

a ella. Se sabe que algunos medicamentos, especialmente la isoniazida y la rifampicina, pueden transformarse en metabolitos activos que desarrollan productos citotóxicos con daño neutrofílico y posterior síntesis de ANCA, lo que explicaría la presencia de autoanticuerpos antimieloperoxidasa en pacientes a tratamiento con estos fármacos<sup>10,11</sup>. Es poco probable que esto sea lo que sucedió en nuestro paciente porque cuando desarrolló el cuadro de hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis necrosante no se habían administrado todavía estos medicamentos. Por otra parte, el *Mycobacterium tuberculosis* puede estimular la liberación de metabolitos de oxígeno a partir de los neutrófilos. Al activarse estas células en las etapas iniciales de la infección micobacteriana, se liberan enzimas lisosomales que podrían dar lugar al desarrollo de autoanticuerpos (ANCA) contra los componentes granulares de esas células<sup>9</sup>. Estos anticuerpos tipo IgG dirigidos contra antígenos citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos (proteína-3 y mieloperoxidasa) promueven la migración de neutrófilos, la degranulación en la pared del vaso y liberan proteasas y otros metabolitos tóxicos responsables del daño vascular<sup>12</sup>, lo que podría dar lugar a la aparición de esta u otras vasculitis.

En resumen, la TB es más frecuente en nuestro medio que las vasculitis, por lo que es necesario establecer un diagnóstico precoz y tratarla si existe una evidencia objetiva. Las vasculitis pueden compartir características de la TB y deben considerarse en el diagnóstico diferencial, sobre todo si existe azoemia. En ocasiones hay que considerar que ambas pueden presentarse simultáneamente, y aunque no se ha podido demostrar asociación entre ellas, fisiopatológicamente podría justificarse por los mecanismos expuestos. No obstante, se necesita un elevado índice de sospecha y tener experiencia clínica en su manejo, dado que diagnósticos erróneos y demoras en los tratamientos pueden acarrear situaciones que comprometan la vida.

## Bibliografía

1. Dirección Xeral de Saúde Pública. Informe da tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2015. Evolución do período 1996-2015 [monografía en Internet]. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade; 2016. Disponible en: <https://www.sergas.es/>

- Saude-publica/Documents/4154/A%20tuberculose%20en%20Galicia.%201996-2015.pdf
2. Elefante E, Tripoli A, Ferro F, Baldini C. One year in review: Systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 3 Suppl 97:S1-6.
  3. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:48-57.
  4. Molinari L, Melamud JI, Ferrari L, Landi P, Semeniuk G, Quadrelli SA. Granulomatosis de Wegener y tuberculosis. Una mala combinación. *Medicina (Buenos Aires)*. 2009;69:640-2.
  5. Jenette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
  6. Gordon C, Luqmani R, Fields P, Howie AJ, Emery P. Two cases of "Wegener's tuberculosis". *Br J Rheumatol*. 1993;32:143-9.
  7. Baig ZF, Raja KM, Abbas F. Tuberculosis versus vasculitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26:630-2.
  8. Harrison NK, Knight RK. Tuberculosis of the nasopharynx misdiagnosed as Wegener's granulomatosis. *Thorax*. 1986;41:219-20.
  9. Flores-Suárez LF, Cabiedes J, Villa AR, van der Woude FJ, Alcocer-Varela J. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:223-9.
  10. Esquivel-Valerio JA, Flores-Suárez LF, Rodríguez-Amado J, Garza-Elizondo MA, Rendón A, Salinas-Carmona MC. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies in patients with tuberculosis are directed against bactericidal/permeability increasing protein and are detected after treatment initiation. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28 Suppl 57:35-9.
  11. Ji G, Zeng X, Sandford AJ, He JQ. Rifampicin-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: A case report and review of the literature. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54:804-7.
  12. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i59-63.

Vanessa Riveiro<sup>a,\*</sup>, Jorge Ricoy<sup>a</sup>, María E. Toubes<sup>a</sup> y Luis Valdés<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>b</sup> Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, La Coruña, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vanessa.riveiro.blanco@sergas.es](mailto:vanessa.riveiro.blanco@sergas.es) (V. Riveiro).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.011>  
0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Mesotelioma pleural maligno: experiencia de los últimos 8 años en nuestra área



### Malignant Pleural Mesothelioma: The Last 8 Years of Experience in Our Area

Estimado Director:

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es un tumor poco frecuente y con mal pronóstico. Su tratamiento puede contemplar la resección quirúrgica, la quimioterapia (QT), la radioterapia o la combinación de ellas. Presentamos un estudio retrospectivo descriptivo que evalúa las características clinicopatológicas, el tipo de tratamiento realizado y la supervivencia de los pacientes diagnosticados en nuestra área (Vallés Occidental, Barcelona) entre los años 2008 y 2016.

