



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ACTUALIZACIÓN

Neoplasias hematológicas: interpretación de los hallazgos pulmonares en la tomografía computarizada torácica



P. Calvillo Batllés^{a,*}, J. Carreres Polo^a, J. Sanz Caballer^b, M. Salavert Lletí^c y L. Compte Torrero^d

^a Servicio de Radiología, Hospital Politécnico i Universitari La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Politécnico i Universitari La Fe, Valencia, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Politécnico i Universitari La Fe, Valencia, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Politécnico i Universitari La Fe, Valencia, España

Recibido el 1 de diciembre de 2014; aceptado el 4 de julio de 2015

Disponible en Internet el 24 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Neoplasias hematológicas;
Trasplante de precursores hematopoyéticos;
Tomografía computarizada multidetector;
Enfermedad pulmonar

Resumen La patología pulmonar en la historia de un paciente con neoplasia hematológica es muy frecuente y variable en función de la enfermedad de base y la terapia recibida. La morbimortalidad asociada es alta, por lo que requiere un tratamiento correcto y precoz. La tomografía computarizada (TC) torácica, junto con el análisis de muestras biológicas, son las herramientas de diagnóstico de primera línea empleadas en estos pacientes, y en determinados casos se requieren métodos invasivos. La interpretación de las imágenes exige el análisis de un contexto clínico en muchas ocasiones complejo. Partiendo del conocimiento que adquiere el radiólogo en su formación sobre el diagnóstico diferencial de los hallazgos pulmonares, el objetivo de este trabajo es explicar los aspectos clínicos y radiológicos claves que permiten orientar correctamente el diagnóstico y asimilar el papel actual de la TC en la estrategia terapéutica de este grupo de enfermos.

© 2014 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hematologic neoplasms;
Hematopoietic stem cell transplantation;
Multidetector computed tomography;
Lung disease

Hematologic neoplasms: interpreting lung findings in chest computed tomography

Abstract Lung disease is very common in patients with hematologic neoplasms and varies in function of the underlying disease and its treatment. Lung involvement is associated with high morbidity and mortality, so it requires early appropriate treatment. Chest computed tomography (CT) and the analysis of biologic specimens are the first line diagnostic tools in these patients, and sometimes invasive methods are necessary. Interpreting the images requires an analysis of the clinical context, which is often complex. Starting from the knowledge about the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pilarcalvillo@gmail.com (P. Calvillo Batllés).

differential diagnosis of lung findings that radiologists acquire during training, this article aims to explain the key clinical and radiological aspects that make it possible to orient the diagnosis correctly and to understand the current role of CT in the treatment strategy for this group of patients.

© 2014 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las neoplasias hematológicas (NH) se caracterizan por estar frecuentemente diseminadas en el momento del diagnóstico, con afectación de la médula ósea. Son especialmente sensibles a la quimioterapia o la radioterapia, por lo que los pacientes suelen recibir quimioterapia agresiva y, en determinados casos, trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). La propia enfermedad y sus tratamientos ocasionan pancitopenias prolongadas, predisponiendo a infecciones muy graves que constituyen una urgencia diagnóstica y terapéutica. Las complicaciones pulmonares no infecciosas secundarias al tratamiento también son frecuentes y determinantes del pronóstico. La patología tumoral pulmonar incluye la infiltración por la NH, la neoplasia pulmonar y el linfoma post-TPH. La tomografía computarizada (TC) torácica estrecha el diagnóstico diferencial de estas enfermedades. Se revisan sus indicaciones, la información clínica fundamental que debería recoger la solicitud radiológica y la interpretación de los hallazgos en función del contexto clínico.

Indicación de tomografía computarizada torácica

La realización de una TC torácica helicoidal en pacientes con NH tiene dos objetivos: la detección precoz de lesiones no visibles en la radiografía de tórax que requieren un tratamiento urgente, y la mejor caracterización de hallazgos para acotar las posibilidades diagnósticas y terapéuticas¹. Se necesitan reconstrucciones con grosor de corte < 1,5 mm y algoritmo de alta resolución (TCAR), puesto que muchas de las complicaciones pulmonares se manifiestan como patrones intersticiales.

El diagnóstico etiológico de un cuadro febril en pacientes con neutropenia y/o TPH requiere la búsqueda de microorganismos y marcadores infecciosos. La TCAR torácica tiene un papel fundamental, urgente cuando existen signos clínicos de gravedad, y precoz (<24 horas) en ausencia de respuesta a la antibioterapia en 72-96 horas porque el tratamiento de una posible infección fúngica invasiva (IFI) requiere un inicio temprano, determinante para el pronóstico. En pacientes clasificados clínicamente en riesgo alto de IFI^{2,3} se administran empíricamente antifúngicos, mientras que en subgrupos de menor riesgo se puede esperar a tratar en caso de clínica muy probable o marcadores precoces específicos de infección positivos, lo que reduce el elevado coste y la toxicidad por estos fármacos⁴. Los marcadores habitualmente empleados son el test del galactomanano sérico y la TCAR torácica realizados de forma precoz y seriada^{5,6}. El galactomanano, componente de la membrana

celular de *Aspergillus*, está cayendo en desuso como marcador por su pérdida de sensibilidad asociada a la profilaxis antifúngica⁷. La TCAR todavía cobra más peso como prueba diagnóstica urgente que permite iniciar una terapia precoz si se visualizan lesiones pulmonares características de IFI. Además, puede plantear otras etiologías y guiar la obtención del lavado broncoalveolar (LBA) por broncoscopia, con lo que se acelera el diagnóstico de gérmenes no cubiertos por la terapia empírica inicial.

En otros cuadros respiratorios la TCAR es necesaria para identificar y caracterizar complicaciones no infecciosas, recidiva y neoplasias secundarias, que pueden ser inapreciables en las pruebas radiográficas o presentar patrones semejantes.

Información clínica clave

Cuando se estudia la TCAR de un paciente con NH se deben conocer la clínica y otros datos fundamentales sobre la enfermedad de base, el tratamiento y las complicaciones (tabla 1).

Los pacientes con linfomas de Hodgkin (LH) y linfomas no hodgkinianos (LNH) reciben una poliquimioterapia menos intensa que aquellos con leucemias, con neutropenias más cortas, por lo que si se observan lesiones pulmonares debe considerarse la posibilidad de una afectación tumoral.

En las autopsias de leucemias no es raro hallar una extensión neoplásica pulmonar, pero su manifestación radiológica es excepcional y la patología respiratoria está marcada principalmente por las infecciones. La leucemia mieloide aguda (LMA) merece especial mención, puesto que las manifestaciones pulmonares se presentan en todos los estadios de la enfermedad, y se observan, además de infecciones, más casos de hemorragia por trombocitopenia y toxicidad por quimioterapia.

El mieloma múltiple (MM) cursa principalmente con infecciones bacterianas, debido al déficit inmunitario humoral y a la hipoventilación por afectación ósea. El edema pulmonar es muy frecuente y raramente se observan hallazgos de infiltración pulmonar por amiloide, células plasmáticas o depósito de cadenas ligeras.

Los quimioterápicos no solo deprimen la función inmunitaria, sino que algunos son responsables de toxicidad pulmonar, sospechada por el patrón radiológico y su relación temporal con el tratamiento. Otros agentes terapéuticos empleados pueden ocasionar fallos respiratorios a menudo con expresión radiológica similar a un daño alveolar, edema o hemorragia.

En tumores especialmente quimiosensibles (linfomas y MM), el TPH autólogo tiene como objetivo permitir la

Tabla 1 Modelo de solicitud de TC torácica

Urgente <input type="checkbox"/>		Precoz <24h <input type="checkbox"/>		Preciosidad		Precoz <48h <input type="checkbox"/>		Programada <input type="checkbox"/>	
Motivo de solicitud									
Antecedentes									
Diagnóstico:					Recidiva: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>				
Antecedentes pulmonares: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> (describir)									
Tratamiento y estado inmunológico									
Quimioterapia intensiva <input type="checkbox"/>					Radioterapia <input type="checkbox"/>				
Fecha:					Fecha:				
Trasplante de precursores hematopoyéticos <input type="checkbox"/>									
Autólogo <input type="checkbox"/> Alogénico <input type="checkbox"/>									
Fecha:									
Tóxicos pulmonares <input type="checkbox"/> (describir)									
Fecha:									
Neutropenia <input type="checkbox"/>			Corticoterapia <input type="checkbox"/>			Enfermedad injerto contra huésped (tratamiento inmunosupresor) <input type="checkbox"/>			
Profilaxis infecciosa actual <input type="checkbox"/>									
Antibioterapia de amplio espectro <input type="checkbox"/> Antifúngicos <input type="checkbox"/> Profilaxis <i>P jirovecii</i> <input type="checkbox"/>									

administración de altas dosis de quimioterapia con posterior rescate de la hematopoyesis gracias a la infusión de precursores hematopoyéticos obtenidos previamente del propio paciente. Esto evita el fallo medular irreversible y acorta el tiempo de neutropenia. Las complicaciones pulmonares serán fundamentalmente consecuencia de la quimioterapia intensiva, no del propio trasplante.

El TPH alogénico se emplea principalmente en pacientes con leucemias agudas para restablecer la función hematopoyética e inmunitaria. Las células se obtienen a partir de un familiar con HLA (*Human Leucocyte Antigen*) idéntico o bien de alguien no emparentado con HLA compatible, y pueden proceder de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. Antes del trasplante, el paciente recibe un acondicionamiento con altas dosis de quimioterapia, con o sin radioterapia de cuerpo total, para suprimir la médula ósea, destruir las células malignas y evitar el rechazo del huésped contra las células del injerto. Además, posteriormente se administra un fuerte tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo en sentido contrario, cuando reconstituida la función hematopoyética, las células del donante reconocen los tejidos del receptor como extraños y provocan la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). A pesar del mismo, algunos pacientes desarrollan EICH y requieren una terapia inmunosupresora más extendida. Todo esto explica que el receptor de TPH alogénico sufra un déficit inmunológico profundo y prolongado causante de mortalidad en aproximadamente el 10-35% de los pacientes.

