

Neumonitis inmunorelacionada en la era de la inmunoterapia: aspectos radiológicos clave

Francisco Berney Comandone¹, Santiago Isarria Vidal, Juan Malo Ascaso, Javier Nieves Cabanes, María Cifo Arcos, Maria Nomdedeu Alfieri, Jose Calabuig Guinot

¹Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

Objetivo docente

Dotar a los radiólogos de criterios claros y prácticos para la correcta interpretación de los patrones de neumonitis inmunorelacionada en TC torácica en pacientes tratados con inmunoterapia.

Revisión del tema

La inmunoterapia basada en inhibidores de los puntos de control inmunitario ha supuesto un cambio sustancial en el tratamiento de múltiples neoplasias sólidas, como melanoma, cáncer de pulmón y carcinoma renal.

Entre los fármacos más empleados se incluyen los inhibidores de PD-1 (p. ej., nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 (p. ej., durvalumab) y CTLA-4 (p. ej., ipilimumab).

Revisión del tema

A pesar de sus beneficios clínicos, estos tratamientos pueden inducir efectos adversos inmuno relacionados en diversos órganos. La neumonitis inmunorelacionada constituye uno de los efectos adversos más relevantes por su potencial gravedad, su impacto pronóstico y la variabilidad de sus manifestaciones radiológicas.

Presentan mayor incidencia 2 a 6 meses posteriores al inicio del tratamiento, aunque puede aparecer en cualquier momento del tratamiento.

Revisión del tema

Incidencia y mortalidad:

- 3 al 5% de pacientes tratados con inhibidores de PD-1/PD-L1
- Hasta el 10% de pacientes con neoplasias pulmonares tratadas con inmunoterapia
- 0.5 al 1% de mortalidad

Sintomatología:

- Disnea
 - Tos seca persistente
 - Fiebre
-

Revisión del tema

La TC torácica es la técnica de imagen de referencia para su detección, caracterización y seguimiento, desempeñando el radiólogo un papel clave en el diagnóstico precoz y en el manejo multidisciplinar del paciente.

El diagnóstico de neumonitis inmunorelacionada requiere una estricta correlación clínico-radiológica y es fundamental excluir otras causas:

- **Infecciosas**
 - **Progresión de la enfermedad tumoral**
 - **Toxicidad por radioterapia**
 - **Edema pulmonar y hemorragia alveolar**
-

Patrones radiológicos en TC torácica

Los hallazgos radiológicos son heterogéneos, pueden solaparse y simular otras entidades.

Los patrones morfológicos más frecuentemente descritos incluyen:

- **Neumonía organizada (NO)**
 - **Neumonía intersticial no específica (NINE)**
 - **Patrón de hipersensibilidad (NH)**
 - **Daño alveolar difuso (DAD)**
-

Neumonía organizada (NO)

- Patrón más frecuente
 - Hallazgos:
 - Consolidaciones periféricas y/o peribroncovasculares migratorias
 - Predominio en lóbulos inferiores
 - Asocia vidrio deslustrado
 - Buena respuesta a corticoides en controles evolutivos
-

Neumonía organizada (NO)

