

## NEUMONIA INTERSTICIAL LINFOIDEA ASOCIADA A INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE

GONZALO PERALTA<sup>1</sup>, RENZO VILLAGOMEZ<sup>1</sup>, MARTIN BOSIO<sup>1</sup>, SILVIA QUADRELLI<sup>1</sup>,  
JULIO CHERTCOFF<sup>1</sup>, FELIX VIGOVICH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumonología, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Británico de Buenos Aires

**Resumen** La neumonía intersticial linfoidea (NIL) es una rara entidad, descrita como hiperplasia no neoplásica del tejido linfoide pulmonar y clasificada dentro de las enfermedades intersticiales idiopáticas. Se la ha descrito asociada a infección por HIV, fenómenos autoinmunes, hipergammaglobulinemia policlonal o menos frecuentemente a hipogammaglobulinemia. Presentamos una paciente de 66 años de edad con diabetes mellitus, síndrome de Sjögren e hipertensión arterial, derivada a nuestro centro por tos seca y disnea clase funcional II-III. En el examen físico presentaba rales tipo "velcro" bibasales y esplenomegalia. Los estudios de laboratorio evidenciaron plaquetopenia (50 000/mm<sup>3</sup>) e hipogammaglobulinemia; la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax mostró compromiso intersticial bibasal, con nódulos peribroncovasculares menores a un centímetro. Se realizó una videotoracoscopia con biopsia pulmonar, la anatomía patológica mostró hallazgos compatibles con neumonía intersticial linfoidea. Se inició tratamiento con metilprednisona 40 mg/día vía oral e infusión endovenosa de gammaglobulina 500 mg/kg, mensual, evolucionando con mejoría clínico-radiológica. Por persistencia de plaquetopenia, asociada a hiperesplenismo, se realizó esplenectomía con buena respuesta. En la anatomía patológica no se observó clonalidad linfoide.

**Palabras clave:** inmunodeficiencia común variable, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedades del sistema inmune

**Abstract** *Interstitial lymphoid pneumonia associated with common variable immunodeficiency.* The interstitial lymphoid pneumonia (LIP) is an uncommon disorder, described as non-neoplastic lung lymphoid tissue hyperplasia and classified as an interstitial lung disease. It has been described in association with HIV infection, autoimmune disorders, polyclonal hypergammaglobulinemia and less frequently, with hypogammaglobulinemia. We report the case of a 66 year old female patient with a history of diabetes, Sjögren syndrome and hypertension. She was referred to our hospital due to a dry cough and dyspnea (FC II-III). The physical examination showed bilateral dry crackles and splenomegaly. Laboratory studies showed thrombocytopenia (50 000/mm<sup>3</sup>) and hypogammaglobulinemia. A computed tomography thoracic scan showed interstitial bilateral basal lung infiltrates with small peribroncovascular nodules. A lung biopsy was made by thoracoscopy and reported LIP. Initial treatment consisted of oral methylprednisone, 40 mg daily, and once a month intravenous gammaglobulin 500 mg/kg, with good clinical and radiological response. A splenectomy was done due to persistent thrombocytopenia associated with hypersplenism, with good response of the platelets counts. No lymphoid clonal or other associated disease was detected.

**Key words:** common variable immunodeficiency, interstitial lung disease, immune system diseases

La neumonía intersticial linfocítica (NIL) es una infrecuente<sup>1</sup> entidad clínica y está descrita como una reacción inflamatoria tipo hiperplásica, no neoplásica, del tejido linfoideo intersticial pulmonar, probablemente frente a estímulos externos o secundaria a enfermedades sistémicas asociadas<sup>2</sup>. Fue inicialmente descrita por Liebow y Carrington en 1969 y clasificada como neumonía intersticial idiopática (NII); posteriormente, en la clasificación de Anne Katzeinstein de 1998 fue removida del grupo de

NII<sup>2</sup>, ya que aunque su origen es idiopático, en algunos casos se la considera como una enfermedad linfoproliferativa pulmonar<sup>3</sup>. Posteriormente, en el consenso de la ATS/ERS de 2002, la NIL se definió como infiltrado difuso policlonal de células linfoideas alrededor de la vía aérea, septos y tejido intersticial pulmonar<sup>4</sup>. Frecuentemente está asociada a disproteinemia con hipergammaglobulinemia<sup>2,3</sup> aunque en aisladas ocasiones se ha descrito la asociación con hipogammaglobulinemia. Algunos casos responden favorablemente a los corticoides sistémicos y otros progresan a fibrosis terminal<sup>5,6</sup>.

Ha sido comunicada su asociación a infecciones virales como HIV<sup>7</sup> o mononucleosis, a enfermedades autoinmunes y a inmunodeficiencia común variable<sup>3</sup>. El compromiso pulmonar en esta última enfermedad es considerado un factor de mal pronóstico<sup>8</sup>.

Recibido: 20-VII-2010

Aceptado: 24-VIII-2011

**Dirección postal:** Dr. Gonzalo Peralta, Servicio de Neumonología, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, CP C1280AEB, Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-011) 43096400 int. /1170 e-mail: gonzaperalta@gmail.com

## Caso clínico

Mujer de 66 años de edad con antecedentes de síndrome de Sjögren, diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica no oligúrica.