Según en qué momento de la historia se encuentre el paciente lo incluiremos en uno de estos grupos para enfocar el diagnóstico⁸ (tablas 2 y 3):

- A. **Paciente con inmunodepresión moderada.** No recibe quimioterapia activa ni inmunosupresores.
- Inicio de la enfermedad.
 - Fin del tratamiento.
 - Periodo tardío (>180 días post-TPH) sin EICH.

- B. **Paciente con alto grado de inmunodepresión** porque está recibiendo:

- Quimioterapia activa para tratar su enfermedad.
- Terapia inmunosupresora.
 - Periodo precoz preinjerto (7 días preinfusión, con quimioterapia de acondicionamiento - 30 días post-TPH; neutropenia).
 - Periodo precoz postinjerto (30-180 días post-TPH; alteración de la inmunidad celular y humoral).
- Terapia inmunosupresora prolongada por EICH crónica. Periodo tardío (>180 días post-TPH).

Hallazgos radiológicos pulmonares clave

Nódulos y masas

Véanse las tablas 2 y 3.

Infecciones

En el comienzo de la enfermedad, antes del tratamiento, los nódulos infecciosos son poco frecuentes. Normalmente son bacterianos o víricos y excepcionalmente, en el momento del diagnóstico de una LMA con citopenia grave o sobrecarga de hierro, pueden ser fúngicos⁹. En pacientes muy inmunodeprimidos los nódulos pueden ser fúngicos, víricos o bacterianos. (fig. 1)

Los hongos filamentosos son frecuentes en neutropenias profundas prolongadas (más de 2 semanas) y especialmente durante la quimioterapia de una LMA y en el periodo precoz post-TPH⁸. En el 94% de las aspergilosis invasivas se observan nódulos habitualmente múltiples bilaterales y al menos uno > 1 cm¹⁰. El halo de atenuación en vidrio deslustrado la diferencia de los nódulos bacterianos^{11,12}, pero suele desaparecer en los primeros 5 días. Se sospecha mucormicosis antes que aspergilosis si se observan 10 nódulos o más, afectación sinusal, derrame pleural¹³ y/o el signo del halo invertido¹⁴, especialmente si la terapia antifúngica no

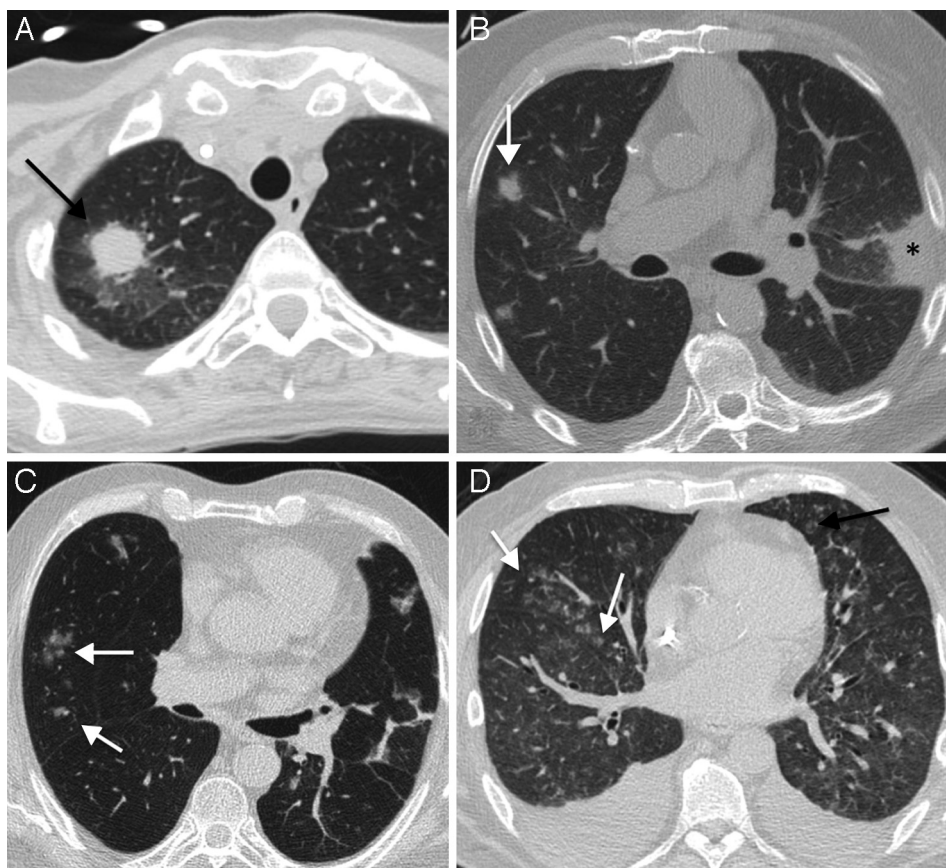


Figura 1 Nódulos infecciosos. Tomografía computarizada (TC) de alta resolución. a y b) Infección fúngica invasiva (IFI) por *Aspergillus fumigatus*. Leucemia mieloide aguda (LMA) en periodo precoz preinjerto de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). Nódulos > 1 cm con halo (flechas), consolidación con base pleural y halo (asterisco). Infección por virus respiratorio sincitial (c) y citomegalovirus (d). Nódulos de baja atenuación < 1 cm (flechas) en pacientes en periodo tardío post-TPH por leucemia.

cubrió este hongo. La TCAR es útil, puesto que no hay un test serológico disponible para el diagnóstico de mucormicosis.

Los nódulos víricos con frecuencia tienen bordes mal definidos y/o halo, pero se distinguen por su pequeño tamaño (< 1 cm) y ausencia de cavitación¹⁵. Los nódulos bacterianos suelen tener bordes más definidos.

Los nódulos centrolobulillares representan con frecuencia bronquiolitis infecciosas inespecíficas, especialmente si se acompañan de imágenes de árbol en brote; sin embargo, los nódulos centrolobulillares difusos simétricos bilaterales con predominio en campos superiores y atenuación en vidrio deslustrado, en ausencia de otros hallazgos infecciosos, deben orientar a bronquiolitis respiratoria por tabaco o neumonitis por hipersensibilidad secundaria al tratamiento.

Infiltración pulmonar por la neoplasia hematológica

En el LNH y el LH la infiltración se observa más frecuentemente en las recidivas, en aumento debido a la mayor supervivencia de los pacientes con las terapias actuales. Suele manifestarse como nódulos pulmonares múltiples < 1 cm de bordes irregulares, consolidaciones y/o masas, lo cual es más frecuente en el LNH y conlleva peor pronóstico. El linfoma pulmonar primario se presenta en pacientes de 55-60 años, suele ser no hodgkiniano tipo B MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) y se manifiesta como nódulo o consolidación peribroncovascular con

broncograma. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples bilaterales^{16,17}. Se caracterizan por la ausencia de adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico y hasta 3 meses después, y con frecuencia son de lento crecimiento. Se han descrito también presentaciones idénticas a la neumonía intersticial linfocítica¹⁶. (fig. 2)

Las leucemias mieloides y los síndromes mielodisplásicos pueden formar un tumor blástico llamado sarcoma granulocítico, extremadamente raro en el pulmón, donde puede presentarse como nódulo, masa o consolidación¹⁸.

En casos excepcionales, el MM puede presentar nódulos y/o masas, asociadas a adenopatías que simulan un linfoma o un cáncer pulmonar¹⁹, con mal pronóstico²⁰.

La granulomatosis linfomatoide es un proceso linfoproliferativo extranodal asociado al virus de Epstein-Barr (VEB) que afecta principalmente al pulmón y el sistema nervioso central. Se presenta en más del 80% de los casos como nódulos pulmonares múltiples, variables en número y tamaño, de predominio basal. Los nódulos pueden progresar rápidamente, coalescer y cavitarse, así como desaparecer espontáneamente, migrar o evolucionar formando el signo del halo invertido^{21,22}.

Segundas neoplasias

El cáncer de pulmón se ha incrementado en supervivientes de LH, LNH y LLC, y su etiopatogenia es objeto de estudio.

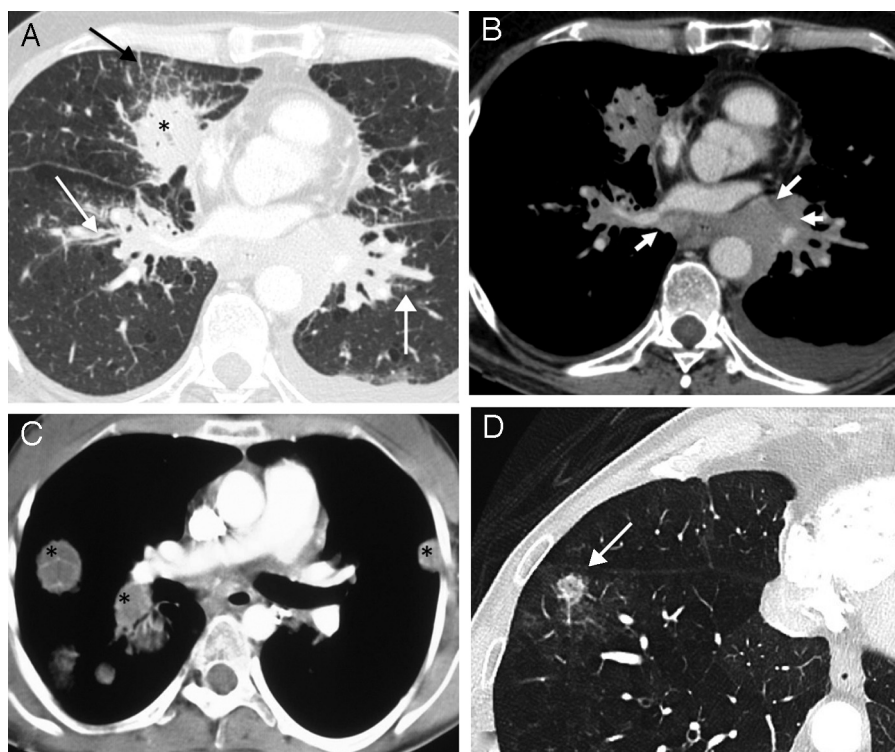


Figura 2 Neoplasias hematológicas. a y b) Linfoma no hodgkiniano con afectación secundaria pulmonar. Tomografía computarizada (TC) de alta resolución. Adenopatías bilaterales (flechas cortas) e infiltración pulmonar secundaria que engrosa el intersticio peribroncovascular y septal (flechas largas) y forma una masa pulmonar (asterisco). c) Síndrome linfoproliferativo postrasplante pulmonar. TC torácica. Nódulos y masas pulmonares bilaterales (asteriscos) asociados a adenopatías hiliares bilaterales (no mostradas). d) Linfoma pulmonar primario B MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*). TC de alta resolución. Nódulo subsólido (flecha) resecaado por sospecha inicial de adenocarcinoma pulmonar. No presentaba adenopatías. *Cortesía de la Dra. Flors (University of Virginia Health System).*

Su aparición varía desde uno hasta varios años después del diagnóstico de NH.