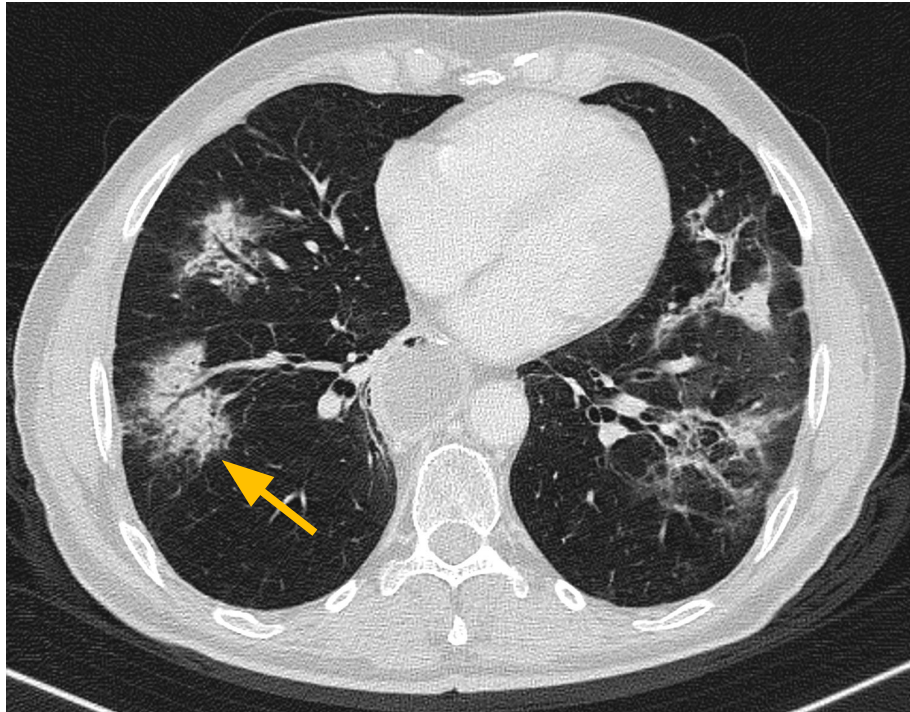


Fig. 1: Corte axial de TC torácica que muestra áreas de consolidación parcheada de predominio periférico y subpleural, compatibles con patrón de neumonía organizada en paciente en tratamiento con nivolumab.

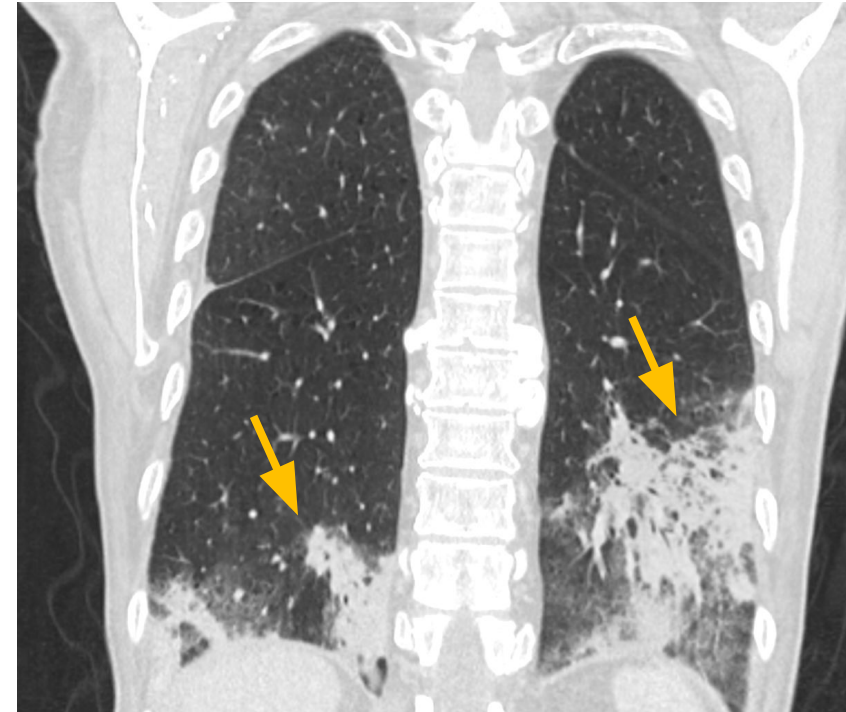


Fig. 2: Corte coronal de TC torácica que muestra áreas de consolidación parcheada de predominio periférico y subpleural, compatibles con patrón de neumonía organizada en paciente en tratamiento con nivolumab.

Neumonía organizada (NO)