Se recogieron 44 casos de MPM. La mayoría (84%) eran hombres y el 56,8% eran  $\geq 70$  años. Veinticinco pacientes presentaban el tipo epitelioide, uno bifásico, dos sarcomatoide y dieciséis con histología no especificada. Veinticuatro (54,6%) eran fumadores. Nueve (20,5%) tenían antecedentes de exposición al asbesto.

La mayoría presentaban un estadio avanzado al diagnóstico, 35 (79,5%) en estadios III y IV, 9 (20,5%) en estadios I y II. Veintitrés

(52,3%) presentaban un *Performance Status* (PS) 0-1, y 21 (47,7%) un PS 2-3.

En dos (4,5%) pacientes se indicó cirugía: en uno para conseguir el control sintomático limitante y el diagnóstico de la enfermedad, y en el otro caso por presentar muy buena respuesta al tratamiento sistémico y el buen PS de un paciente joven. En el resto se realizó pleuroscopia con talcaje. Veintiún pacientes (47,7%) recibieron QT en primera línea con cisplatino-pemetrexed, hubo respuesta parcial o estabilidad de enfermedad en 4 de ellos (9%). A la progresión, 10 pacientes (47,6%) recibieron una segunda línea de tratamiento, 5 (50%) con vinorelbina y 5 (50%) con gemcitabina.

La mediana de supervivencia global (SG), analizada mediante el método de Kaplan Meier fue 14 meses (IC95%: 11,6-16,4), sin diferencias entre hombres y mujeres (14 vs 16 meses) ( $p=0,91$ ). Sin diferencia significativa entre los pacientes con tumores epitelioides (15 meses) y otras histologías (14 meses) ( $p>0,6$ ). En el análisis por estadios, I/II/III/IV, la SG fue de 11, 15, 14 y 11 meses, respectivamente ( $p>0,5$ ). En los pacientes tratados con QT la SG fue de 15 meses, frente a 11 meses en los no tratados ( $p>0,3$ ).

El MPM es un tumor poco frecuente, de difícil diagnóstico y escasos recursos terapéuticos. Se relaciona con la exposición laboral al asbesto hasta en el 80% de los casos<sup>1</sup>. Los síntomas están relacionados con el desarrollo de derrame pleural, disnea o dolor<sup>1</sup>.

La tomografía computarizada (TC) es de elección en el diagnóstico radiológico; muestra un engrosamiento pleural difuso y lesiones nodulares, aunque es poco sensible para valorar afectación mediastínica o contralateral. El estudio de extensión se puede completar con una PET o una PET-TC<sup>2</sup>. El análisis citológico del líquido pleural ayuda al diagnóstico diferencial con tumores metastásicos<sup>1</sup>. La toracoscopia es la técnica de elección para la obtención de muestra por biopsia guiada. La videotoracoscopia permite una mejor estadificación e incluso realizar pleurectomía o decortización en casos seleccionados<sup>3</sup>. En nuestra serie se realizó el diagnóstico mediante TC; el estudio se puede completar con una PET en casos seleccionados que se propongan para cirugía en el comité multidisciplinar. El análisis anatomopatológico se realiza tras la toma de biopsia por toracoscopia o PAAF.

Hay diferentes tipos histológicos: epitelioide, sarcomatoso y bifásico; otros subtipos infrecuentes son el desmoplásico, el de células pequeñas y el linfohistiocitoide<sup>2</sup>.

La SG se estima en torno a un año<sup>4</sup>; en nuestra serie fue de 14 meses. El beneficio del manejo quirúrgico es controvertido por tener poco impacto en supervivencia en la mayoría de estudios y aportar gran morbimortalidad<sup>5</sup>. En 2011, Treasure et al.<sup>6</sup> realizaron un estudio aleatorizado en el Reino Unido con alto impacto en la práctica clínica; no hubo diferencias significativas en supervivencia, siendo menor y con elevada morbimortalidad en los intervenidos. Dados estos resultados y los de otros ensayos no aleatorizados, existe una gran controversia en cuanto al papel de la cirugía radical. Estudios en marcha, como el estudio MARS2, analizan el papel de la decortización frente a la cirugía radical<sup>7</sup>. Dada la evidencia actual, se acepta que la cirugía se reserve para el control sintomático local de la enfermedad, el dolor o el derrame pleural<sup>5</sup>. Se indicó cirugía para el control de dolor pleurítico incapacitante en uno de los pacientes de nuestra serie; otro, joven y con buen PS, se intervino tras presentar buena respuesta a QT. Se intervinieron únicamente estos dos pacientes muy seleccionados, que asumieron el riesgo de la intervención y el beneficio limitado de esta.