Los pacientes receptores de TPH alogénico pueden desarrollar un síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT), normalmente en los primeros 6 meses, y hasta 1 año, con un segundo pico a los 4-5 años²³. En el SLPT y el linfoma asociado a VIH (la mayoría atribuidos al VEB) los nódulos pulmonares suelen ser bilaterales, bien definidos, y pueden asociar halo²⁴. Es importante no confundirlos con una IFI teniendo en cuenta el contexto clínico y la evolución de las lesiones.

Cavitaciones

Los nódulos de una IFI cavitan característicamente a las 2-3 semanas del inicio del cuadro, acompañando a la recuperación de la neutropenia (neutrófilos > 1000), formando la imagen de aire creciente (semiluna). Previamente los nódulos pueden mostrar baja atenuación central²⁵ (fig. 3).

También pueden cavitarse las consolidaciones fúngicas y bacterianas (especialmente estafilocócica o tuberculosa), y con menos frecuencia los nódulos y consolidaciones por linfoma.

Se ha descrito la aparición de nódulos cavitados correspondientes a histiocitosis de células de Langerhans en pacientes con LH y más raramente en leucemias; se

desconoce si existe una verdadera asociación, pero en cualquier caso el tabaco participa en la etiopatogenia²⁶.

Áreas de atenuación en vidrio deslustrado.

Consolidaciones (fig. 4) Véanse las tablas 2 y 3.

Infecciones

En el comienzo de la enfermedad y en el curso del MM pueden verse bronconeumonías bacterianas y víricas similares al resto de la población, mientras que en pacientes con inmunodepresión grave están producidas por gérmenes diferentes (v. tablas 2 y 3).

Las consolidaciones segmentarias o lobares con mayor frecuencia son bacterianas. Se sospecha una IFI cuando tienen base pleural y halo^{27,28}, pero el signo diagnóstico más sensible (100%) es la oclusión vascular en el seno de las lesiones demostrada con angio-TC pulmonar²⁹.

Las opacidades tipo vidrio deslustrado parcheadas bilaterales, de tamaño muy variable, son más características de virus y pueden acompañarse de nódulos pequeños y consolidaciones³⁰⁻³³. En pacientes con TPH, el patrón de empedrado es fundamentalmente de origen vírico, y menos frecuentemente de causa no infecciosa³⁴.

La infección por *Pneumocystis jirovecii* ocasiona áreas de atenuación en vidrio deslustrado perihiliares bilaterales en

Tabla 2 Inmunodepresión moderada (Inicio de la enfermedad, fin del tratamiento, >180 días -periodo tardío- post-TPH*)

Etiología	Nódulos	Áreas de vidrio y/o consolidaciones
Infecciones	Bacterias oportunistas ++*	Bacterias piogénicas convencionales ++
	Bacterias piogénicas convencionales	Virus respiratorios comunitarios (frecuencia según estacionalidad)
	Virus respiratorios comunitarios	
Neoplasia hematológica	Hongos muy improbables	
	Linfoma (LH > LNH) ++ recidiva	Linfoma pulmonar primario
	Linfoma pulmonar primario	Infiltración linfoide secundaria
Malignidad	Granulomatosis linfomatoide	
	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante*	Cáncer de pulmón
	Cáncer de pulmón	
Otras	Metástasis	
	Nódulos benignos: granulomas y otras lesiones residuales de infección previa	Neumonía organizada*
		Lesiones residuales de infección previa

++Etiología más frecuente.

Bacterias oportunistas (que pueden formar granulomas): p. ej. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Mycobacterias* (tuberculosas y atípicas).

Bacterias piogénicas convencionales: p. ej. géneros *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*.

Virus respiratorios comunitarios: virus de la gripe (*Influenza*), *Parainfluenza*, virus respiratorio sincitial, *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Metapneumovirus*, *Adenovirus*, *Bocavirus* y otros.

* Lesiones características del periodo tardío post-TPH (trasplante de precursores hematopoyéticos). En esta tabla se contempla el paciente sin enfermedad del injerto contra el huésped.

campos superiores, normalmente a partir del día 100 post-TPH, momento en el que suele retirarse la profilaxis.

La colonización respiratoria por *Candida* es frecuente en estos pacientes, pero la neumonía es excepcional salvo en situación de candidiasis diseminada. Las levaduras emergentes «no-*Candida*» sí originan consolidaciones y nódulos pulmonares infecciosos.

Complicaciones no infecciosas de la enfermedad

El edema pulmonar es frecuente en el curso del MM (por TEP, amiloidosis cardiaca y/o renal) y en la LMA (principalmente consecuencia del tratamiento). En el comienzo y el curso de la LMA se debe diferenciar de la hemorragia alveolar difusa (HAD) debida a trombocitopenia y/o infección.

La infiltración linfoide pulmonar secundaria en las leucemias es rara. Puede verse como áreas de atenuación en vidrio deslustrado^{35,36} o consolidaciones semejantes a una neumonía organizada^{36,37}, con adenopatías. En pacientes con LLC de años de evolución y adenopatías, la aparición de consolidaciones peribroncovasculares, incluso ocupaciones endobronquiales, y empeoramiento clínico, harán sospechar una transformación a linfoma de alto grado.

La leucostasis (cúmulo de blastos en la microvascularización pulmonar) es excepcional y solo se sospechará en el diagnóstico o la recidiva de una LMA, por un aumento rápido del porcentaje de leucocitos en sangre; se caracteriza por un fallo respiratorio y neurológico que cursa con consolidaciones pulmonares en parte debidas a daño

alveolar y hemorragia por plaquetopenia^{38,39}. En el MM también se han descrito consolidaciones por infiltración pulmonar de células plasmáticas que ocasionan un distrés respiratorio de mal pronóstico^{20,40}.

Complicaciones no infecciosas secundarias al tratamiento

En las 6 horas postransfusión de productos sanguíneos, la aparición brusca de consolidaciones que simulan un edema y acompañan a un fallo respiratorio reflejan normalmente un daño pulmonar agudo (DPA) denominado TRALI (*Transfusion-Related Alveolar Lung Injury*); conlleva elevada mortalidad⁴¹.

Cualquier quimioterapia puede ocasionar toxicidad pulmonar, aunque los patrones más habituales son: neumonía organizada (NO), neumonía intersticial no específica (NINE), neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinófila y daño alveolar difuso. Entre los fármacos más frecuentes figuran la carmustina (empleada en linfomas y MM), que suele dar lugar a un patrón de NINE⁴²; la citarabina (administrada a altas dosis para el tratamiento de la LMA), que puede provocar un edema pulmonar no cardiogénico⁴³ y la bleomicina (tratamiento de linfomas), causante de daño alveolar difuso y NO.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 empleado para el tratamiento de síndromes linfoproliferativos B que se ha asociado a enfermedad pulmonar por mecanismo no esclarecido tras una media de cuatro ciclos

Tabla 3 Inmunodepresión de alto grado

	Quimioterapia -inducción y consolidación- (neutropenia)	Post-TPH precoz preinjerto <30 días (neutropenia)	Post-TPH postinjerto 30-180 días (alteración inmunidad celular y humoral)	Inmunosupresores por EICH crónica (alteración inmunidad celular y humoral)
Nódulos				
Infección	Hongos filamentosos	Hongos filamentosos	Hongos filamentosos	Hongos filamentosos
	Bacterias nosocomiales	Bacterias nosocomiales y oportunistas	Bacterias: IRAS y oportunistas	Bacterias encapsuladas y oportunistas
	Levaduras emergentes no- <i>Candida</i>	Levaduras emergentes no- <i>Candida</i>	CMV y virus respiratorios	CMV y virus respiratorios
No infección	Neumonitis por hipersensibilidad	—	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
	Toxicidad por QT (raro)			Cáncer de pulmón
	Nódulos ya presentes en TC pretratamiento: linfoma o benignos residuales	Nódulos ya presentes en TC pretratamiento: linfoma o benignos residuales	Nódulos ya presentes en TC pretratamiento: linfoma o benignos residuales	Nódulos ya presentes en TC pretratamiento: linfoma o benignos residuales
Áreas de vidrio y/o consolidaciones				
Infección	Bacterias nosocomiales	Bacterias nosocomiales y oportunistas	Bacterias: IRAS y oportunistas	Bacterias encapsuladas y oportunistas
	Hongos filamentosos	Hongos filamentosos	CMV y virus respiratorios	CMV y virus respiratorios
	Levaduras emergentes no- <i>Candida</i>	Levaduras emergentes no- <i>Candida</i>	Hongos filamentosos	Hongos filamentosos
No infección	Toxicidad por QT	Edema pulmonar (2. ^a -3. ^a semana post-TPH)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (> día 100)	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
	TRALI (6 h post)		Neumonitis por RT aguda (3-6 sem post-RT)	Neumonía organizada
	Toxicidad por rituximab (4 semanas post)	HAD (12-15 días post-TPH)	Neumonía organizada	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
	Síndrome de diferenciación (2-47 día post-ATRA)	Síndrome de distrés respiratorio perinjerto (5-21 día post-TPH)	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante	Cáncer de pulmón
	Daño pulmonar agudo por G-CSF (primeros días post)			

ATRA: *All-Transretinoic Acid*; CMV: citomegalovirus; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; G-CSF: *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*; HAD: hemorragia alveolar difusa; IRAS: infecciones relacionadas con la asistencia o los cuidados sanitarios (incluye intra- y extrahospitalarias), con microorganismos muy similares a los de origen nosocomial, caracterizados por multi- o panresistencia a los antibióticos habituales; post-TPH: postrasplante de precursores hematopoyéticos; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TRALI: *Transfusion-Related Alveolar Lung Injury*.