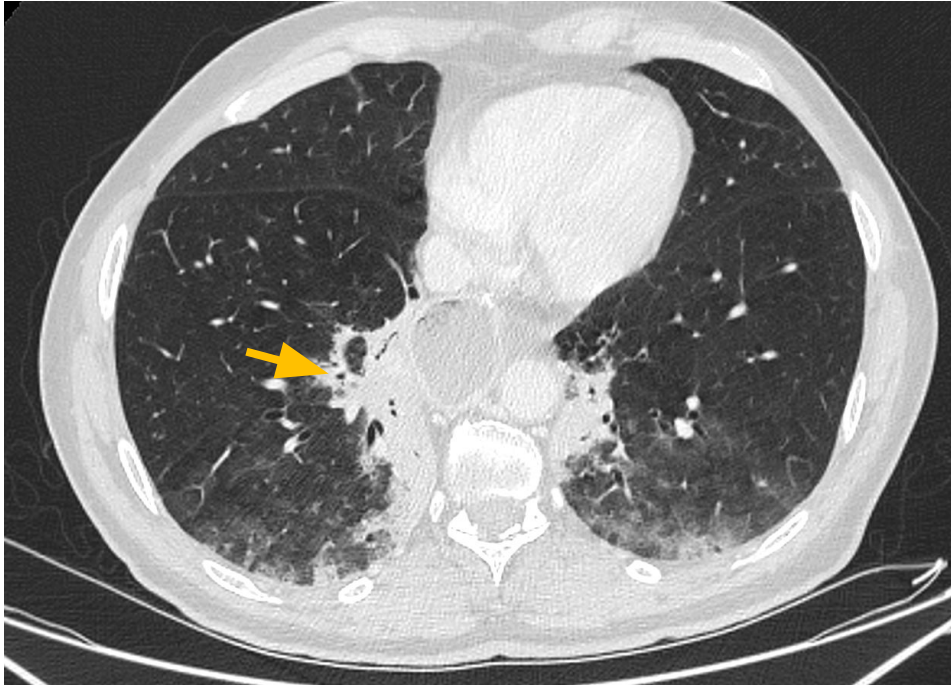


Fig. 3: Corte axial de TC torácica que muestra áreas de consolidación parcheada de predominio periférico y subpleural, asociadas a áreas de vidrio deslustrado y al signo del halo invertido (flecha amarilla); hallazgos compatibles con neumonía organizada en paciente en tratamiento con pembrolizumab.

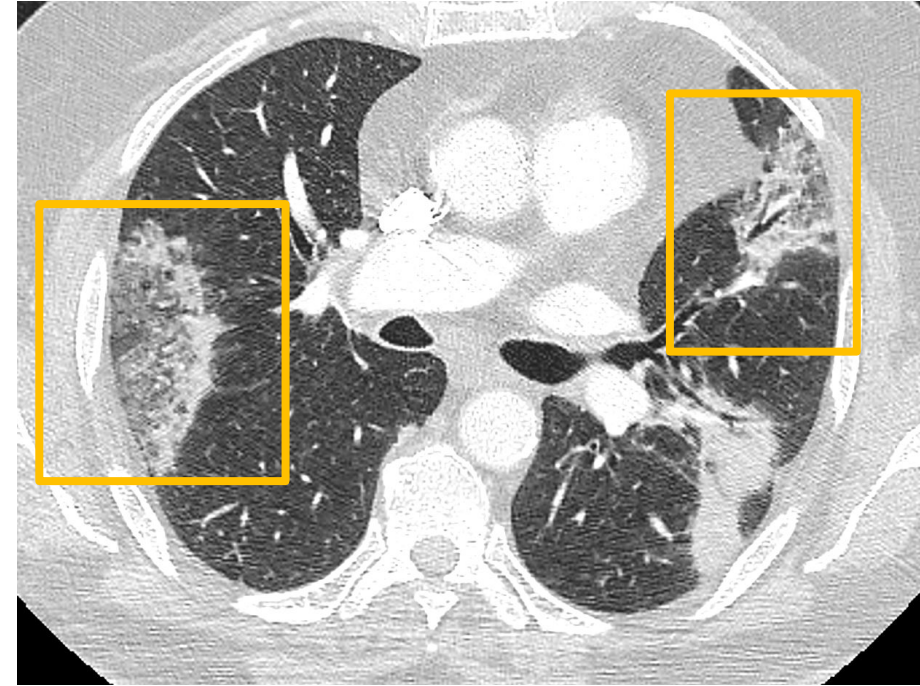


Fig. 4: Corte axial de TC torácica con cambios de neumonía organizada secundaria a nivolumab.

Neumonía intersticial no específica (NINE)