Refería tos seca intermitente de dos años de evolución, que no respondía a tratamientos habituales, acompañada de disnea de esfuerzo lentamente progresiva hasta clase funcional II-III al momento de la consulta.

La radiografía de tórax evidenciaba opacidades retículo-nodulillares bibasales, y una TAC de tórax de alta resolución infiltrados bibasales reticulares con vidrio esmerilado, dilataciones bronquiales múltiples centro-acinares y pequeños nódulos peribroncovasculares (Fig. 1). Debido a estos hallazgos se le realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial que no aportó elementos diagnósticos.

Fue derivada a nuestro centro para su evaluación. Al examen físico presentaba palidez cutáneo mucosa y rales bibasales tipo "velcro". El laboratorio informó 50 000 plaquetas, serologías virales negativas y perfil inmunológico general (FAN, FR, C3, C4) normal. La ecografía abdominal mostró esplenomegalia homogénea de 20 cm de diámetro mayor con doppler hepático sin signos de hipertensión portal. Se realizó punción aspirativa y biopsia de médula ósea con resultados normales, y frotis de sangre que confirmó plaquetopenia. El examen funcional respiratorio evidenció un patrón restrictivo leve y una difusión de monóxido de carbono (DLCO) normal.

Se decidió realizar biopsia pulmonar por videotoracosco-  
pia. En la Fig. 2-A se observa un preparado en 100 X con tinción de hematoxilina y eosina que evidenció infiltrado linfocitario intersticial conformando folículos; se realizó además inmunocitoquímica para la determinación de CD20 (Fig. 2-B) y de CD3 (Fig. 2-C) que confirmó la naturaleza policlonal del

proceso, compatible con el diagnóstico de NIL. La paciente comenzó tratamiento con metilprednisona 40 mg/día vía oral y se completaron estudios hallándose hipogammaglobulinemia policlonal asociada (IgM 25 mg/dl, IgG 270 mg/dl, IgA 8 mg/dl, IgE < 1 mg/dl) por lo cual fue evaluada por el servicio de inmunología, interpretándose como inmunodeficiencia común variable, por lo cual se agregó tratamiento con gammaglobulina endovenosa mensual (500 mg/kg mensual). Evolucionó en forma favorable con mejoría de la disnea y del compromiso radiológico.

Ante la persistencia de plaquetopenia con disminución de la vida media plaquetaria y esplenomegalia, se decidió realizar esplenectomía con buena respuesta, normalizando el recuento plaquetario y sin hallazgo de clonalidad linfoides en la patología.

Continuó luego bajo tratamiento con metilprednisona 20 mg/día vía oral por tres meses con posterior reducción gradual, manteniendo la mejoría clínica y funcional. La TAC de tórax mostró persistencia de los nódulos peribroncovasculares aunque con reducción de tamaño y número.

## Discusión

Los desórdenes linfoproliferativos representan un grupo heterogéneo de entidades que raramente se presentan con afectación primaria en el pulmón. En este grupo se incluyen: pseudolinfoma, granulomatosis linfomatosa, neumonía intersticial por células plasmáticas, linfoma pulmonar primario, linfadenopatía angioinmunoblástica, angieítis linfocítica, granulomatosis benigna y neumonía

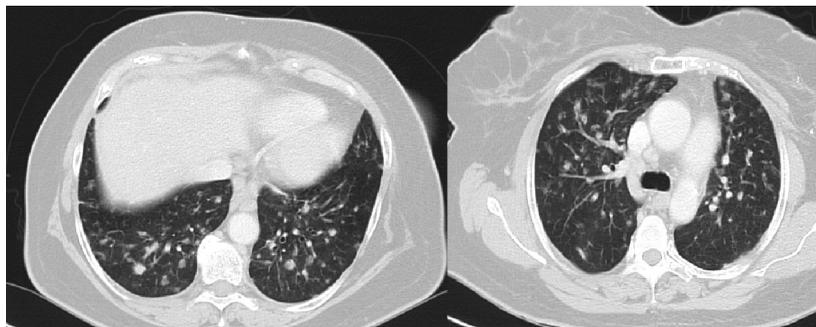


Fig. 1.— TAC de tórax de alta resolución que evidenció infiltrados bibasales reticulares con vidrio esmerilado, dilataciones bronquiales múltiples centro-acinares y nódulos peribroncovasculares de entre 3 y 8 mm.

