



Infiltrados pulmonares tras iniciar tratamiento con infliximab para la enfermedad de Still del adulto

Sr. Director: El tratamiento inicial de elección de la enfermedad de Still del adulto es el metotrexato por vía oral, tanto en monoterapia como en asociación con otros agentes de segunda línea (sulfasalazina o hidroxiquina) o, últimamente, con bloqueadores de la acción del factor de necrosis tumoral (TNF) como el infliximab o etanercept, y más recientemente el adalimumab. El TNF- α es una citocina proinflamatoria que se ha considerado un mediador en la fisiopatología de la fibrosis pulmonar, por lo que estos últimos agentes se han ensayado como una opción de tratamiento para pacientes con fibrosis pulmonar asociada a artritis reumatoide¹. Paradójicamente, de forma excepcional², algunos pacientes con artritis reumatoide y en tratamiento con metotrexato desarrollan un cuadro de neumonitis después de iniciar tratamiento con infliximab. Presentamos un caso que se resolvió tras tratamiento con corticoides y retirada del fármaco.

Mujer de 60 años de edad con antecedentes de sobrepeso, diabetes mellitus no insulinodependiente, herniorrafia, litiasis renal, colecistectomía y nódulo adrenal no funcionante, diagnosticada hacía 15 años de enfermedad de Still del adulto³. La paciente recibía tratamiento con metotrexato, a dosis de entre 15 y 7,5 mg/semana, desde hacía 2 años. Debido a un empeoramiento del cuadro articular con más artralgias y positividad del factor reumatoide, se decidió iniciar tratamiento con infliximab, a dosis de 3 mg/kg de peso. A los 7 días de la primera infusión la paciente ingresó con dolor pleurítico intenso de predominio izquierdo y fiebre, sin exantema. En la analítica destacaba leucocitosis con desviación izquierda, así como aumento de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. Los cultivos de esputo y baciloscopias fueron negativos. La gasometría arterial basal mostraba una presión arterial de oxígeno de 63 mmHg, presión arterial de anhídrido carbónico de 31 mmHg y pH de 7,47. En la radiografía simple se apreciaban lóbulos de la ácidos, atelectasias bibasales y mínimo derrame pleural izquierdo (fig. 1). La tomografía axial computarizada de tórax objetivó derrame pleural bilateral de escasa cuantía, atelectasias posterobasales y engrosamiento de septos interlobulillares que apuntaban a una afectación intersticial (fig. 2). Las pruebas funcionales mostraron mínima disminución de la capacidad vital forzada, volumen espiratorio forzado en el primer segundo dentro de los límites de la normalidad y capacidad de difusión del monóxido de carbono normal. Se inició tratamiento con 60 mg/día de metilprednisolona por vía parenteral, con mejoría paulatina tanto clínica como gasométrica. La tomografía computarizada torácica de control realizada a los 15 días era completamente normal. A los 3 meses del ingreso todos los valores de las pruebas funcionales respiratorias se habían normalizado.

Los efectos antiinflamatorios de los agentes bloqueadores del TNF han llevado a utilizarlos en una variedad de enfermedades inflamatorias (artritis crónica juvenil, enfermedad de Still del adulto, artritis psoriásica, enfer-



Fig. 1. Radiografía simple de tórax.

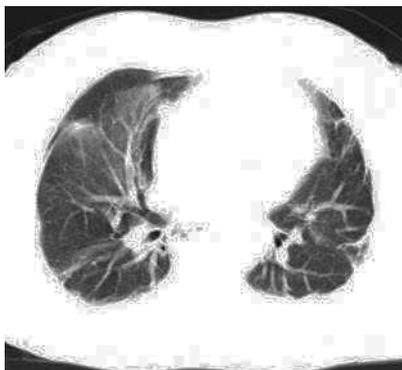


Fig. 2. Tomografía axial computarizada torácica de alta resolución.

medad de Crohn), si bien su indicación original es la artritis reumatoide. El TNF- α desempeña un papel central en la inflamación y se le considera una de las citocinas proinflamatorias más potentes. Su inhibición da lugar a una rápida neutralización de los signos y síntomas inflamatorios (fiebre, elevación de la proteína C reactiva, anemia y otros), por lo cual estos agentes se usan como tratamiento adicional en estos procesos para disminuir el tratamiento inmunodepresor habitual⁴.

Actualmente, se dispone de 3 fármacos de origen biológico para neutralizar la acción biológica del TNF- α : un anticuerpo monoclonal quimérico (infliximab), un receptor soluble (etanercept) y un anticuerpo monoclonal humanizado (adalimumab). Los 3 producen una alteración a la baja de la inmunidad T helper tipo 1 bloqueando la producción de las interleucinas 12 y 18. Debido a la inmunodepresión por esta causa, su uso clínico se ha asociado con un variado espectro de enfermedades infecciosas (tuberculosis, histoplasmosis, criptococosis) como complicación más frecuente. Otros efectos adversos descritos excepcionalmente han sido hepatitis fulminante, granulomatosis pulmonar e inducción de neumonitis en pacientes tratados con metotrexato⁵.