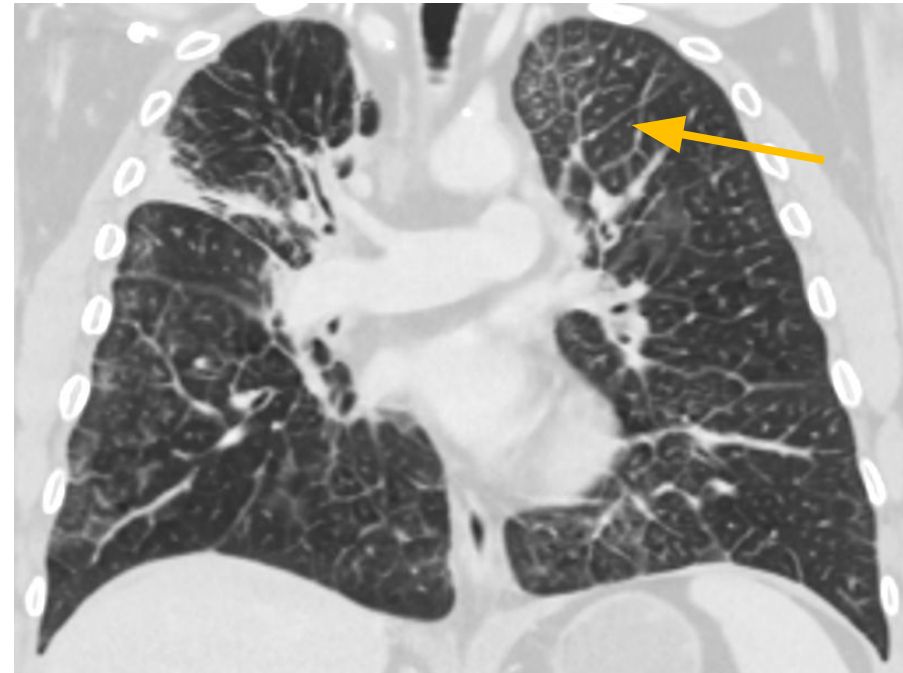
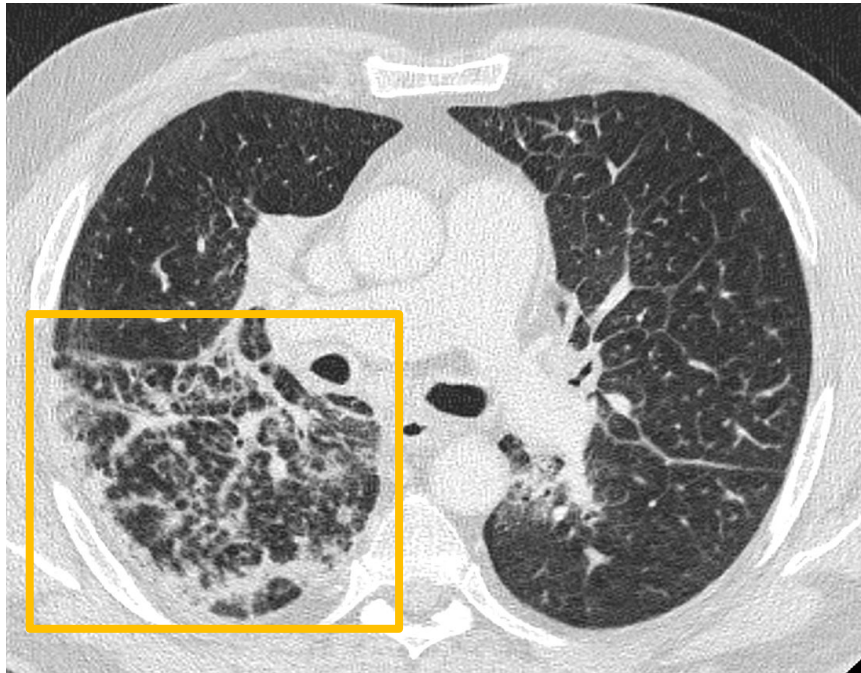
- Hallazgos:
 - Vidrio deslustrado bilateral simétrico
 - Predominio basal y periférico
 - Engrosamiento septal fino
 - Puede presentar patrón en empedrado
-

Neumonía intersticial no específica (NINE)



Figs. 5 y 6: Cortes coronal y axial de TC torácica presentando áreas de vidrio deslustrado bilateral, bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción y engrosamiento intersticial fino con relativo respeto subpleural. Hallazgos compatibles con patrón de neumonitis intersticial no específica (NINE) secundaria a inmunoterapia (pembrolizumab).

Neumonía intersticial no específica (NINE)