El inicio precoz del tratamiento mejora el pronóstico<sup>8</sup>. La radioterapia puede desempeñar un papel importante para el control del dolor. La primera línea de QT combina cisplatino y pemetrexed<sup>9</sup>. La SG es superior al uso de cisplatino en monoterapia (12 vs 8-9 meses)<sup>9,10</sup>. La QT consigue un aumento limitado de la SG —en la serie que presentamos fue de 15 meses—, aunque sí un mejor control sintomático. En caso de progresión, la segunda línea de tratamiento puede incluir como agente único pemetrexed (si no es utilizado en primera línea), gemcitabina o vinorelbina<sup>11</sup>.

Además de la QT, hay estudios con otros agentes que muestran una mejoría del pronóstico en los pacientes con MPM. La combinación de nintedanib (antiangiogénico inhibidor de la vía tirosina-quinasa) y QT ha mostrado, en un estudio fase II, un aumento del tiempo libre de progresión y una tendencia de aumento de la SG frente a QT solo<sup>12</sup>. Finalmente, otras opciones en fase de desarrollo, en segunda y tercera línea de tratamiento, son basadas en agentes anti PD-1 como pembrolizumab<sup>13</sup> o como nivolumab y su combinación con ipilimumab, estudiada en un ensayo fase II que lo compara con el tratamiento en monoterapia<sup>2</sup>.

Esta serie, a pesar de ser retrospectiva, aporta nuestra experiencia en cuanto al manejo quirúrgico y sistémico, así como el pronóstico, de un grupo de pacientes de un tumor infrecuente. El mejor tratamiento para el MPM aún está por desarrollar. La cirugía presenta una gran morbimortalidad perioperatoria,

practicándose solo en casos muy seleccionados en los que se asuma el riesgo del procedimiento. La QT consigue un aumento limitado de la supervivencia pero sí aporta un mejor control de los síntomas. Las nuevas terapias sistémicas podrían aportar mejores resultados en el pronóstico de esta enfermedad.

## Bibliografía

- Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. Arch Bronconeumol. 2015;51:177–84.
- Aisner DL, Bauman J, Chirieac LRD, DeCamp TA, Miranda Hughes MMO. NCCN Guidelines Version 2.2017 Panel Members Malignant Pleural Mesothelioma NCCN Guidelines Panel Disclosures—Farber/Brigham and Women's Cancer Center. 2017.
- Fitzgerald DB, Koegelenberg CFN, Yasufuku K, Lee YCG. Surgical and non-surgical management of malignant pleural effusions. Expert Rev Respir Med. 2018;12:15–26.
- Muers MF, Stevens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. Lancet. 2008;371:1685–94.
- Lang-Lazdunski L. Surgery for malignant pleural mesothelioma: Why, when and what? Lung Cancer. 2014;84:103–9.
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: Clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol. 2011;12:763–72.
- Bertoglio P, Waller DA. The role of thoracic surgery in the management of mesothelioma: an expert opinion on the limited evidence. Expert Rev Respir Med. 2016;10:663–72.
- Sharkey AJ, O'Byrne KJ, Nakas A, Tenconi S, Fennell DA, Waller DA. How does the timing of chemotherapy affect outcome following radical surgery for malignant pleural mesothelioma? Lung Cancer. 2016;100:5–13.
- Van Meerbeek JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol. 2005;3:6881–9.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003;21:2636–44.
- Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS, Krug LM, et al. Vinorelbina and gemcitabine as second — or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014;84:271–4.
- Grosso F, Steele N, Novello S, Nowak AK, Popat S, Greiller L, et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: Phase II results from the randomized, placebo-controlled LUME-meso trial. J Clin Oncol. 2017;35:3591–600.
- Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): Preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2017;18:623–30.

José Carlos Benítez<sup>a</sup>, Marc Campayo<sup>a</sup>, Sergi Call<sup>b</sup> y Romà Bastús<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Universidad de Barcelona, Terrassa, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Universidad de Barcelona, Terrassa, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rbastus@mutuaterrassa.es](mailto:rbastus@mutuaterrassa.es) (R. Bastús).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.012>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.