

Enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa (GLILD) asociada a inmunodeficiencia común variable

Juan Martínez-Andrés¹, Patrick Teixeira de Sousa-dos Santos¹, Irene Ferrando-Fabra² y Ramón Leopoldo Canet¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Can Misses, ²Atención Primaria, Centro de Salud Can Misses, Ibiza (Islas Baleares), España

Recibido: 23/05/2022

Aceptado: 14/09/2022

En línea: 31/12/2022

Citar como: Martínez-Andrés J, Teixeira de Sousa-dos Santos P, Ferrando-Fabra I, Canet RL. Enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa (GLILD) asociada a inmunodeficiencia común variable. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (diciembre); 7(3): 13-16. doi: 10.32818/reccmi.a7n3a5.

Cite this as: Martínez-Andrés J, Teixeira de Sousa-dos Santos P, Ferrando-Fabra I, Canet RL. *Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) associated with common variable immune deficiency*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (December); 7(3): 13-16. doi: 10.32818/reccmi.a7n3a5.

Autor para correspondencia: Juan Martínez-Andrés. juan.martinezand@gmail.com

Palabras clave

- Inmunodeficiencia común variable
- Enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa

Resumen

La inmunodeficiencia común variable presenta, a lo largo de su curso, diversas complicaciones, principalmente de índole infecciosa, siendo poco conocida la enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa, cuyo principal órgano afectado es el pulmón. La evidencia más reciente indica mejoría clínica de estos cuadros con tratamientos combinados inmunosupresores. A continuación, describimos el caso de una paciente con tos de larga data que finalmente se diagnosticó de enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa y su evolución con el tratamiento planteado.

Keywords

- Common variable immunodeficiency
- Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease

Abstract

Common variable immunodeficiency presents complications with its evolution, mainly of an infectious profile; lymphocytic and granulomatous interstitial lung disease is a lesser-known entity that primarily affect the lungs. The most recent evidence indicates that combined immunosuppressive treatments are the ones that achieve the most significant clinical improvement. We present the case of a patient with a long-standing cough who was finally diagnosed with lymphocytic and granulomatous interstitial lung disease and its evolution with the proposed treatment.

Puntos destacados

- La presencia de clínica respiratoria de larga data en pacientes con inmunodeficiencia común variable ha de levantar las sospechas ante una posible enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y granulomatosa dado su diferente pronóstico, así como planteamiento terapéutico.

Tratada en 2005 en Digestivo por un cuadro de diarrea de larga data. Se le realizó una biopsia de íleon terminal (hiperplasia de folículos linfoides) y colon (colitis colágena), que se asoció inicialmente al consumo de inhibidores de la bomba de protones autoadministrada, dado el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos por dismenorrea. Tras ser retirado, persistía la clínica y se le administró Budesonida 9 mg cada 24 horas. Ocho años más tarde, es valorada de nuevo por alternancia de ritmo intestinal con aislamiento de *Campylobacter jejuni* en coprocultivo.

Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa (GLILD, del inglés *Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease*) es una de las complicaciones del ámbito no infeccioso de mayor gravedad e infrecuente entre los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable (IDCV)^{1,2}. Su diagnóstico condiciona el pronóstico y manejo siendo un desafío para el clínico.

Caso clínico

Antecedentes personales y enfermedad actual

Mujer de 47 años, española, de raza caucásica sin hábitos tóxicos. Trabaja en el ámbito sociosanitario y reside en un entorno urbano de la isla de Ibiza (Islas Baleares), sin animales de compañía ni contacto con animales de campo.

Historia de infecciones respiratorias de repetición documentadas microbiológicamente en seis ocasiones con: aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en tres de ellas; *Haemophilus influenzae* en dos y un caso de *Stenotrophomonas maltophilia*, así como otitis de repetición sin filiación microbiológica.