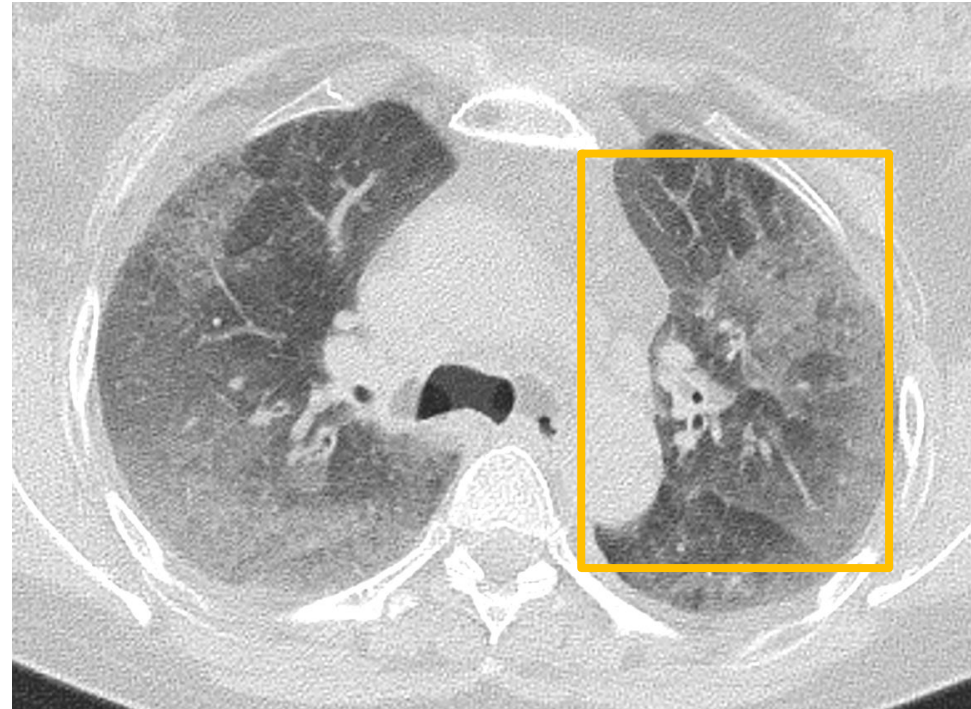
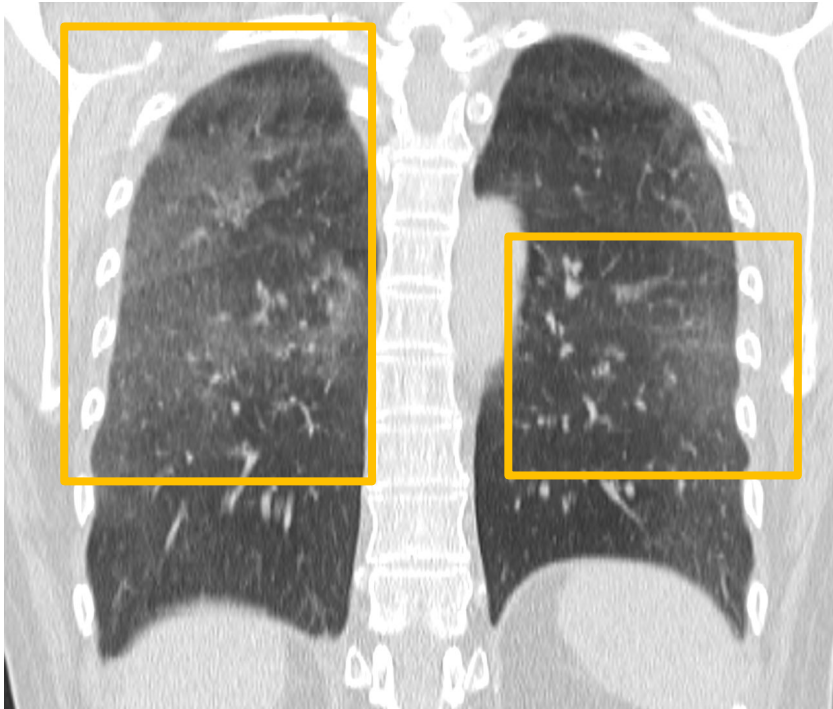


Figs. 7 y 8: Cortes axial y coronal de TC torácica presentando engrosamiento septal difuso, vidrio deslustrado periférico y opacidades parcheadas subpleurales y peribroncovasculares, compatible con toxicidad pulmonar por pembrolizumab en paciente con linfangitis carcinomatosa (flecha) por neoplasia pulmonar.

Patrón de hipersensibilidad (NH)