**C. Martín Carrasco,
B. Hortal Reina
y E. Fernández Vázquez**

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada. España.

1. Vasallo R, Matteson E, Thomas CF. Clinical response of rheumatoid arthritis associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor- α inhibition. *Chest*. 2002;122:1093-6.
2. Kramer N, Chuzhin Y, Kaufman LD, Ritter JM, Rosenstein ED. Methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;47:670-1.
3. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:424-30.
4. Charles P, Elliot MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1999;163:1521-8.



Granulomatosis sarcoidea necrosante

Sr. Director: La granulomatosis sarcoidea necrosante (GSN) es una causa rara de granulomatosis y vasculitis pulmonar, descrita por primera vez en 1973 por Liebow¹. Se caracteriza histológicamente por granulomas de tipo sarcoideo y vasculitis granulomatosa². Radiológicamente se presenta en forma de nódulos pulmonares y clínicamente presenta un curso benigno con o sin tratamiento.

Presentamos el caso de un varón de 45 años, fumador de 40 paquetes/año y bebedor de 30 g/día, a quien en el contexto de un estudio preoperatorio se realizó una radiografía de tórax que evidenció nódulos pulmonares bilaterales, parcialmente cavitados. El paciente no refería ningún síntoma respiratorio, únicamente discreto cuadro tóxico con pérdida de 4 kg de peso en el último mes. En la exploración física no se encontró ningún dato de interés. El hemograma no evidenció alteraciones y la velocidad de sedimentación globular fue de 47 mm/h. En la bioquímica destacó una alteración de la función hepática, la enzima de conversión de la angiotensina era de 58 y los marcadores tumorales (microglobulina β_2 , antígeno carcinoembrionario), serologías (virus de la inmunodeficiencia humana, de la hepatitis B y C, *Legionella*, *Mycoplasma*, fiebre Q, psitacosis) y la inmunidad básica (crioglobulinas, antígenos nucleares extraíbles, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticoplasmas de neutrófilo, alfa-1-antitripsina, complemento, inmunoglobulina E, anticuerpos antimúsculo liso, antimitocondriales, anti-ADN y factor reumatoide) fueron negativos. La radiografía de tórax mostró un nódulo en el lóbulo inferior derecho y otro en el lóbulo inferior izquierdo (LII) con calcificaciones. La tinción de Ziehl-Neelsen y los cultivos de esputo para *Mycobacterium* fueron negativos. De la exploración funcional respiratoria destacaron los siguientes valores: capacidad vital forzada de 4,70 l (114%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 3,98 l (116%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada del 84%, capacidad vital de 4,93 l (114%), capacidad pulmonar total de 6,56 l (103%), volumen residual de 1,63 l (82%), capacidad de difusión del monóxido de carbono en relación con el volumen alveolar del 84%. En la tomografía axial computarizada de tórax se apreciaron nódulos pulmonares bilaterales (en el LII y en lóbulo inferior derecho), algunos de ellos cavitados y parcialmente calcificados, sin adenopatías mediastínicas valora-

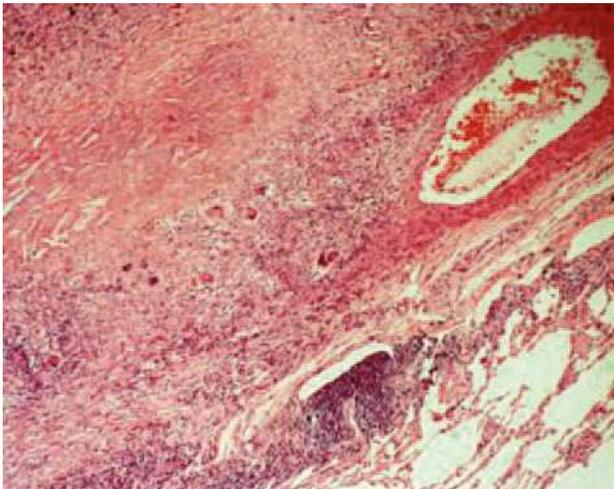


Fig. 1. Granuloma epitelioides que afecta la pared vascular (hematoxilina-eosina, $\times 10$).

bles. Se realizó una punción-aspiración con aguja fina del nódulo del LII, guiada por tomografía computarizada, y el estudio citológico y microbiológico fue negativo. Se efectuó una broncoscopia que no mostró alteraciones macroscópicas significativas, con citología (lavado broncoalveolar y broncoaspirado) negativa para células malignas, Ziehl-Neelsen y cultivos negativos. La fórmula porcentual del lavado broncoalveolar fue del 96% de macrófagos, un 3% de linfocitos y un 1% de polimorfonucleares.