Hongos filamentosos: *Aspergillus*; mucho menos frecuentes, *Mucor*, *Fusarium* y *Scedosporium*.

Bacterias nosocomiales e IRAS: p. ej., *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas* (gramnegativas). *Staphylococcus* y *Streptococcus* (cocos grampositivos).

Levaduras emergentes no-*Candida*: p. ej., géneros *Trichosporum*, *Cryptococcus*, *Saprochaeta* y *Geotrichum*.

Bacterias oportunistas (que pueden formar granulomas): p. ej., *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Mycobacterias* (tuberculosas y atípicas).

Bacterias encapsuladas: p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

Virus: Citomegalovirus (CMV), virus respiratorios comunitarios (virus respiratorio sincitial, *Adenovirus*, *Influenza*, *Parainfluenza*, *Metapneumovirus*, *Bocavirus*, *Rhinovirus*, *Coronavirus*) y con menos frecuencia virus del herpes simple y virus de la varicela-zóster.

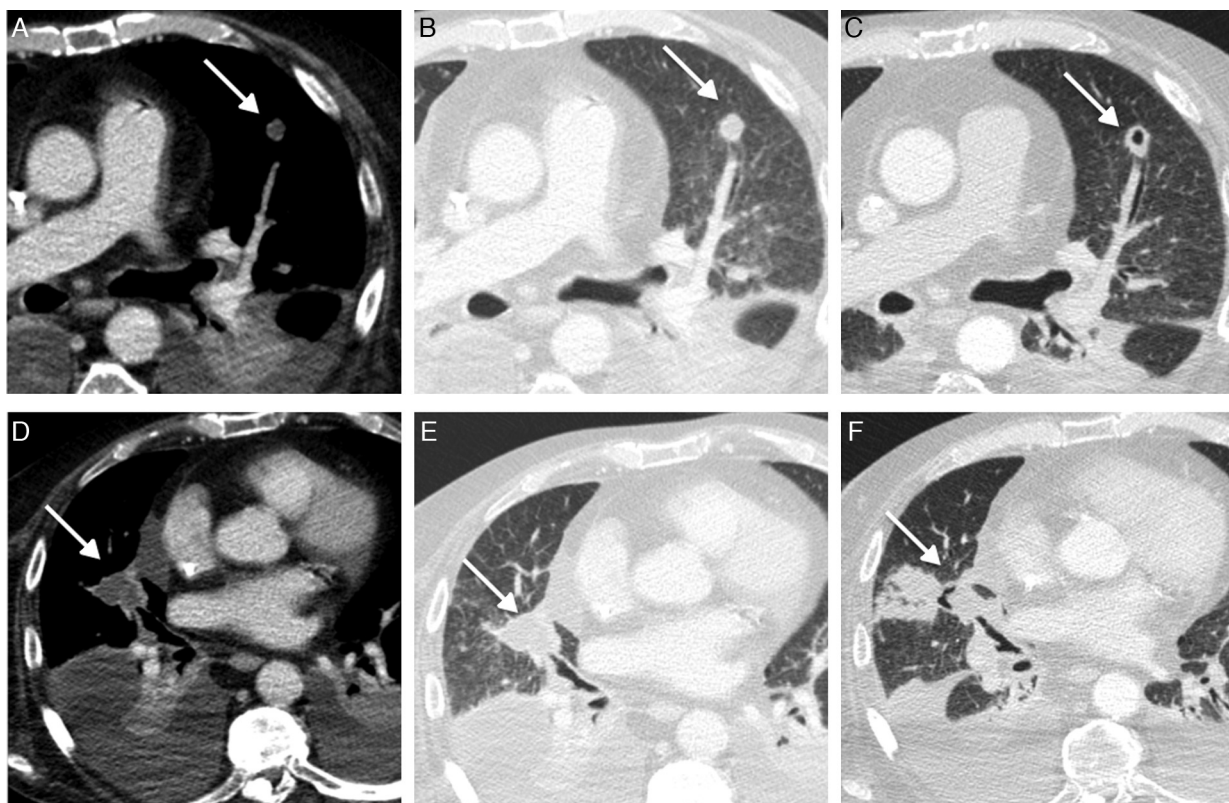


Figura 3 Nódulos de baja atenuación. Infección fúngica invasiva (IFI) por *Aspergillus*. Leucemia linfocítica aguda y neutropenia prolongada. Tomografía computarizada de alta resolución. Corte superior (imágenes en la parte superior) y corte inferior (imágenes de la parte inferior). La baja atenuación de los nódulos visible en las imágenes con filtro y ventana de mediastino (flechas en a y d) es muy característica de IFI por necrosis previa a la cavitación, observada 2 semanas después (c y f). El galactomanano sérico fue positivo 1 mes más tarde.

y con un tiempo medio de aparición de 4 semanas desde la última infusión. Las áreas de vidrio deslustrado o consolidaciones pulmonares difusas bilaterales se instauran en semanas o meses, y menos frecuentemente en horas o días, y corresponden histológicamente a infiltrados inflamatorios y linfocitarios, entre otros. Casi todos presentan hipoxemia, con evolución letal en el 18%⁴⁴.

El factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) empleado para recuperación de la neutropenia puede inducir de forma rara un DPA en los primeros días tras tratamiento, con imágenes similares a un edema o hemorragia alveolar¹².

El ácido transretinoico (*All-Transretinoic Acid* o ATRA) y el trióxido arsénico, empleados en el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica, pueden provocar (20%) un «síndrome de diferenciación» consistente en un cuadro de insuficiencia respiratoria en los 2-47 días posteriores⁴⁵, probablemente debido a liberación de citocinas. Se observa derrame pleural, áreas de vidrio deslustrado y engrosamiento de paredes bronquiales por edema y hemorragia⁴⁶.

El periodo precoz preinjerto post-TPH puede complicarse con:

- Edema pulmonar, hidrostático o por aumento de la permeabilidad (complicación no infecciosa más frecuente).

- HAD, de etiología multifactorial, caracterizada por áreas extensas de atenuación en vidrio deslustrado que pueden evolucionar a patrón de empedrado, en ausencia de cardiomegalia y derrame; la hemoptisis solo se observa en el 66% de los casos, pero la bajada de la hemoglobina y la alta tasa de macrófagos en LBA ayudan al diagnóstico.
- «Síndrome del injerto» o distrés respiratorio perinjerto, consecuencia de un daño endotelial posiblemente por liberación de citocinas proinflamatorias; se asemeja al edema pero sin cardiomegalia y con clínica de fiebre y exantema cutáneo.
- «Síndrome de neumonía idiopática», definido por la American Thoracic Society como un fallo respiratorio agudo y daño alveolar difuso en ausencia de enfermedad cardíaca o renal, iatrogenia y microorganismo responsable⁴⁷. Se trata de un diagnóstico de exclusión, probablemente de etiología multifactorial o debido a infecciones no filiadas, como ocurriría con el metaneumovirus, descubierto recientemente^{48,49}.

En el periodo tardío post-TPH las áreas de reticulación y vidrio deslustrado peribroncovasculares, y en ocasiones patrón de empedrado, pueden representar una neumonía intersticial no clasificable, asociada al rechazo⁵⁰. Histológicamente corresponde a una infiltración linfoplasmocitaria bronquioloalveolar, que va extendiéndose a regiones

