

su realización ante el fracaso del tratamiento médico conservador con antibioterapia IV, corticoides y antifúngicos. Además, la FBC no solo nos permitió diagnosticar la BP e instilar in situ rhDNasa, sino que también nos ayudó a la extracción de los moldes bronquiales, mejorando así la ventilación pulmonar y el aclaramiento mucociliar.

En resumen, el interés de mostrar nuestro caso de BP en un paciente con FQ y ABPA es alertar de esa posibilidad diagnóstica en pacientes con FQ y atelectasia persistente que no mejora con tratamientos habituales, como antibioterapia, antifúngicos y corticoterapia. Deben buscarse y tratarse factores de riesgo, como disminución del aclaramiento mucociliar, inflamación o infección de las vías respiratorias, hipereosinofilia y enfermedad aspergilar. Defendemos el uso precoz de FBC en paciente con FQ y atelectasias persistentes, para ayudar al diagnóstico etiológico, instilación de mucolíticos y para ayudar a la extracción de posibles moldes bronquiales.

## Bibliografía

1. Feray S, Mora P, Decavele M, Pham T, Hafiani EM, Fartoukh M. Plastic bronchitis: An unusual complication of acute chest syndrome in adult. *Respir Med Case Rep.* 2017;21:93-5.
2. Moser C, Nussbaum E, Cooper DM. Plastic bronchitis and the role of bronchoscopy in the acute chest syndrome of sickle cell disease. *Chest.* 2001;120:608-13.
3. Salamone I, Mondello B, Lucanto MC, Cristadoro S, Lombardo M, Barone M. Bronchial tree-shaped mucous plug in cystic fibrosis: Imaging-guided management. *Respirol Case Rep.* 2017;5:214-7.
4. Yadav M, Tirpude, Joshi M. Plastic bronchitis in beta thalassemia minor. *Lung India.* 2013;30:203-8.
5. Veras TN, Lannes GM, Piva JP, Stein RT, Jones MH, Silva VD, et al. Plastic bronchitis in a child with thalassemia alpha. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:499-502.
6. Itkin MG, McCormack FX, Dori Y. Diagnosis and treatment of lymphatic plastic bronchitis in adults using advanced lymphatic imaging and percutaneous embolization. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1689-96.
7. Rubin BK. Plastic bronchitis. *Clin Chest Med.* 2016;37:405-8.
8. Madsen P, Shah SA, Rubin BK. Plastic bronchitis: New insights and a classification scheme. *Paediatr Respir Rev.* 2005;6:292-300.
9. Brogan TV, Finn LS, Pyskаты DJ Jr, Redding GJ, Ricker D, Ingliis A, et al. Plastic bronchitis in children: A case series and review of the medical literature. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:482-7.
10. Heath L, Ling S, Racz J, Mane G, Schmidt L, Myers JL, et al. Prospective, longitudinal study of plastic bronchitis cast pathology and responsiveness to tissue plasminogen activator (tPA). *Pediatr Cardiol.* 2011;32:1182-9.
11. Eason DE, Cox K, Moskowitz WB. Aerosolized heparin in the treatment of Fontan related plastic bronchitis. *Cardiol Young.* 2014;24:140-2.
12. Kanoh S, Rubin BK. Macrolides as immunomodulatory medications. Mechanisms of action and clinical applications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:590-615.
13. Schultz KD, Oermann CM. Treatment of cast bronchitis with low-dose oral azithromycin. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:135-43.

Isabel Delgado Pecellín<sup>a,b,\*</sup>, María Moreno Ortega<sup>a,c</sup>,  
Laura Carrasco Hernández<sup>a,b</sup>, Lucía Marín Barrera<sup>d</sup>,  
Pilar Muñoz Zara<sup>d</sup>, María José Moreno Valera<sup>c,e</sup>  
y María Esther Quintana Gallego<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Neumología y Alergia, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>e</sup> Unidad de Gestión Clínica de Neonatal, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [idelpe@gmail.com](mailto:idelpe@gmail.com) (I. Delgado Pecellín).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.019>

0300-2896/

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

## Enfermedad respiratoria relacionada con aspirina tratada con mepolizumab en un paciente pediátrico



### Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in a Pediatric Patient Treated with Mepolizumab

Estimado Director:

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se caracteriza por la presencia de asma, rinosinusitis crónica y pólipos nasales, exacerbados con la toma de fármacos inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX) 1.