Diagnóstico de IDCV durante ingreso hospitalario por neumonía por *Streptococcus pneumoniae* en 2011 tras detectarse IgG 62,2 mg/dL (800-1600), IgA 13,5 mg/dL (100-300 mg/dL) e IgM 6 mg/dL (80-250 mg/dL) y cuantificación de poblaciones linfocitarias, que arrojó valores de linfocitos T CD3+ del 78%, CD3+CD8+ del 41,7% y cifras CD3+CD4+ de 32,7%, así como CD19+ del 13% y relación CD4+/CD8+ de 0,7. En tratamiento con Flebogamma cada 14 días, con intolerancia a derivados de belladona y a Octogamma.

Tras un último ingreso por cuadro de infección respiratoria por *Rhinovirus*, se deriva a consultas externas para estudio. La paciente refiere cuadro de tos seca de 2 años de evolución, que ha ido progresando en el tiempo sin un claro predominio en el día, con empeoramiento los últimos meses por disnea incrementada de forma progresiva y con una limitación al esfuerzo. Todo ello sin presencia de picos febriles ni de cambios en la mucosidad.

Exploración física

Afebril, hemodinámicamente estable, con frecuencia cardíaca de 86 lpm, frecuencia respiratoria de 15 rpm y saturando a aire ambiente al 96%.

No se aprecian alteraciones en la auscultación cardíaca, pero a nivel pulmonar destaca la presencia de murmullo vesicular disminuido asociando crepitantes secos bibasales de predominio derecho. Por otra parte, destaca la palpación del polo inferior esplénico.

Pruebas complementarias

Análiticamente destaca en el hemograma una bicitopenia con anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 10,2 (13-18 g/dL) y trombopenia de 80.000 (130.000-420.000 μ L). A su vez, el perfil hepatobiliar se muestra alterado con una bilirrubina de 1,6 (0,2-1,2 mg/dL) y un patrón colestásico con Gamma-Glutamil Transferasa de 140 (9-36 U/L) y Fosfatasa Alcalina de 110 (40-150 U/L).

Ante los hallazgos de la exploración física se solicita β -2 microglobulina, resultado de 4.840 (800-2.500 μ g/L). Se solicitan serologías de *Citomegalovirus*, *Leishmania*, *Toxoplasma gondii* y Virus linfotrópico de células T humanas, re-

sultando negativas. Por otra parte, proteinograma e inmunofluorescencia de sangre periférica, así como JAK2 negativo.

Se realizó una tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) de región torácica (figura 1) que describe múltiples adenopatías axilares, mediastínicas y en ambos hilios pulmonares, así como esplenomegalia de 24 cm y múltiples adenopatías en tronco celiaco.

En tórax presencia de patrón intersticial difuso y bilateral no específico con múltiples bronquiectasias y bronquiolectasias y múltiples nódulos mal definidos.

Ante dichos hallazgos, se deriva al servicio de Neumología, quienes consideran conveniente la realización de una fibrobroncoscopia en la que no se evidencian hallazgos de interés, así como tampoco crecimiento de microorganismos en broncoaspirado. Se realiza una prueba de test de la marcha de 6 minutos y unas pruebas funcionales respiratorias anodinas.

Para proseguir en el estudio ante la sospecha de un posible cuadro linfoproliferativo, se realiza una laparoscopia exploradora y exéresis de adenopatías mesentéricoepiploicas en las que se aprecia una linfadenitis crónica granulomatosa no necrotizante, sin evidencia de malignidad. Así como microorganismos patógenos ni datos en la inmunohistoquímica de proceso linfoproliferativo.