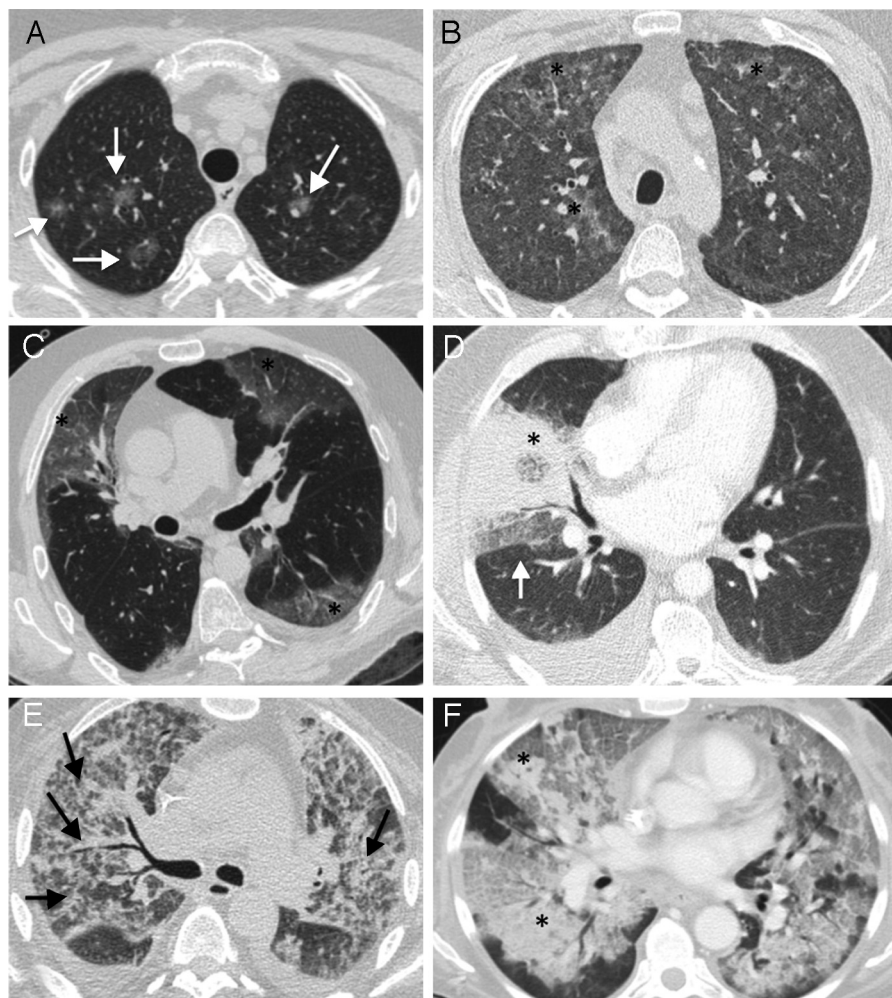


Figura 4 Áreas de atenuación en vidrio deslustrado y consolidaciones. Tomografía computarizada (TC) de alta resolución. a) Virus respiratorio sincitial. Leucemia mieloide aguda (LMA), 12 meses postrasplante de precursores hematopoyéticos (post-TPH). Áreas pequeñas de atenuación en vidrio deslustrado (flechas). b) Citomegalovirus. LMA 10 meses post-TPH, en tratamiento inmunosupresor por EICH crónica. Áreas extensas de atenuación en vidrio deslustrado (asteriscos). c) Gripe A (H1N1). Leucemia linfocítica aguda (LLA), 10 meses post-TPH, en tratamiento inmunosupresor por enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) crónica. Áreas de atenuación en vidrio deslustrado parcheadas bilaterales (asteriscos). d) Mucormicosis. Recaída de LMA en tratamiento con quimioterapia intensiva. Consolidación de base pleural con halo (flecha) y a su vez halo invertido con anillo grueso (asterisco). La zona central mostró necrosis típica de infección fúngica invasiva (IFI) en el siguiente control (no mostrado). e) Síndrome de diferenciación. Leucemia promielocítica aguda (LPA) con quimioterapia activa. Fallo respiratorio 18 días después del tratamiento con ácido transretinoico (*All-Transretinoic Acid*, ATRA). Áreas de vidrio deslustrado, engrosamiento peribroncovascular (flechas) y derrame pleural. Mejoró tras tratamiento. f) Daño pulmonar agudo de causa no filiada. LMA en el día 60 post-TPH. Patrón en empedrado y consolidaciones (asteriscos). No se objetivó descenso de hemoglobina ni se aisló microorganismo.

periféricas y evoluciona a fibrosis con bronquiectasias de tracción y panal.

La NO puede ser secundaria a infección, toxicidad por drogas, radioterapia o rechazo; las consolidaciones peribroncovasculares y periféricas, las perilobulares y el signo del halo inverso son hallazgos característicos en el contexto clínico apropiado. En situación de neutropenia el halo invertido debe hacer considerar primero una mucormicosis¹⁴, que se diferencia de la NO por un grosor del anillo > 1 cm y reticulación interna⁵¹ (fig. 4).

La neumonitis aguda por radiación puede ocurrir 3-6 semanas después de radioterapia de linfoma mediastínico y ocasionar un cuadro clínico y radiológico similar a una

neumonía. Se localiza en el área irradiada con marcada delimitación del parénquima sano; evoluciona a fibrosis paramediastínica.

El rechazo pulmonar agudo del TPH y la proteinosis alveolar pulmonar, por infiltración leucémica o tardíamente secundaria al tratamiento, son extremadamente raros^{52,53}.

Árbol en brote

Estas imágenes representan bronquiolos rellenos de moco, líquido o pus; normalmente corresponden a una

bronquiolitis infecciosa que puede ser producida por múltiples gérmenes¹¹.

Engrosamiento de paredes bronquiales

Puede deberse a infección respiratoria inespecífica, tabaquismo, bronquiolitis obliterante, infiltración linfocítica u otra broncopatía.

Engrosamiento del intersticio perilinfático

La retención de líquido y la infiltración inflamatoria o tumoral de distribución perilinfática se traducen en un engrosamiento de los ejes broncovasculares, los septos interlobulillares y el intersticio subpleural.

El engrosamiento liso del intersticio puede corresponder a un edema pulmonar intersticial y a un síndrome del injerto en el periodo precoz postinjerto. En los 2-6 meses siguientes al TPH puede representar una complicación rara, la enfermedad venoclusiva pulmonar⁵⁴, causante de

hipertensión pulmonar con congestión pulmonar en ausencia de patología cardíaca izquierda.

La infiltración pulmonar tumoral linfática secundaria se puede manifestar como un engrosamiento liso o nodular del intersticio perilinfático^{35,55}, y formar consolidaciones peribronquiales (fig. 2A). En la mayoría de los casos, la diseminación es retrógrada, a partir de la afectación mediastínica e hilar, y puede llegar a obstruir la vía aérea, especialmente en la LLC⁵⁵.

En el MM, la amiloidosis pulmonar puede manifestarse radiológicamente como un engrosamiento intersticial septal.

Lesiones bronquiales obstructivas

Aunque la causa más frecuente es el carcinoma pulmonar, no hay que olvidar que constituyen una rara forma de presentación de LH y LNH. También en el curso de la LLC puede verse crecimiento linfocítico en la luz o la pared bronquial formando masas endoluminales obstructivas y se han publicado casos de plasmocitoma extraóseo como masa endoluminal⁵⁶.

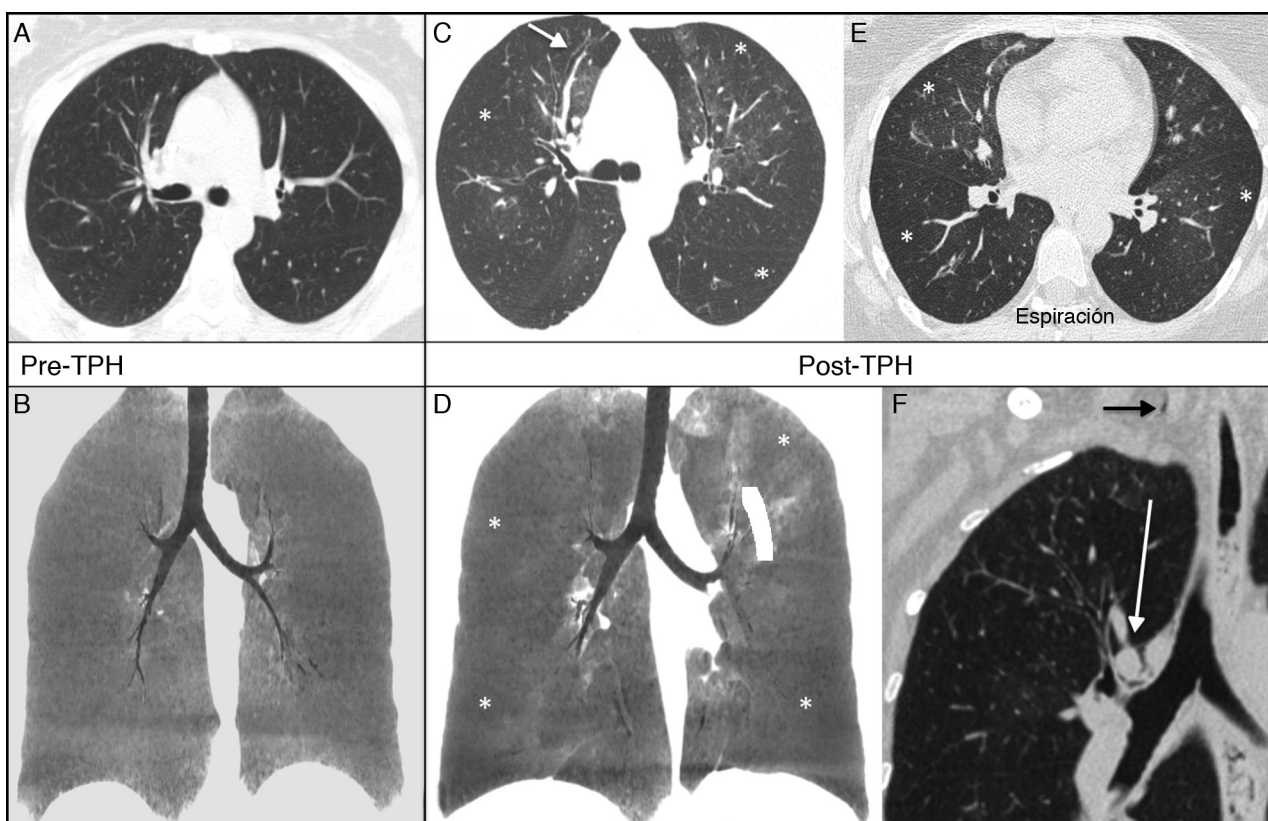


Figura 5 Síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) y fuga aérea. Leucemia mieloide aguda (LMA), antecedente de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). a-b) Tomografía computarizada (TC) previa al TPH. c-e) TC de alta resolución 12 meses post-TPH. Comparativamente, en las imágenes axiales en inspiración (a y c) se observa la aparición post-TPH de hiperinsuflación y patrón de perfusión en mosaico con áreas radiolucientes (asteriscos) y pequeñas bronquiectasias (flecha). El atrapamiento aéreo (asteriscos) se confirma en el estudio en espiración (e). Las reconstrucciones coronales, proyección de mínima intensidad (MinIP) de corte grueso (b y d) ayudan a reconocer las áreas radiolucientes parcheadas (asteriscos). f) Reconstrucción coronal de TC meses después. Complicación con «fuga aérea» del SBO. Enfisema intersticial en torno al eje broncovascular (flecha blanca) y pequeño neumomediastino (flecha negra).