Se estima una prevalencia en asmáticos adultos de entre un 7-20%, y mayor aún en aquellos con asma grave. Los síntomas suelen iniciarse en la tercera o cuarta década de la vida, más en mujeres<sup>1</sup>. En niños su frecuencia es mucho menor<sup>2</sup>, con pocos casos reportados en la literatura hasta el momento<sup>3-5</sup>.

La severidad clínica del asma en ellos suele ser de moderada a grave, aun evitando la toma de AINE. Cuando se comparan frente a asmáticos con otros fenotipos, los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina presentan exacerbaciones más frecuentes, precisan mayores dosis de glucocorticoides tanto inhalados como en muchas ocasiones sistémicos para su control y muestran una mayor afectación espirométrica<sup>6</sup>. Todo ello, además, agravado por la importante afectación rinosinusal.

Los mecanismos patogénicos subyacentes son una disregulación del metabolismo del ácido araquidónico y una mayor activación de

eosinófilos, plaquetas y mastocitos, con un aumento de prostaglandinas proinflamatorias por la toma de fármacos inhibidores de la COX-1<sup>7</sup>.

Para el diagnóstico se recomienda la realización de un test de provocación con ácido acetil salicílico (AAS) oral, inhalado o nasal. Aun con una historia clínica compatible, solo un 30% presentan una respuesta positiva y, en niños, en una serie española reciente, entre un 4-10%<sup>8</sup>. Se considera gold standard el test de provocación oral controlado con placebo, administrando cantidades crecientes de AAS hasta alcanzar la dosis habitual; tiene una sensibilidad aproximada de un 90%<sup>1</sup>. Se obtiene el valor de FEV<sub>1</sub> antes de cada dosis y 30 min después, finalizando la prueba si este cae un 20% o más respecto al basal.

El enfoque terapéutico incluye la evitación absoluta de AAS/AINE y el tratamiento farmacológico según la severidad de los síntomas bronquiales y nasales. Se recomienda evitar los inhibidores de COX-1, con una buena tolerancia en general a los inhibidores selectivos de COX-2 (aunque algunos pacientes con asma mal controlada pueden presentar también reacciones)<sup>9</sup>.

Respecto al manejo farmacológico, estos pacientes suelen presentar síntomas de intensidad moderada-severa, precisando tratamiento controlador de escalón 4-5 de la GEMA, con dosis medias o altas de glucocorticoides inhalados con broncodilatadores de acción larga, asociando en la mayoría de los casos antileucotrieno oral (que actúa a nivel bronquial y nasal).

Cuando los síntomas son refractarios a estas terapias pueden valorarse otras alternativas, como la desensibilización con aspirina o los fármacos biológicos. Estos últimos incluyen anticuerpos

monoclonales anti-IgE (omalizumab, útil si la IgE juega un papel prioritario) y anti-IL5, como el mepolizumab.

El mepolizumab está indicado en asma grave no controlada con eosinofilia plasmática. En estudios en adultos se ha comprobado el control de las exacerbaciones, la reducción de la eosinofilia a nivel sanguíneo, en la médula ósea y la vía aérea, el incremento del FEV<sub>1</sub>, la disminución de pólipos nasales y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes<sup>10,11</sup>. Se administra de forma subcutánea mensual y los efectos secundarios más frecuentes son cefalea y reacción local en la zona de inyección. Su uso ha sido autorizado por la EMA en Europa en diciembre de 2015 para mayores de 18 años y por la FDA en Estados Unidos para los mayores de 12 años.

En niños se ha empleado en síndromes hipereosinofílicos y esofagitis eosinofílica, con éxito tras varios años de tratamiento y baja tasa de complicaciones y efectos secundarios<sup>12</sup>.

Se valora en consulta a un niño de 12 años por asma persistente mal controlada, ingresado en la UCI Pediátrica por neumomediastino asociado a infección respiratoria y broncoespasmo grave. No tenía antecedentes personales ni familiares relevantes, salvo bronquiolitis aguda a los 4 meses de vida y, posteriormente, coincidiendo con el inicio de la escolarización, 2 episodios aislados de sibilancias en un contexto de infecciones virales. Practica deporte de manera habitual y reglada, estando federado en fútbol. Como factores ambientales de riesgo se constata madre fumadora fuera del domicilio y convivencia con un perro desde hace unos 6 años. Comienza con sintomatología respiratoria 3 meses antes del ingreso referido, con clínica de disnea y sibilancias inicialmente desencadenadas por la práctica deportiva ya mencionada. De igual forma, refiere inicio de rinitis unos 3-4 meses antes, de intensidad leve y presentación ocasional, controlada con corticoide intranasal y antihistamínico oral y empeoramiento progresivo en los últimos meses a expensas de obstrucción nasal y rinorrea abundante.