Posteriormente se realiza estudio genético (tabla 1) en aras de descartar un síndrome poligénico y mutaciones autosómicas recesivas en la proteína LRBA (del inglés, *lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor*); heterocigosis gen

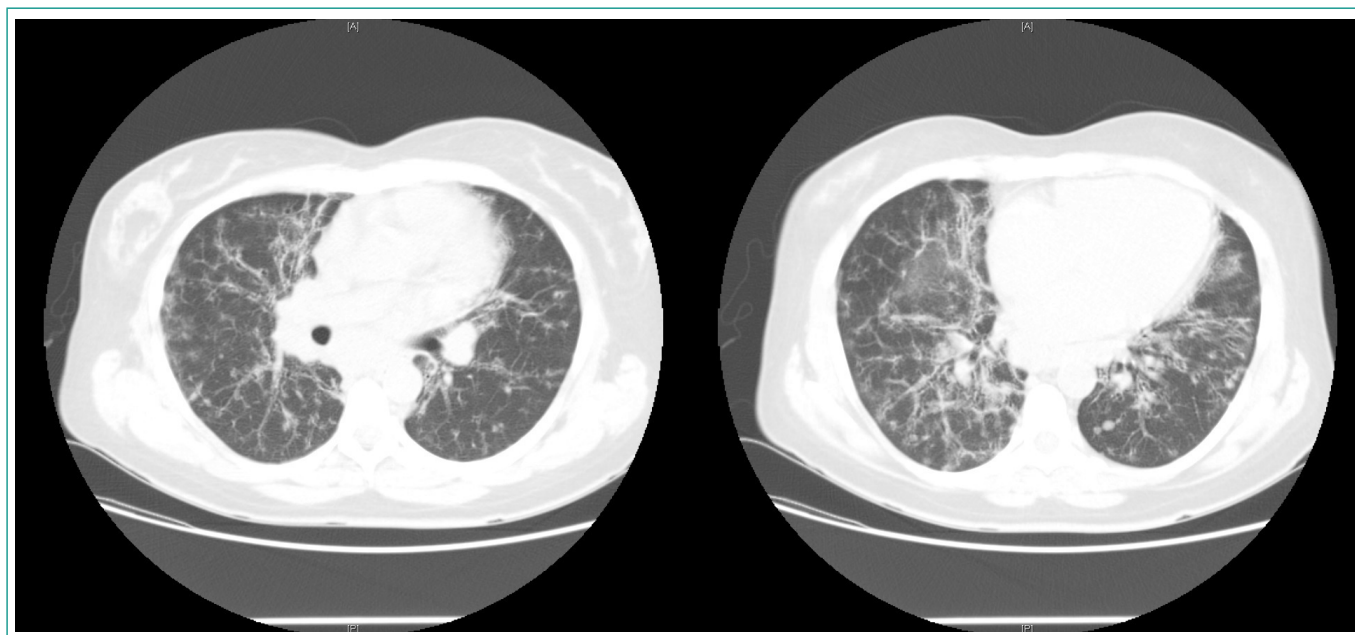


Figura 1. TACAR torácico con patrón intersticial difuso bilateral y múltiples bronquiectasias y nódulo.

Gen	HGVSc	HGVSp	Genotipado	Modo herencia	Enfermedad	DG Score	MAF	Significado clínico
CARD11	NM_032415: c.1630A>C	NP_115791.3: p.I544L	Heterocigoto	AR / AD	Inmunodeficiencia 11A Deficiencia de CARD11 Inmunodeficiencia 11B	0,52	0.00273033	Incierto
CD19	NM_001770: c.1645C>T	NP_001761.3: p.R549C	Heterocigoto	AR	Inmunodeficiencia variable común 3; CVID3	1,04	0.00004886	Incierto

Tabla 1. Estudio genético de la paciente de significado incierto.

CARD11, variante c.1630A>C (p.I544L), de significado incierto y asociado al deterioro de la diferenciación de células B y proliferación de células T.

Por otra parte, heterocigosis en el gen CD19, variante c.1645C>T (p.R549C), de herencia autosómica recesiva, asociada al deterioro de la señalización del complejo BCR y a la reducción del número de células plasmáticas, también de significado incierto.

Ante la falta de un diagnóstico definitivo, se decide realizar biopsia pulmonar del lóbulo inferior derecho (figuras 2 y 3) en la que se aprecia infiltrado inflamatorio peribronquial con numerosos folículos linfoides con centros germinales reactivos y bronquiectasias, con patrón de neumonitis intersticial linfocitaria periférica y granulomas dispersos no sarcoideos con células gigantes multinucleadas; así como áreas de fibrosis de predominio periférico y peribronquiales y acúmulos de material fibrináceo intraalveolar.