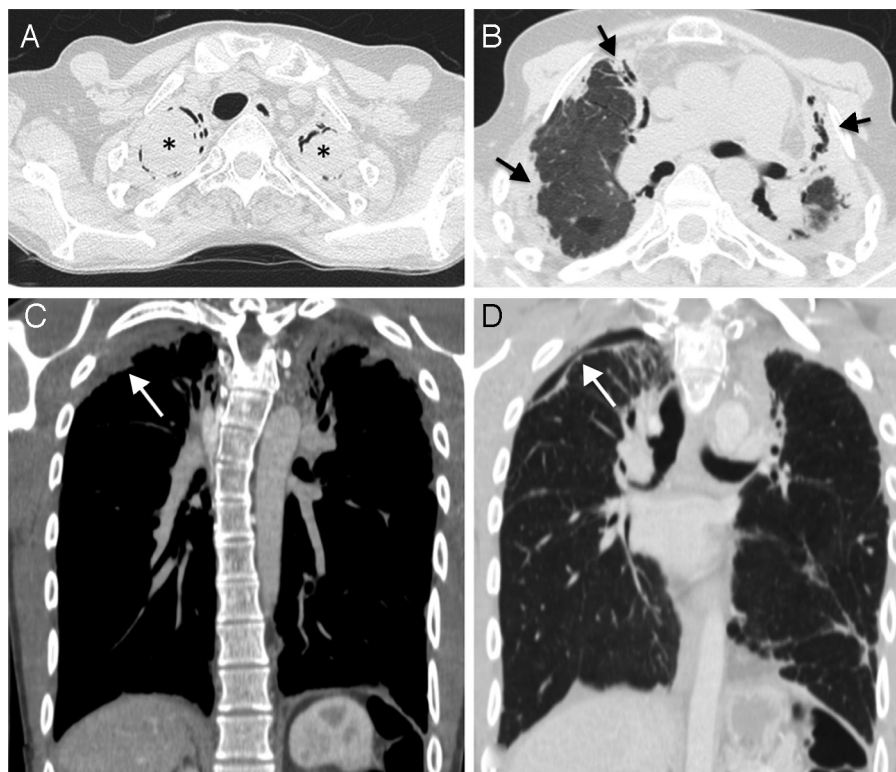


Figura 6 Fibrosis post-radioterapia y complicaciones. Tomografía computarizada (TC) torácica. Linfomas mediastínicos irradiados. a y b) Imágenes axiales de TC: fibrosis paramediastínica y subpleural apical (flechas) con bronquiectasias. «Signo del aire creciente» por ocupación de las bronquiectasias apicales con aspergilomas (asteriscos); distinto significado al observado en la infección fúngica invasiva (IFI). c y d) Fibrosis post-radioterapia paramediastínica y apical pleuropulmonar complicada con neumotórax (flechas).

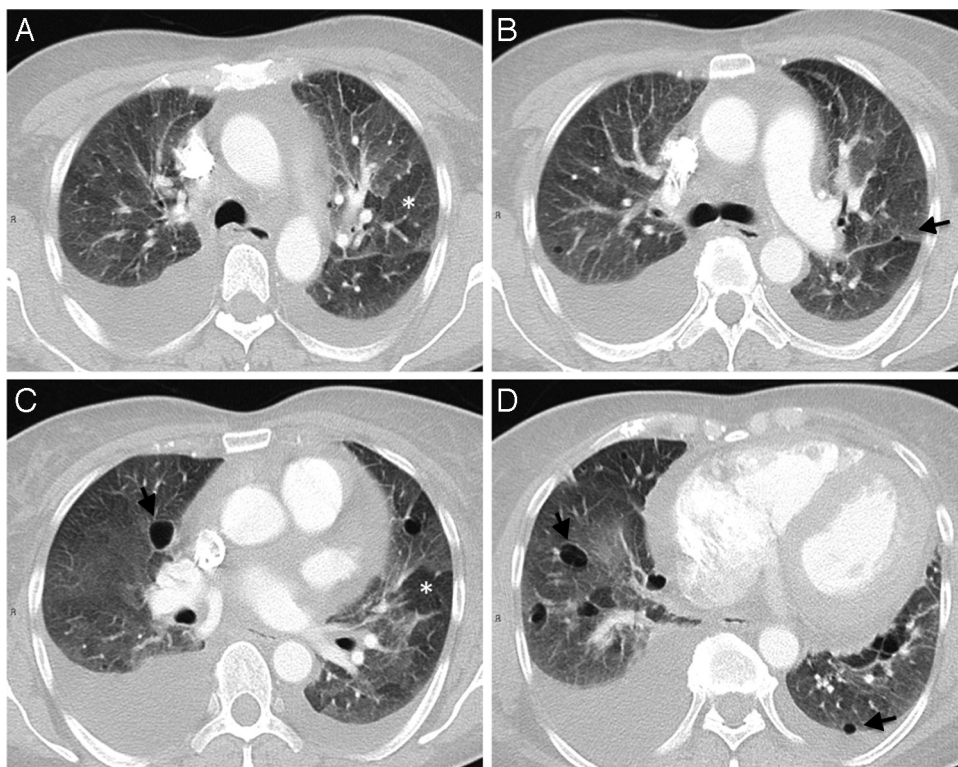


Figura 7 Mieloma múltiple. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras en paredes bronquiales, alveolares y vasculares. Tomografía computarizada (TC) torácica. Quistes pulmonares bilaterales (flechas) y leve patrón en mosaico en espiración por atrapamiento aéreo (asteriscos). Insuficiencia cardíaca y derrame pleuropericárdico por amiloidosis cardíaca y serosa.

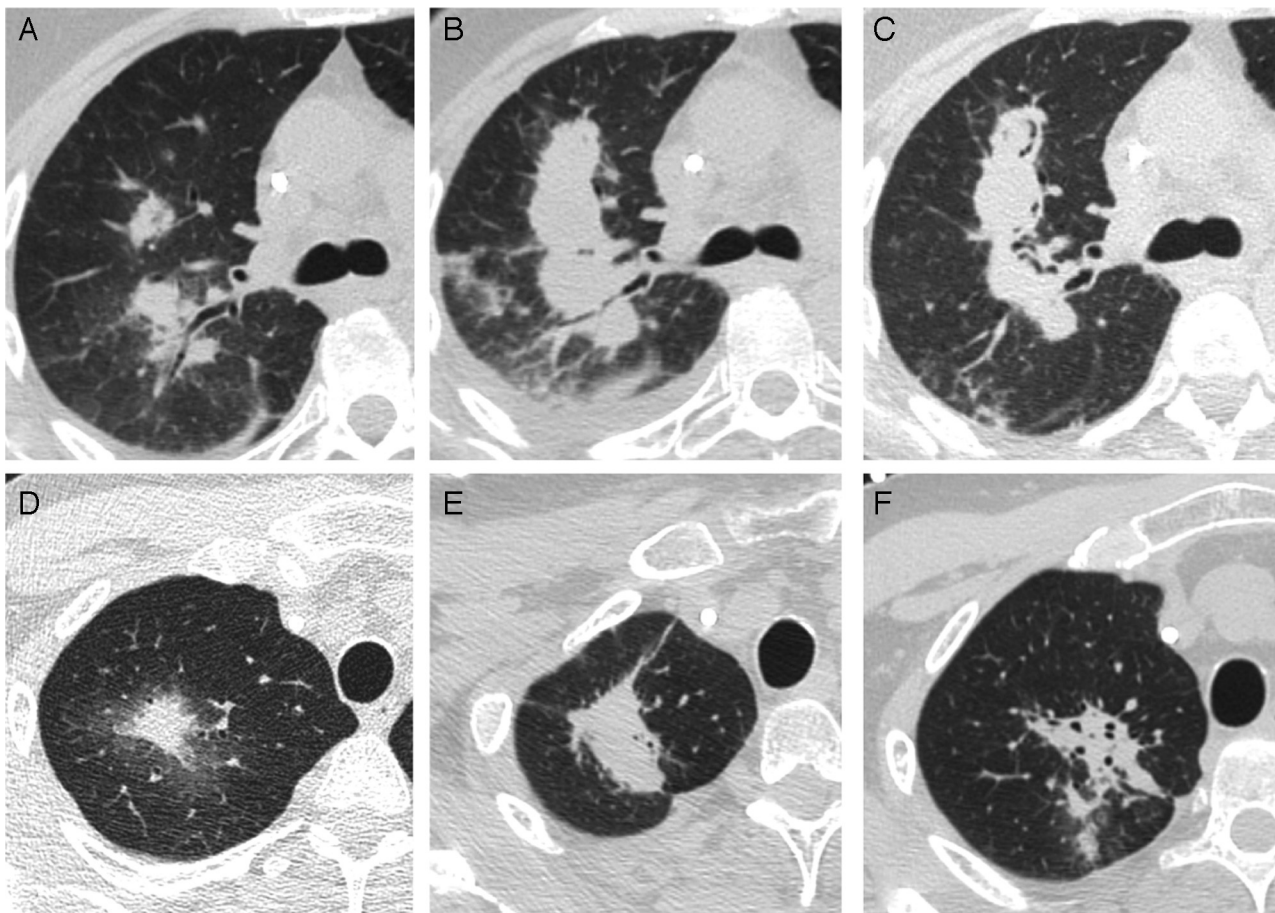


Figura 8 Evolución de infección fúngica invasiva por *Aspergillus*. Leucemia mieloide aguda (LMA). Tomografía computarizada (TC) de alta resolución. a) Nódulos con halo en el estudio inicial (asteriscos). b) Pérdida del halo y aumento de tamaño una semana después (evolución normal sin significar ausencia de respuesta). c) Cavitación 2 semanas más tarde coincidiendo con la recuperación de la neutropenia, signo del aire creciente (flechas). d-f) Otro paciente. Consolidación (asterisco) con halo inicial (d); 2 semanas después (e) aumento de tamaño y desaparición del halo; disminución posterior de tamaño por persistencia de la consolidación peribroncovascular con dilataciones bronquiales (f) sin resolución. La resección de la lesión para asegurar el control de la infección antes del trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) mostró neumonía organizada sin microorganismos ni células malignas.

Áreas de atrapamiento aéreo (fig. 5)

Es un hallazgo característico de la bronquiolitis obliterante (BO), la complicación más frecuente (2-8%) y relevante en los 6-12 meses post-TPH. Se considera una EICH crónica definida por criterios funcionales de obstrucción ventilatoria en ausencia de infección respiratoria activa y confirmada con biopsia transbronquial y/o quirúrgica. El «síndrome de BO» puede diagnosticarse sin histología si hay atrapamiento aéreo y/o bronquiectasias en TCAR y EICH en al menos otro órgano^{57,58}. Las imágenes en espiración forzada muestran atrapamiento aéreo en el 44-64% de los casos; por otro lado, a pesar de ser el hallazgo con mayor sensibilidad diagnóstica, es poco útil para detectar estadios preclínicos y tempranos⁵⁹. Las bronquiectasias aparecen en fases más avanzadas y su extensión se ha correlacionado con el volumen espiratorio máximo en un segundo⁶⁰. La TCAR es además muy útil para descartar infección o infiltración tumoral de la vía aérea, que pueden alterar las pruebas respiratorias. Esta enfermedad provoca un empeoramiento

funcional lento, especialmente si no se detecta de forma precoz. Su tratamiento con corticoides e inmunosupresores ocasiona complicaciones infecciosas que serán la principal causa de muerte.

