resumen

La neumonía intersticial linfoidea es una enfermedad intersticial pulmonar idiopática infrecuente. Es una entidad de diagnóstico difícil, donde los hallazgos radiológicos e histológicos son claves. Es frecuente su asociación con patologías autoinmunitarias como el síndrome de Sjögren o el lupus, inmunodeficiencia común variable y virus de inmunodeficiencia humana. El objetivo del presente trabajo es comunicar un caso de neumonía intersticial linfoidea excepcional por su presentación radiológica inusual, confirmada por biopsia pulmonar y asociada a inmunodeficiencia común variable.

### Abstract

*Lymphoid interstitial pneumonia is an uncommon idiopathic interstitial lung disease. It is generally difficult to diagnose, although the radiological and histopathological findings are determinant. Usually appears in association with variable common immunodeficiency, human immunodeficiency virus and autoimmune diseases like Sjögren syndrome or lupus. The aim of this paper is to report a rare lymphoid interstitial pneumonia case, due to its unusual radiological presentation, confirmed by pulmonary biopsy and associated with variable common immunodeficiency.*

### Puntos destacados

- ▷ Los nódulos pulmonares son una forma infrecuente de presentación radiológica de neumonía intersticial linfoidea.
- ▷ La biopsia pulmonar es fundamental en la valoración de infiltrados pulmonares sin diagnóstico.
- ▷ Ante el diagnóstico de neumonía intersticial linfoidea, debe descartarse el linfoma y buscarse enfermedades asociadas, las cuales inciden en el pronóstico y tratamiento.
- ▷ Se destaca de este caso clínico la presentación de neumonía intersticial linfoidea como primera manifestación de una inmunodeficiencia común variable.

ficiencia común variable (IDCV). El pilar terapéutico son los corticoesteroides. Presentan un mal pronóstico al momento de su diagnóstico.

Se comunica un caso de NIL, como primera manifestación de una inmunodeficiencia común variable, excepcional por su presentación radiológica inusual, confirmada por biopsia pulmonar. Se actualizan las principales características de esta enfermedad.

### Caso clínico

Mujer de 62 años, hipotiroides como único antecedente relevante. La enfermedad actual comienza 3 años antes cuando consulta por tos y fiebre que no mejora con antibióticos. La tomografía computarizada (TC) de tórax mostró áreas de consolidación de distribución periférica y vidrio deslustrado (**Figura 1**), sugestivas de eosinofilia pulmonar. En la analítica de sangre no se muestra eosinofilia periférica. Tras la instauración de tratamiento con corticoides la paciente presentó resolución clínica y radiológica (**Figura 2**).

### Introducción

La neumonía intersticial linfoidea (NIL) es una enfermedad intersticial pulmonar idiopática infrecuente. Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica con alteraciones radiológicas sugestivas y confirmación histológica. Se asocia a patologías autoinmunitarias como síndrome de Sjögren o lupus y a inmunode-



Figura 1. Tomografía al ingreso hospitalario, diciembre de 2012

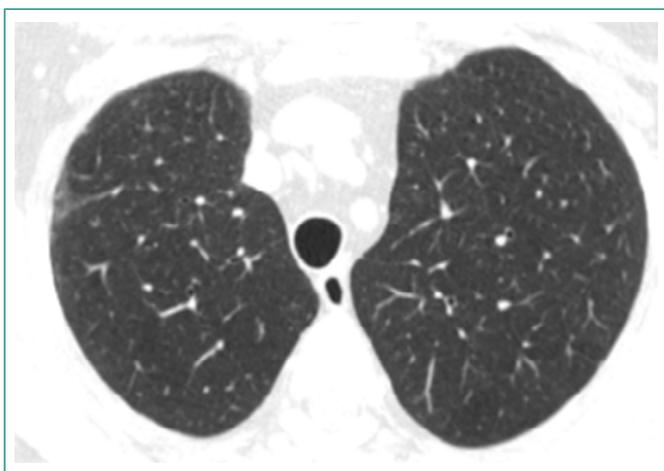


Figura 2. TC de control, después de iniciado el tratamiento, enero 2013

Actualmente consulta por tos, disnea y fiebre. Al examen físico se muestra polipneica, con estertores velcro bilaterales. La gasometría arterial constata insuficiencia respiratoria severa. La radiografía de tórax evidencia imágenes nodulares confluentes bilaterales. La TC de tórax muestra múltiples imágenes pseudonodulares difusas, algunas con broncograma aéreo y áreas de vidrio delustrado (Figura 3).