El infiltrado inflamatorio es variado, policlonal, constituido por células T y B predominantemente en las áreas de folículos linfoides sin atipia.

Evolución

Se inicia tratamiento con corticosteroides con Prednisona 30 mg c/24 h así como tratamiento inicial con Mofetil micofenolato con mala tolerancia, por lo que se administran 4 ciclos de Rituximab.

Gran mejoría clínica con desaparición de los síntomas respiratorios y mejoría del estado general, sin nuevos episodios de infección respiratoria y con aumento de la capacidad del ejercicio, disminución de la esplenomegalia y de las imágenes radiológicas (figura 4).

Actualmente no precisa corticoides y persiste con la perfusión de inmunoglobulinas cada 15 días.

Diagnóstico

Enfermedad pulmonar intersticial Linfocítica y Granulomatosa (GLILD) asociada Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV).

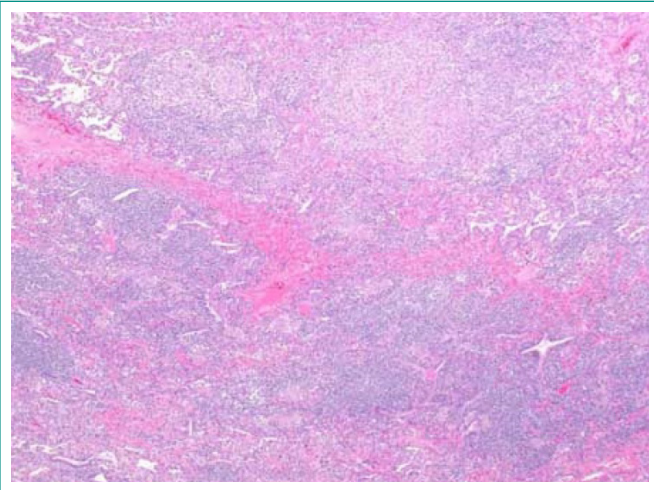


Figura 2. Biopsia pulmonar del lóbulo inferior derecho.

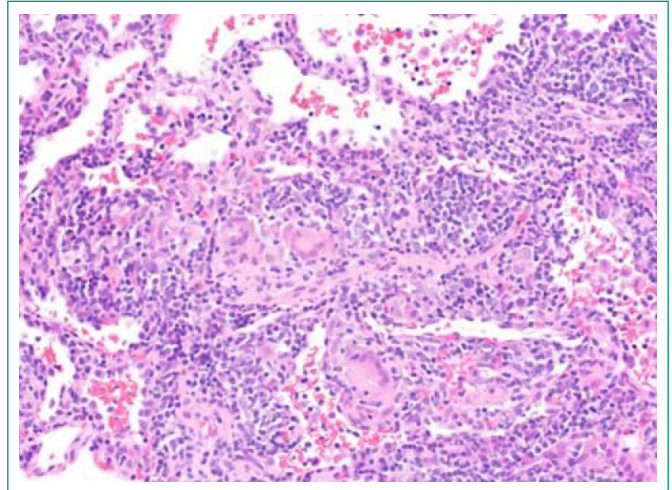


Figura 3. Biopsia pulmonar a mayor aumento.