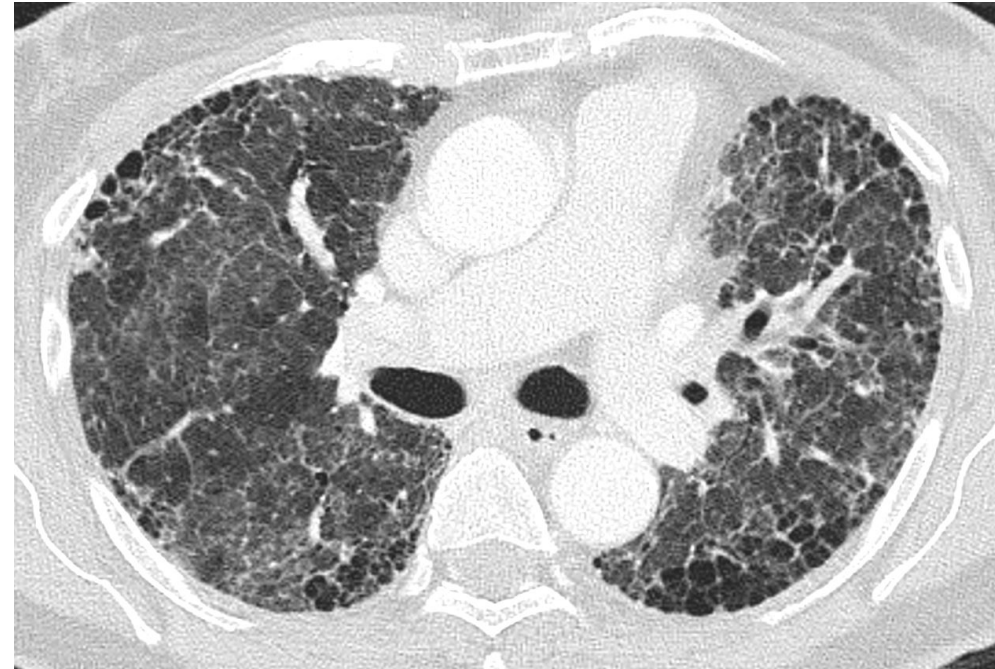
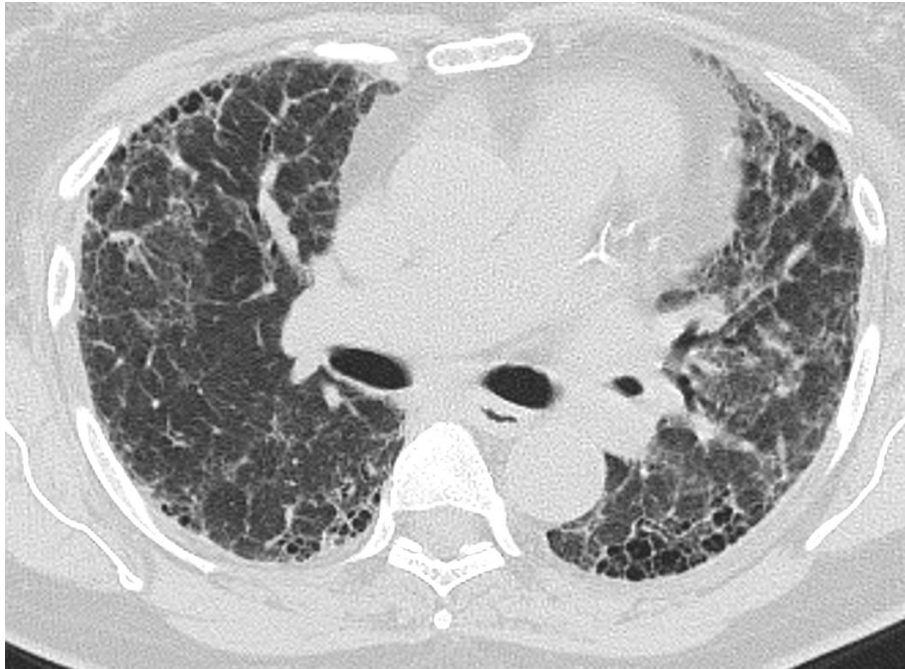
- Hallazgos:
 - Opacidades en vidrio deslustrado centrolobulillares
 - Nodulillos centrolobulillares mal definidos
 - Patrón en mosaico
 - Atrapamiento aéreo
 - Predominio en campos medios y superiores
-

Patrón de hipersensibilidad (NH)



Figs. 9 y 10: Cortes coronal y axial (en espiración) de TC torácica presentando áreas extensas de vidrio deslustrado centrolobulillar y opacidades parcheadas peribronquiolares, sugestivas de neumonitis por hipersensibilidad inducida por pembrolizumab.

Patrón de hipersensibilidad (NH)



Figs. 11 y 12: Cortes axiales de TC torácica que muestran progresión del patrón reticular con vidrio deslustrado, presencia de bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción, zonas de panalización, áreas de parénquima pulmonar preservado y atrapamiento aéreo, hallazgos compatibles con agravamiento de la neumonitis por hipersensibilidad fibrosante posterior al tratamiento con nivolumab.