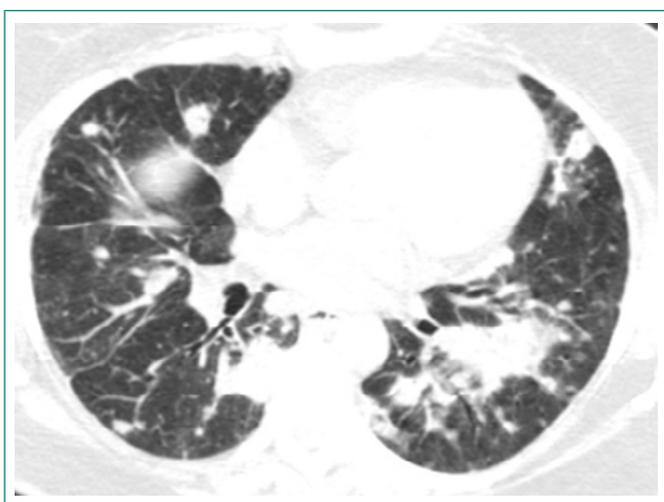


Figura 3. TC actual de tórax

Ante el hallazgo de una enfermedad pulmonar nodular múltiple se realiza una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, no evidenciando alteraciones estructurales y resultando negativa para bacterias, hongos y tuberculosis. Los resultados de anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anti-Ro, anti-La, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, factor reumatoideo, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativos. El proteinograma mostró hipogammaglobulinemia, inmunoglobulina IgG 465 mg/dl (rango normal 800-1.700) e IgA 65,3 mg/dl (rango normal 100-400). Estos valores se confirman en una segunda determinación de Ig. Se descartan causas secundarias de hipogammaglobulinemia, mediante estudios de imagen y laboratorio, sin evidencia de patología neoplásica, en ausencia de tóxicos, se plantea IDCV.

El test funcional respiratorio evidenció un patrón restrictivo, con una capacidad vital forzada (CVF) del 65%, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) del 70%, y la relación VEF<sub>1</sub>/CVF del 110%.

Se completó la valoración diagnóstica con una videotoracoscopia con biopsia. Concluye la presencia de fibrosis e infiltrados inflamatorios comprometiendo los tabiques, con linfocitos pequeños (Figura 4). La inmunohistoquímica fue positiva para componente linfoide (CD20 y CD3).

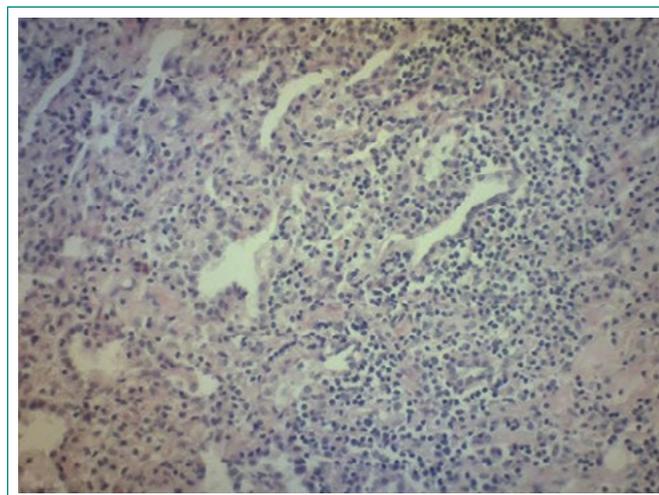


Figura 4. Estudio histológico de muestra obtenida por biopsia pulmonar

Ante estos hallazgos, se realiza el diagnóstico de enfermedad crónica difusa del pulmón, neumonía intersticial linfoidea idiopática, asociada a hipogammaglobulinemia de tipo inmunodeficiencia común variable.