Fibrosis pulmonar

Puede ser secundaria a distrés, toxicidad, infección o radioterapia (fig. 6). En el periodo tardío tras TPH puede corresponder a una neumonía intersticial no clasificable o a una fibroelastosis pleuroparenquimatosa⁶¹, probablemente consecuencia de quimioterapia, radioterapia y EICH.

Los antecedentes, la distribución y la evolución de los hallazgos orientarán al diagnóstico etiológico.

Dilataciones bronquiales

Pueden verse de forma transitoria en el seno de consolidaciones infecciosas y por neumonía organizada. Las

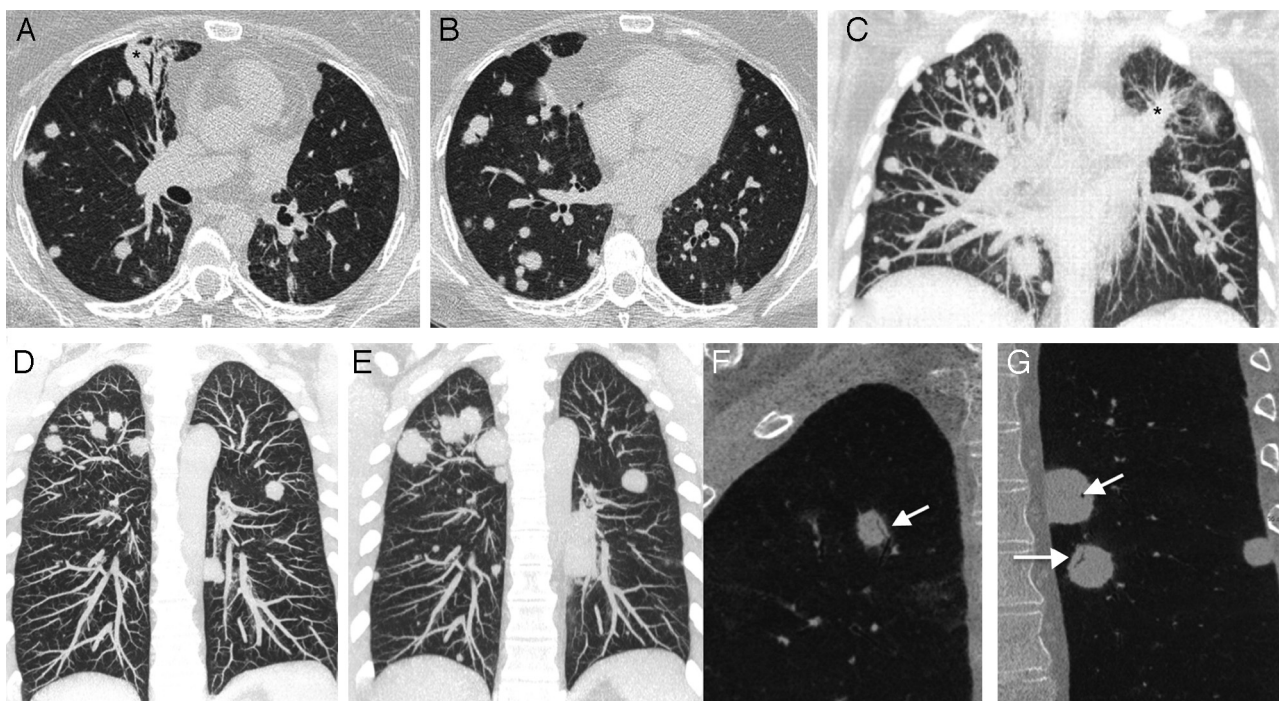


Figura 9 Nódulos pulmonares por linfoma. Tomografía computarizada (TC) de alta resolución. a-c) Recidiva de linfoma de Hodgkin. Imágenes axiales (a-b) y reconstrucción coronal, proyección de máxima intensidad (MIP) (c). Numerosos nódulos pulmonares bilaterales y consolidaciones (asterisco) sin adenopatías. La ausencia de clínica infecciosa y el elevado número de nódulos hizo sospechar recidiva de linfoma, confirmado con biopsia percutánea guiada por TC. d-g) Síndrome linfoproliferativo posttrasplante de precursores hematopoyéticos (post-TPH). Leucemia linfocítica aguda. 8 meses post-TPH. d) y e) Reconstrucción coronal, MIP. Aparición de nódulos en el contexto de fiebre sospechosos de infección fúngica invasiva (IFI) (d). Un mes después (e) las lesiones crecen sin cavitación y presentan broncograma (flechas) más evidente en las imágenes de proyección de mínima intensidad (MinIP) (f y g). Esta evolución, junto con la resolución de la fiebre y la neutropenia, hicieron sospechar linfoma post-TPH, confirmado con biopsia percutánea guiada por ecografía transtorácica.

dilataciones irreversibles (bronquiectasias) en áreas de atrapamiento aéreo son un hallazgo característico de la bronquiolitis obliterante a diferencia de las observadas en zonas de fibrosis, por tracción.

Enfema pulmonar intersticial: síndrome de fuga aérea (fig. 5F)

Es una típica complicación de la BO post-TPH avanzada y marcador de mal pronóstico. El aumento de la presión alveolar lleva a su rotura y a la salida del aire que se dispone rodeando los ejes broncovasculares por disección retrógrada; puede alcanzar el mediastino, el tejido subcutáneo y la cavidad pleural. El tratamiento suele ser conservador salvo si el neumotórax requiere drenaje^{62,63}.

Neumotórax espontáneo

La infiltración pulmonar, la radioterapia y la infección se postulan como causantes de una mayor incidencia de neumotórax en la enfermedad de Hodgkin (fig. 6). En ausencia de radioterapia o infección se debe considerar la posibilidad de infiltración pleuropulmonar descrita en linfomas y MM^{64,65}.

En el periodo tardío post-TPH hay que pensar en el síndrome de fuga aérea por BO o en la rotura de vesículas apicales por una fibroelastosis pleuroparenquimatosa.

Quistes pulmonares

Los quistes pequeños en campos superiores pueden corresponder a neumatoceles secundarios a la infección por *Pneumocystis jirovecii*.

Los quistes bilaterales, aislados o asociados a nódulos y adenopatías deben plantear la posibilidad de una enfermedad pulmonar por depósito de cadenas ligeras en pacientes con MM o macroglobulinemia y patrón funcional obstructivo⁶⁶ (fig. 7).

Seguimiento de las lesiones pulmonares

En pacientes con fiebre y hallazgos de infección activa en TCAR se recomienda repetir este estudio hasta observar resolución de los mismos:

- En caso de buena respuesta clínica se puede esperar varias semanas e incluso 1 o 2 meses, tiempo estimado de resolución de los hallazgos. Durante la primera semana de tratamiento pueden empeorar las lesiones de la IFI,

lo que no significa mala evolución (fig. 8). También se debe reconocer en cualquier infección un síndrome de reconstitución inmunitaria para no confundirlo con una ausencia de respuesta. Se trata de una exacerbación inflamatoria secundaria a la recuperación de la neutrofilia o retirada de la terapia inmunosupresora, lo que se traduce en empeoramiento clínico y crecimiento de las lesiones⁶⁷.

- b) Si se sospecha que no hay buena respuesta (por clínica y/o radiografía) es importante repetir las pruebas diagnósticas para descartar infecciones mixtas no identificadas inicialmente.

En caso de detectar nódulos sin clínica infecciosa se debe comparar con imágenes previas para averiguar si se trata de restos de la infección que ocurrió durante periodos de inmunosupresión. Los nódulos indeterminados pueden seguirse según las recomendaciones de la sociedad Fleischner⁶⁸, mientras que la PAAF o la biopsia deben plantearse en lesiones en las que se sospecha malignidad por sus características, por antecedente de linfoma y/o TPH alogénico, o por no evolucionar de la forma esperada con el tratamiento (fig. 9). Preferentemente, la muestra se obtendrá por acceso percutáneo (guiado por TC o ecografía) o transbronquial, y en último caso se planteará la cirugía o preferiblemente la videotoracoscopia si se dispone de esta técnica.

La patología pulmonar difusa de etiología no aclarada suele acabar requiriendo biopsia pulmonar quirúrgica o videotoracoscópica, por su mayor rentabilidad diagnóstica.

La 18-FDG PET-TC no solo es útil en la estratificación y el seguimiento del linfoma metabólicamente activo⁶⁹, sino que una captación patológica en ausencia de hallazgos pulmonares en la TCAR puede hacer sospechar de forma precoz toxicidad por drogas^{70,71} o infiltración leucémica, y puede ser útil para diferenciar cicatrices de lesiones activas (tóxicas, infecciosas o tumorales).

Conclusión

En pacientes con NH la TCAR torácica acota el diagnóstico diferencial de las complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas a partir de la integración de los hallazgos de imagen y los datos clínicos. Debe realizarse urgentemente en cuadros agudos graves y precozmente si se sospecha IFI. Permite valorar respuesta al tratamiento, detectar malignidad y optimizar la obtención del LBA y la biopsia pulmonar.

Autoría

1. Responsable de la integridad del estudio: PCB.
2. Concepción del estudio: PCB.
3. Diseño del estudio: PCB.
4. Obtención de los datos: -
5. Análisis e interpretación de los datos: -
6. Tratamiento estadístico: -
7. Búsqueda bibliográfica: PCB, JCP, JSC, MSL, LCT.
8. Redacción del trabajo: PCB, JCP.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: PCB, JCP, JSC, MSL, LCT.
10. Aprobación de la versión final: PCB, JCP, JSC, MSL, LCT.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los doctores Lucía Flors, Carlos Muñoz, Laura Trilles y Carles Fonfría su colaboración en la recogida de casos que ha servido para ilustrar este artículo.