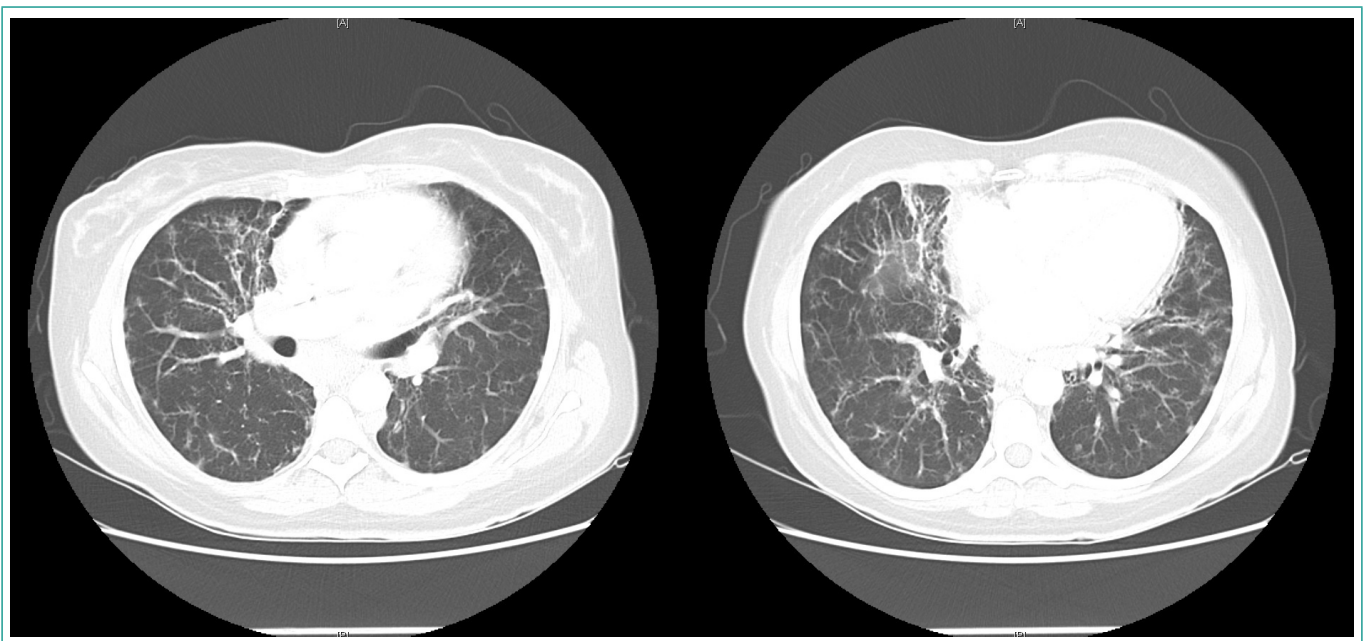


Figura 4. TACAR tras tratamiento con mejoría radiológica.

Discusión y conclusiones

Los trastornos autoinmunes y linfoproliferativos son relativamente comunes en pacientes con IDCV. La enfermedad granulomatosa multisistémica es una complicación no infecciosa bien documentada; su presencia se asocia a una morbilidad significativa y mortalidad temprana. Aunque el pulmón es el órgano más comúnmente afectado, causando una afectación pulmonar intersticial, los granulomas también se encuentran con frecuencia en otros órganos, como la piel, el hígado, el bazo y el tracto gastrointestinal.

Los estudios sugieren que la inmunosupresión combinada con Rituximab y Azatriopina o con Mofetil micofenolato^{3,4} deben considerarse como terapia de primera línea; en nuestro caso, dicha terapia fue mal tolerada por la paciente, pero, a pesar de ello, mostró una gran efectividad.

De momento no se han informado factores de riesgo para esta complicación, por lo que su diagnóstico y tratamiento pueden suponer un reto.

Bibliografía

1. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol.* 2010; 134(2): 97-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.10.002>.
2. Marciszewska E, Szaflarska A, Pituch-Noworolska A. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) as a manifestation of pulmonary changes in common variable immunodeficiency (CVID) – case report. *Prze-gl Lek.* 2016; 73(7): 530-3.
3. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, Feng M, Barbeau J, Rao N et al. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(2): 704-712.e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.021>.
4. Lamers OAC, Smits BM, Leavis HL, de Bree GJ, Cunningham-Rundles C, Dalm VASH et al. Treatment Strategies for GLILD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2021; 12: 606099. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606099>.