Se inicia tratamiento con corticoides, azatioprina e inmunoglobulina intravenosa mensual, con evolución favorable.

## Discusión

La NIL es una forma poco frecuente de enfermedad pulmonar intersticial difusa<sup>1</sup>. En el contexto histológico se define como una reacción inflamatoria de tipo hiperplásica, no neoplásica, del tejido linfoideo intersticial pulmonar, presentando infiltrado policlonal de células linfoides alrededor de la vía aérea, septos y tejido intersticial<sup>1,2</sup>.

La paciente cursaba una enfermedad respiratoria subaguda, febril, con nódulos pulmonares múltiples, planteándose inicialmente la etiología infecciosa, neoplásica y más alejada, vasculitis y otras enfermedades pulmonares intersti-

ciales. Su presentación radiológica nodular y consolidante tampoco orientó a plantear inicialmente el diagnóstico de NIL.

La NIL predomina en mujeres en una proporción 2,75:1, edad media diagnóstica de 47 años<sup>1</sup>. La presentación clínica es inespecífica, lo que dificulta su diagnóstico. Los síntomas respiratorios subagudos o crónicos más característicos son: tos (71%), disnea (61%), adelgazamiento (16%), fiebre (10%) y dolor pleurítico (6%); y un 5% son asintomáticos<sup>1,3,4</sup>. Pueden presentar síntomas vinculados a enfermedades asociadas, infecciosas o autoinmunitarias<sup>1,3</sup>.

Los estudios de imagen son orientadores, pero no presentan patrones patognomónicos<sup>2</sup>. La radiografía de tórax puede evidenciar un infiltrado reticular o procesos nodulares peribronquio-vasculares<sup>1,3</sup>. Los hallazgos más característicos en la TC de tórax son áreas de vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares y quistes pulmonares (82% casos)<sup>3,4</sup>. La combinación de vidrio deslustrado y quistes es altamente sugestiva<sup>5</sup>. Raramente presentan panalización y nódulos periféricos menores de 1-2 cm<sup>5</sup>.

Los test respiratorios funcionales muestran reducción de volúmenes pulmonares, con un patrón restrictivo, hallazgo presente en este caso. Existe disminución de la difusión de monóxido de carbono e hipoxemia<sup>1,3</sup>.

La disproteinemia (60-80% casos) es una alteración frecuente, habitualmente en forma de hipergammaglobulinemia de tipo policlonal<sup>1,3</sup>.

Se ha descrito asociación con múltiples patologías (Tabla 1)<sup>4,6</sup>. El 25% de los casos de NIL se asocian a síndrome de Sjörgen, sin embargo, sólo un 1% de los pacientes con este síndrome presentan NIL<sup>2,3</sup>. La asociación con hipogammaglobulinemias policlonales, como IDCV, es cercana al 10%<sup>2,6</sup>.

NIL	
<b>Aislada: idiopática, 20% no se asocia a otra patología</b>	
<b>Asociada</b>	
• Patología autoinmunitaria (39%):	
- Síndrome de Sjörgen	
- Artritis reumatoide	
- Lupus	
- Enfermedad celíaca	
- Tiroiditis de Hashimoto	
- Anemia perniciosa	
- Miastenia <i>gravis</i>	
- Cirrosis biliar primaria	
• Estados de inmunodeficiencia (14%):	
- Asociado gammapatía policlonal	
- Inmunodeficiencia común variable	
- VIH	
• Infecciosa:	
- Virus de Epstein Barr	
- Neumonitis por <i>Legionella</i> , BK*, <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>	
*BK: bacilo de Koch, tuberculosis	

**Tabla 1.** Enfermedades asociadas a neumonía intersticial linfoidea

Dado las dificultades diagnósticas, se realizó biopsia pulmonar. Los hallazgos histológicos fueron contundentes de NIL, con demostración de un infiltrado linfocitario difuso, proliferación benigna y policlonal a nivel del intersticio pulmonar, con predominio de septos y área peribroncovascular<sup>1,3</sup>. La demostración de infiltrado policlonal de células B distingue NIL de los linfomas.