Daño alveolar difuso (DAD)

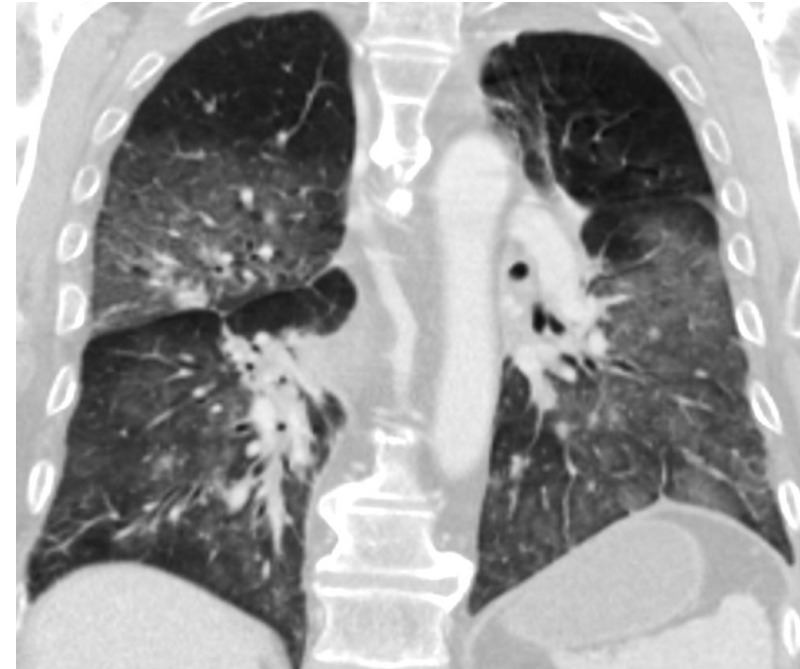
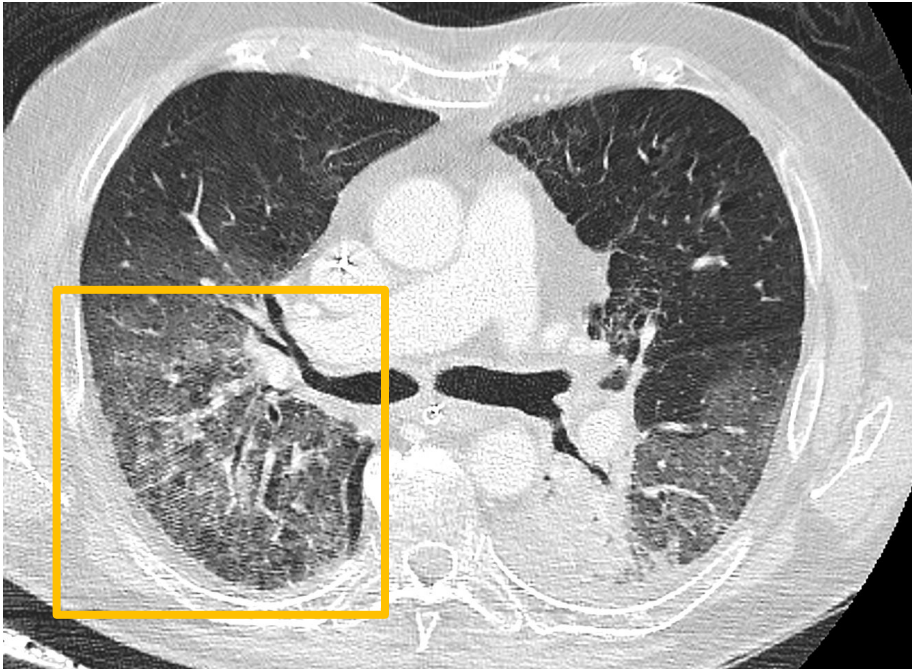
- Hallazgos:
 - Extensas áreas de vidrio deslustrado bilateral
 - Consolidaciones difusas
 - Engrosamiento septal asociado
 - Patrón en empedrado
 - Progresión clínica rápida
-

Daño alveolar difuso (DAD)



Figs. 13 y 14: Cortes coronal y axial de TC torácica presentando vidrio deslustrado difuso, patrón en empedrado, infiltrados alveolares y zonas de parénquima conservado, de distribución central, multilobar y bilateral, compatible con daño alveolar difuso secundario a pembrolizumab.

Daño alveolar difuso (DAD)



Figs. 15 y 16: Cortes axial y coronal de TC torácica que presentan vidrio deslustrado bilateral difuso, áreas de consolidación dependiente y bronquiectasias de tracción, hallazgos compatibles con daño alveolar difuso idopático (ex-neumonitis intersticial aguda) secundaria a pembrolizumab.