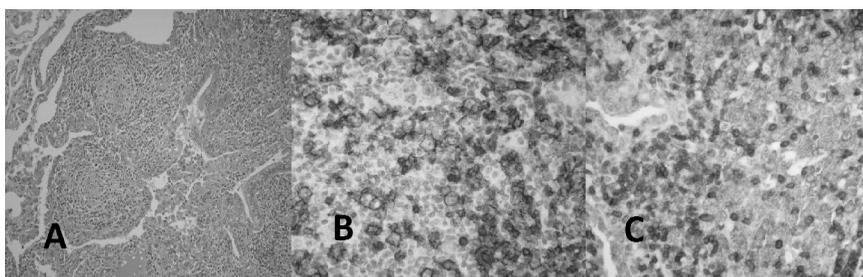


Fig. 2.— A: Preparado en 100 X con tinción de hematoxilina y eosina que evidencia infiltrado linfocitario intersticial conformando folículos. B: Inmunocitoquímica para la determinación de CD20. C: Inmunocitoquímica para la determinación de CD3.

intersticial linfoidea<sup>9</sup>. Esta última se manifiesta clínicamente como una enfermedad de evolución subaguda o crónica, con tos seca, disnea de esfuerzo, astenia, febrícula y sudoración nocturna; al examen físico suelen hallarse rales tipo "velcro" a predominio bibasal. En el examen funcional respiratorio puede presentar un patrón restrictivo con disminución en grado leve de la difusión de CO.

Los estudios por imágenes son orientadores pero no patognomónicos y no permiten diferenciar procesos benignos de malignos<sup>8</sup>, se suelen observar nódulos peribroncovasculares con vidrio esmerilado y quistes; es de destacar que aunque se desconoce el motivo no se han descrito quistes en imágenes de casos asociados a inmunodeficiencia común variable<sup>8</sup>. El diagnóstico de esta entidad se basa en la confirmación histológica, caracterizada por infiltrado linfocitario difuso con proliferación benigna y policlonal de células maduras T o B en el intersticio pulmonar, con predominio en septos y área peribroncovascular.

Está descrito que alrededor de 60-80% de los casos de neumonía intersticial linfoidea se asocian a disproteinemia, la mayoría de tipo hipergammaglobulinemia policlonal<sup>10</sup>. La asociación con hipogammaglobulinemia policlonal, incluyendo la inmunodeficiencia común variable (IDCV), es infrecuente y existen sólo aisladas publicaciones de estos casos en la literatura<sup>2,10</sup>, aunque se estima que hasta el 10% de los casos de IDCV se asocian a NIL<sup>8</sup>. Se ha descrito que el 82% de las NIL tienen quistes y nódulos peribroncovasculares en la tomografía<sup>10</sup> y se estima que más del 30% de los pacientes con NIL progresan a un linfoma maligno, principalmente los que presentan la asociación descrita<sup>6</sup>, aunque se desconoce la etiopatogenia de esta relación.

El tratamiento óptimo no está estandarizado y en la literatura sólo se hallan recomendaciones de expertos. Se plantea la utilización de corticoides, y en casos de mala respuesta o pobre pronóstico está descrito el uso de inmunosupresores como ciclosporina A<sup>4</sup>. Cuando existe IDCV se debe agregar tratamiento de remplazo con inmunoglobulina endovenosa mensual<sup>4</sup>.

Está informada la asociación de IDCV con anemia hemolítica, enfermedades autoinmunes y la presencia de esplenomegalia, siendo esta última de peor pronóstico<sup>11</sup>.

La paciente tenía esplenomegalia marcada y plaquetopenia con vida media plaquetaria disminuida, por lo que requirió esplenectomía, mostrando luego recuperación del recuento plaquetario, sin hallazgo de infiltración esplénica en la anatomía patológica.

Por lo descrito en esta presentación destacamos la importancia de considerar la asociación entre NIL e IDCV, ya que modificaría el pronóstico y el tratamiento a seguir. Así también es particular de este caso la asociación de NIL e IDCV a plaquetopenia con hiperesplenismo, no descrito en publicaciones previas.

**Conflictos de interés:** no existen conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Quadrelli S, Lyons G, Ciallella L, Iotti A, Chertcoff J. Biopsia en enfermedad intersticial pulmonar. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 691-7
2. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am* 1973; 57: 809-43.
3. Rosen FS, Ralph JP, Wedgwood ME, et al. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 1-24.
4. Davies CW, Juniper MC, Gray W, et al. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinemia treated with cyclosporine A. *Thorax* 2000; 55: 88-90.
5. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 364-9.
6. Martínez García MA, de Rojas MD, Nauffal Manzur, et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med* 2001; 95: 191-5.
7. Sebastian A, Mathurin SL, Alonso HO. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 623-30.
8. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 415-21.
9. Bragg DG, Chor PJ, Murray KA, et al. Lymphoproliferative disorders of the lung: histopathology, clinical manifestations, and imaging features. *Am J Rev* 1994; 163: 273.
10. Zamora A, Barrera L, Mendoza F, et al. Neumonía intersticial en adultos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2009; 22: 2.
11. Mikako M, Tomonobu K, Toshihide W, et al. Lymphoid interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency. *Intern Med* 2008; 47: 763-7.

## ----- ¿QUÉ ES UN CREADOR?

*Es un hombre que en algo perfectamente conocido encuentra aspectos desconocidos. Pero, sobre todo, es un exagerado.*

Ernesto Sábato (1911-2011)

*El escritor y sus fantasmas* (1964). Buenos Aires; Emecé, 1976, p 187