Bibliografía

1. Schueller G, Matzek W, Kalhs P, Schaefer-Prokop C. Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography. *Eur J Radiol.* 2005;53:489–94.
2. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs.* 2003;4:974–90.
3. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013:414–22.
4. Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica.* 2011;96:1366–70.
5. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:846–54.
6. Caillot D, Latrabe V, Thiebaut A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: an useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *Eur J Radiol.* 2010;74:e172–5.
7. Duarte RF, Sanchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patino B, Fernandez de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1696–702.
8. Wingard JR, Hiemenz JW, How Jantz MA. I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;120:1791–800.
9. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:297–309.
10. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary

- aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007;44:373-9.
11. Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha G, de M, Inoue C, Pasquini R, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:608-15.
 12. Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Pozzi-Mucelli R. Comparison of CT features of Aspergillus and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. *J Thorac Imaging.* 2007;22:160-5.
 13. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005;41:60-6.
 14. Legouge C, Caillot D, Chretien ML, Lafon I, Ferrant E, Audia S, et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2014;58:672-8.
 15. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Martinez S, Madrid M, Domingo P. Infectious pulmonary nodules in immunocompromised patients: usefulness of computed tomography in predicting their etiology. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:461-8.
 16. Bae YA, Lee KS, Han J, Ko Y-H, Kim B-T, Chung MJ, et al. Marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: imaging findings in 21 patients. *Chest.* 2008;133:433-40.
 17. Lee DK, Im JG, Lee KS, Lee JS, Seo JB, Goo JM, et al. B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): CT features in 10 patients. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24:30-4.
 18. Guerrazi A, Feger C, Rousselot P, Merad M, Benchaib N, Bourrier P, et al. Granulocytic sarcoma (chloroma): imaging findings in adults and children. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:319-25.
 19. O'Sullivan P, Muller NL. Pulmonary and nodal multiple myeloma mimicking lymphoma. *Br J Radiol.* 2006;79:e25-7.
 20. O Oymak FS, Karaman A, Soyuer I, Karaman H, Gulmez I, Demir R, et al. Pulmonary and chest wall involvement in multiple myeloma. *Tuber Toraks.* 2003;51:27-32.
 21. Chung JH, Wu CC, Gilman MD, Palmer EL, Hassler RP, Shepard J-AO. Lymphomatoid granulomatosis: CT and FDG-PET findings. *Korean J Radiol.* 2011;12:671-8.
 22. Benamore RE, Weisbrod GL, Hwang DM, Bailey DJ, Pierre AF, Lazar NM, et al. Reversed halo sign in lymphomatoid granulomatosis. *Br J Radiol.* 2007;80:e162-6.
 23. Juvonen E, Aalto SM, Tarkkanen J, Volin L, Mattila PS, Knuutila S, et al. High incidence of PTLD after non-T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a consequence of intensive immunosuppressive treatment. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:97-102.
 24. Mucha K, Foronczewski B, Palczewski P, Sulkowska K, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Orłowski T, et al. Pulmonary post-transplant lymphoproliferative disorder with a CT halo sign. *Ann Transplant.* 2013;18:482-7.
 25. Horgler M, Einsele H, Schumacher U, Wehrmann M, Hebart H, Lengerke C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the hypodense sign on unenhanced CT. *Br J Radiol.* 2005;78:697-703.
 26. Feuillet S, Louis L, Bergeron A, Berezne A, Dubreuil M-L, Polivka M, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with Hodgkin's lymphoma. *Eur Respir Rev.* 2010;19:86-8.
 27. Nucci M, Nouer SA, Graziutti M, Kumar NS, Barlogie B, Anaissie E. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1273-80.
 28. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology.* 2011;260:18-39.
 29. Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Bazzocchi A, Cavo M, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;60:1603-10.
 30. Franquet T, Lee KS, Muller NL. Thin-section CT findings in 32 immunocompromised patients with cytomegalovirus pneumonia who do not have AIDS. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:1059-63.
 31. Brodoefel H, Vogel M, Spira D, Faul C, Beck R, Claussen CD, et al. Herpes-Simplex-Virus 1 pneumonia in the immunocompromised host: high-resolution CT patterns in correlation to outcome and follow-up. *Eur J Radiol.* 2012;81:e415-20.
 32. Franquet T, Rodriguez S, Martino R, Gimenez A, Salinas T, Hidalgo A. Thin-section CT findings in hematopoietic stem cell transplantation recipients with respiratory virus pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1085-90.
 33. El-Badrawy A, Zeidan A, Ebrahim MA. 64 multidetector CT findings of influenza A (H1N1) virus in patients with hematologic malignancies. *Acta Radiol.* 2012;53:662-7.
 34. Marchiori E, Escuissato DL, Gasparetto TD, Considera DP, Franquet T. Crazy-paving patterns on high-resolution CT scans in patients with pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Radiol.* 2009;10:21-4.
 35. Okada F, Ando Y, Kondo Y, Matsumoto S, Maeda T, Mori H. Thoracic CT findings of adult T-cell leukemia or lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:761-7.
 36. Potenza L, Luppi M, Morselli M, Tonelli S, D'Apollo N, Facchini L, et al. Leukaemic pulmonary infiltrates in adult acute myeloid leukaemia: a high-resolution computerized tomography study. *Br J Haematol.* 2003;120:1058-61.
 37. Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, Sison CP, Rai KR. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2003;98:1912-7.
 38. Van Buchem MA, Wondergem JH, Kool LJ, te Velde J, Kluin PM, Bode PJ, et al. Pulmonary leukostasis: radiologic-pathologic study. *Radiology.* 1987;165:739-41.
 39. Szyper-Kravitz M, Strahilevitz J, Oren V, Lahav M. Pulmonary leukostasis: role of perfusion lung scan in diagnosis and follow up. *Am J Hematol.* 2001;67:136-8.
 40. Ravinet A, Perbet S, Guieze R, Lemal R, Guerin R, Gayraud G, et al. Lung postmortem autopsy revealing extramedullary involvement in multiple myeloma causing acute respiratory distress syndrome. *Case Rep Hematol.* 2014:635237.
 41. Carcano C, Okafor N, Martinez F, Ramirez J, Kanne J, Kirsch J. Radiographic manifestations of transfusion-related acute lung injury. *Clin Imaging.* 2013;37:1020-3.
 42. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics.* 2000;20:1245-59.
 43. Forghieri F, Luppi M, Morselli M, Potenza L. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. *Haematologica.* 2007;92:e85-90.
 44. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostor AJK. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology.* 2012;51:653-62.
 45. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood.* 2000;95:90-5.
 46. Jung JI, Choi JE, Hahn ST, Min CK, Kim CC, Park SH. Radiologic features of all-trans-retinoic acid syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:475-80.
 47. Panoskaltzis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1262-79.
 48. Englund JA, Boeckh M, Kuypers J, Nichols WG, Hackman RC, Morrow RA, et al. Brief communication: fatal human

- metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2006;144:344–9.
49. Haas LEM, Thijsen SFT, van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses.* 2013;5:87–110.
 50. Song I, Yi CA, Han J, Kim DH, Lee KS, Kim TS, et al. CT Findings of Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Pathologically Proven Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplant. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:581–7.
 51. Marchiori E, Marom EM, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL, Godoy MCB. Reversed halo sign in invasive fungal infections: criteria for differentiation from organizing pneumonia. *Chest.* 2012;142:1469–73.
 52. Miyoshi I, Daibata M, Takemoto S, Machida H, Taguchi H. Pulmonary alveolar proteinosis complicating acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2005;131:1.
 53. Pidala J, Khalil F, Fernandez H. Pulmonary alveolar proteinosis following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1480–3.
 54. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine.* 2008;87:220–33.
 55. Heyneman LE, Johkoh T, Ward S, Honda O, Yoshida S, Muller NL. Pulmonary leukemic infiltrates: high-resolution CT findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:517–21.
 56. Gulias D, Fernandez-Daponte C, Pombo J, Martinez-Sapina MJ. Primary bronchial plasmacytoma: computed tomography findings. *Radiologia.* 2009;51:504–7.
 57. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1283–95.
 58. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2014;370:1820–8.
 59. Konen E, Gutierrez C, Chaparro C, Murray CP, Chung T, Crossin J, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology.* 2004;231:467–73.
 60. Gazourian L, Coronata AMF, Rogers AJ, Weinhouse GL, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Airway dilation in bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med.* 2013;107:276–83.
 61. Von der Thusen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol.* 2011;24:1633–9.
 62. Franquet T, Rodriguez S, Hernandez JM, Martino R, Gimenez A, Hidalgo A, et al. Air-leak syndromes in hematopoietic stem cell transplant recipients with chronic GVHD: high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging.* 2007;22:335–40.
 63. Vogel M, Brodoefel H, Bethge W, Faul C, Hartmann J, Schimmel H, et al. Spontaneous thoracic air-leakage syndrome in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: causes, CT-follow up and patient outcome. *Eur J Radiol.* 2006;60:392–7.
 64. Matano S, Satoh S, Sugiguchi S, Sugimoto T. Pneumothorax associated with malignant lymphoma. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2010;49:2337–9.
 65. Peters F, Cathomas G, Rothen M, Thurnheer R, Rutishauser J. Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax in a patient with recurrent, extraosseous multiple myeloma. *Postgrad Med J.* 2003;79:106–7.
 66. Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:777–80.
 67. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casanovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001;19:253–9.
 68. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2005;237:395–400.
 69. Zhang W, Guan Y, Li C, Huang X, Zhang F. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: computed tomography and ¹⁸F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography imaging findings and follow-up. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35:608–13.
 70. Joshi P, Lele V, Saikia T. Rituximab-Induced Lung Injury in a Case of NHL: Diagnosis and Follow-Up on FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012;46:234–5.
 71. Kalkanis D, Stefanovic A, Paes F, Escalon MP, Serafini A, Lossos IS. [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography detection of asymptomatic late pulmonary toxicity in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:904–11.