Diagnóstico diferencial

Entidad	Hallazgos TC clave	Claves clínicas para el diagnóstico diferencial
 Infección pulmonar	Consolidación lobar o segmentaria · broncograma aéreo · derrame pleural	Fiebre · leucocitosis · evolución microbiológica · respuesta a antibióticos
 Progresión tumoral	Nuevos nódulos · aumento de masa · adenopatías · sin vidrio deslustrado difuso	Marcadores tumorales · PET-TC · biopsia si persiste la duda diagnóstica
 Toxicidad por radioterapia	Distribución geométrica rectilínea · sigue el campo de irradiación exacto · no respeta segmentos	Antecedente de radioterapia torácica · correlación con campo irradiado en TC de planificación
 Edema pulmonar cardiogénico	Distribución perihiliar bilateral · derrame pleural bilateral	Contexto clínico cardiológico · BNP elevado
 Hemorragia alveolar difusa	Vidrio deslustrado difuso · consolidación de predominio central · progresión rápida	Hemoptisis · anemia aguda · LBA hemorrágico

Conclusiones

El reconocimiento de los patrones radiológicos de neumonitis inmunorelacionada en la TC torácica es esencial para diferenciar esta entidad de otras causas de afectación pulmonar en pacientes oncológicos.

La identificación temprana permite al radiólogo:

- Aportar información clave en el manejo interdisciplinar
 - Facilitar decisiones terapéuticas oportunas
 - Contribuir a optimizar la seguridad y eficacia del tratamiento inmuno-oncológico
-

Conclusiones

Patrón	Hallazgos TC principales	Distribución	Interpretación clínica clave
Neumonía Organizada (NO)	Consolidaciones periféricas y/o peribroncovasculares migratorias · vidrio deslustrado	Lóbulos inferiores · periférico	Patrón más frecuente · buena respuesta a corticoides · diferenciar de infección o tumor periférico
Neumonitis Intersticial No Específica (NINE)	Vidrio deslustrado bilateral simétrico · engrosamiento septal fino	Basal · subpleural (respeto relativo)	Diferenciar de edema pulmonar y neumonitis intersticial idiopática · respeto subpleural orientativo
Patrón de Hipersensibilidad (NH)	Nódulos centrolobulillares mal definidos · vidrio deslustrado · patrón en mosaico · atrapamiento aéreo	Campos medios y superiores · centrolobulillar	No confundir con bronquiolitis o hipersensibilidad clásica · el atrapamiento aéreo es clave en espiración
Daño Alveolar Difuso (DAD)	Vidrio deslustrado difuso bilateral · consolidaciones · engrosamiento septal · patrón en empedrado	Difuso bilateral · sin predominio claro	Forma más grave · progresión rápida · asociado a mortalidad elevada · requiere actuación urgente

Referencias

- Nishino M.** Imaging of oncologic treatment-related pneumonitis: a focused review on emerging issues of immune checkpoint inhibitor pneumonitis, from the AJR Special Series on Inflammation. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;218(1):19–28. DOI: 10.2214/AJR.21.25454.
- Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A.** Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: patterns and management. *Radiographics.* 2019 Nov–Dec;39(7):1923–1937. doi:10.1148/rg.2019190036.
- Hu Q, Wang S, Ma L, Sun Z, Liu Z, Deng S, Zhou J.** Radiological assessment of immunotherapy effects and immune checkpoint-related pneumonitis for lung cancer. *J Cell Mol Med.* 2024 Mar;28(5):e17895. doi:10.1111/jcmm.17895.
- Gosangi B, McIntosh L, Keraliya A, Irugu DVK, Baheti A, Khandelwal A, Thomas R, Braschi-Amirfarzan M, et al.** Imaging features of toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Radiol Open.* 2022 Aug 8;9:100434. doi:10.1016/j.ejro.2022.100434. PMCID: PMC9372737. PMID: 35967881.
- Frost N, Unger K, Blum TG, Misch D, Kurz S, Lüders H, Olive E, Raspe M, Hilbrandt M, Koch M, Böhmer D, Senger C, Witzenrath M, Grohé C, Bauer T, Modest DP, Kollmeier J.** Management, risk factors and prognostic impact of checkpoint-inhibitor pneumonitis (CIP) in lung cancer – A multicenter observational analysis. *Lung Cancer.* 2023 May;179:107184. doi:10.1016/j.lungcan.2023.107184. PMID:37040677.
-