El diagnóstico de IDCV se basa en la disminución o ausencia en la producción de anticuerpos, con una reducción de 2 desviaciones estándar en suero de

IgG y al menos otra Ig (IgA o IgM), como se confirmó en esta paciente. Es consecuencia de un defecto genético que afecta a los linfocitos B. Los estudios moleculares en búsqueda del defecto genético causal no están disponibles en Uruguay. Se planteó IDCV por asociar una patología estrechamente relacionada como la NIL y haberse descartado causas secundarias de inmunodeficiencia<sup>7</sup>.

El tratamiento se basa en la publicación de casos. En la NIL idiopática se inicia tratamiento con corticoides, prednisona, 1 mg/kg/día durante 8-12 semanas, hasta estabilizar la enfermedad e iniciar un descenso progresivo. Frente a la mala respuesta, puede asociarse inmunosupresores como ciclosporina<sup>3,6</sup> o micofenolato mofetilo<sup>8</sup>. Otras opciones terapéuticas, como azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilo, presentan respuesta variable<sup>1,3</sup>. Frente a una NIL con patología asociada, se debe incluir el tratamiento de la misma<sup>1,3,4</sup>.

En los casos de IDCV se debe asociar tratamiento de reemplazo con inmunoglobulinas intravenosas mensuales (300 a 600 mg/kg mensual)<sup>2,8</sup>. Este tratamiento disminuye la aparición de complicaciones infecciosas, pero no la afección pulmonar<sup>2</sup>.

La enfermedad puede evolucionar a la aparición de fibrosis pulmonar<sup>1,4</sup>. Un 52% de los casos evoluciona a la mejoría clínica con el tratamiento correcto, el 11% permanecen estables y un 37% fallecen en los primeros 20 meses del diagnóstico<sup>1</sup>.

Se ha descrito la progresión hacia el linfoma pulmonar. Aún queda dilucidar si realmente progresan al linfoma o si fueran desde un principio linfocitos monoclonales que pasaron desapercibidos<sup>1,3</sup>.

La paciente, a los 18 meses del diagnóstico y tras iniciar tratamiento con prednisona, azatioprina y reemplazo con inmunoglobulinas, está estable. Se continúa el seguimiento en nuestro centro, no requiriendo nuevas internaciones.

## Bibliografía

- Zamora A, Barrera L, Mendoza F. Neumonía intersticial linfoidea en adultos. *Inst Nal Enf Resp.* 2009; 22(2): 109-116.
- Peralta G, Villagómez R, Bosio M, Quadrelli S, Chertcoff J, Vigovich F. Neumonía intersticial linfoidea asociada a inmunodeficiencia común variable. *Medicina (Buenos Aires).* 2011; 71(5): 462-464.
- Swigris J, Berry G, Raffin T, Kuschner W. Lymphoid Interstitial Pneumonia, A Narrative Review. *Chest Journal.* 2002; 122: 2150-2164.
- Ancochea J. Consenso para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46 (Supl 5): 2-21.
- Encinas J, Corral M, Fernández G, Águeda D, de Castro F. Aproximación al diagnóstico radiológico de las neumonías intersticiales idiopáticas. Hallazgos en tomografía computarizada de alta resolución. *Elsevier-Radiología.* 2012; 54(1): 73-84.
- Matsubara M, Koizumi T, Wakamatsu T, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Lymphoid Interstitial Pneumonia Associated with Common Variable Immunoglobulin Deficiency. *Inter Med.* 2008; 47: 763-767.
- Weiler C, Bankers-Fulbright J. Common Variable Immunodeficiency: Test Indications and Interpretations. *Mayo Clin Proc.* September 2005; 80(9): 1187-1200.
- Tashtoush B, Memarpour R, Ramírez P, Bejarano P, Mehta J. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease as the first manifestation of common variable immunodeficiency. *Clin Respir J.* 2016. doi: 10.1111/crj.12511.