Ante la falta de diagnóstico se realizó una biopsia pulmonar por videotoroscopia y se extirpó un nódulo amarillento situado en el LII. El estudio histológico mostró la presencia de abundantes granulomas epitelioides, algunos con amplias áreas de necrosis central, que en ocasiones afectaban la pared de estructuras vasculares (fig. 1). Las tinciones de ácido paraaminosalicílico, Gomori y Kinyoun fueron negativas. El diagnóstico anatomopatológico fue de GSN. Durante el seguimiento clínico de 6 meses, el paciente permaneció asintomático y sin progresión clinicoradiológica, por lo que no se instauró tratamiento alguno.

La etiopatogenia de la GSN es desconocida, aunque se han señalado una reacción de hipersensibilidad por la afectación vascular, la inflamación granulomatosa y la buena respuesta a corticoides. Suele ocurrir hacia la mitad de la vida y predomina en el sexo femenino³. El cuadro clínico puede ser asintomático hasta en un 25% de los casos, como ocurrió en nuestro paciente. Puede presentarse con síntomas pulmonares poco específicos y/o síntomas sistémicos. No suele haber afectación extrapulmonar. La radiografía de tórax se caracteriza por

la presencia de nódulos pulmonares múltiples (aunque en ocasiones puede ser único), y en algunos casos con cavitación; en nuestro caso llama la atención que algunos de ellos estaban calcificados. Esta entidad se debe diferenciar de la sarcoidosis pulmonar, que en la mayoría de las ocasiones se presenta con síntomas referidos al aparato respiratorio, aunque también puede afectar a ganglios, ojos y piel; ahora bien, en ocasiones se puede descubrir en pacientes asintomáticos. En la sarcoidosis es muy infrecuente encontrar vasculitis y necrosis secundaria, hallazgos típicos de la GSN. Algunos autores consideran que la GSN es una variante de la sarcoidosis nodular⁴. Además, la actividad de las células B y T, así como las concentraciones de enzima de conversión de la angiotensina en sangre y tejido pulmonar, es normal en esta entidad, a diferencia de lo que ocurre en la sarcoidosis. Otros marcadores como el receptor de la interleucina 2 están elevados en la GSN, por lo que son de utilidad en el abordaje clínico de la enfermedad⁵. El diagnóstico diferencial, en el que se incluyen la sarcoidosis pulmonar, la tuberculosis, la granulomatosis de Wegener y la granulomatosis linfomatoidea, se establece a partir del estudio autoinmunitario y anatomopatológico. El diagnóstico final se realiza por biopsia pulmonar abierta, donde son hallazgos típicos la necrosis angiocéntrica y los granulomas confluentes con células epitelioides y gigantes, así como la presencia de vasculitis granulomatosa en las

paredes de los pequeños vasos; a menudo se asocia con necrosis de la pared vascular y del parénquima pulmonar, lo que la distingue de la sarcoidosis⁴. Todos estos hallazgos se observaron en nuestro paciente.

El pronóstico suele ser benigno y en muchas ocasiones no se requiere tratamiento. Sin embargo, los corticoides se han utilizado con buenos resultados en pacientes con enfermedad progresiva o grave, o bien cuando hay afectación del sistema nervioso central. También se han usado inmunodepresores (ciclofosfamida y clorambucil)⁶ en pacientes con enfermedad progresiva o refractaria a corticoides o con efectos secundarios a éstos, aunque la experiencia es muy limitada.

Lo anteriormente expuesto nos hace pensar que, ante la existencia de nódulos pulmonares bilaterales, debemos plantearnos el diagnóstico de GSN, que tiene un curso benigno y favorable..

**L. Cuadra Llopart^a,
B. Barreiro López^b
y P. Forcada Guiu^c**

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona.

^bServicio de Neumología. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

1. Liebow AA. Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis.* 1973;108:1-18.
2. Churg A, Carrington CB, Gupta R. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Chest.* 1979;76:406-13.
3. Churg A. Pulmonary angiitis and granulomatosis revisited. *Hum Pathol.* 1983;14:868-83.
4. Popper HH, Klemen H, Colby TV, Churg A. Necrotizing sarcoid granulomatosis. Is different from nodular sarcoidosis? *Pneumologie.* 2003;57:268-71.
5. Harada T, Amano T, Takahashi A, Furuya J, Yamaguchi E, et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis presenting with elevated serum soluble IL-2 receptor levels. *Respiration.* 2002;69:468-70.
6. Koss MN, Hochholzer L, Geidin DS, Garancis JC, Ward PA. Necrotizing sarcoid-like granulomatosis. *Hum Pathol* 1980;1 Suppl:510-9.