Durante el episodio que motivó este ingreso en la UCI Pediátrica y la posterior derivación a consulta de Neumología Infantil recibe tratamiento con salbutamol inhalado, corticoide oral y azitromicina. Tras este, se inicia budesonida inhalada (cámara espaciadora babyhaler) a dosis de 200 µg cada 12 h, con mala evolución, presentando 6 exacerbaciones moderadas en los siguientes 3 meses, por lo que se cambia a salmeterol/fluticasona 50/100 una inhalación cada 12 h mediante dispositivo de polvo seco. En cada consulta se evalúa la técnica de administración del fármaco y la adherencia a la medicación mediante el control de los inhaladores utilizados en la consulta, la retirada de la misma en farmacia por receta electrónica y entrevista con el paciente y los padres, a los que se les indica que la administración siempre ha de estar supervisada. En la siguiente consulta se constata una mala técnica de aplicación, por lo que se cambia a vía inhalada mediante cámara espaciadora, manteniendo la misma dosis.

Entre las pruebas complementarias realizadas presenta prick test y RAST específico (ácaros, epitelios, mohos y pólenes) negativos, con discreta elevación de IgE total (325 kU/L) e intensa eosinofilia plasmática (24,3%). Las espirometrías basales muestran un patrón obstructivo, con FeNO elevado (máximo 108 ppb). En concreto, en la primera se aprecia un patrón obstructivo leve no reversible con broncodilatador y cierto aplanamiento del asa inspiratoria, por lo que dada la atipicidad del cuadro se baraja como posible diagnóstico diferencial una disfunción de las cuerdas vocales y se solicita la realización de una prueba de ejercicio para intentar ponerla de manifiesto, que es positiva para broncoespasmo inducido por ejercicio, sin afectación en niveles superiores. La posibilidad diagnóstica de disfunción de las cuerdas vocales también se valora posteriormente de forma urgente por ORL en su hospital de origen durante una de las exacerbaciones que motivaron su ingreso, siendo la exploración normal.

En los siguientes 2 meses presenta una nueva crisis moderada que precisa ingreso y síntomas diarios con mínimos esfuerzos,

**Tabla 1**

Espirometrías del paciente a lo largo del seguimiento con las Z-scores correspondientes según edad y talla

	Primera consulta	Post anti-IL-5		
		Pre anti-IL-5	Tras 4 meses	Tras 10 meses
CVF (L)	3,21	3,16	4,01	4,29
Z score	+0,79	-1,43	+0,54	+1,18
FEV <sub>1</sub> (L)	2,43	1,90	3,14	3,81
Z score	-0,59	-3,38	-0,27	+1,48
FEV <sub>1</sub> /CVF (%)	76	60	78,45	88,9
Z score	-1,97	-3,32	-1,23	+0,43
MEF50 (L/s)	3,78	2,72	3,31	4,27
Z score	+0,68	-1,25	-0,47	+0,68
FeNO (ppb)	42	108	10	8

por lo que se duplica la dosis del corticoide inhalado, administrándose 25/250 2 inhalaciones cada 12 h, y se inicia un ciclo de corticoide oral durante 10 días, con mejoría clínica y funcional durante dicho periodo. Cabe destacar que una de las exacerbaciones que precisaron ingreso durante estos meses se relacionó con la toma de ibuprofeno, con rápida mejoría en menos de 12 h tras el ingreso.

En los siguientes 2 meses presenta otra crisis moderada-grave que precisa ingreso y un nuevo ciclo de corticoides orales, asociando en esta ocasión clínica nasal y cutánea (eritema facial y cervical con posterior exantema urticarial). Continúa presentando síntomas con mínimos esfuerzos y nocturnos a diario. Refiere escasa respuesta de la sintomatología nasal a antihistamínicos orales y corticoide intranasal, pero de nuevo muestra mejoría clínica y funcional tras el corticoide oral. Por ello, se remite a ORL para evaluar posible poliposis nasal, confirmándose mediante fibroendoscopia, en grado II bilateral.

Dada la sospecha clínica de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina en este momento, se realiza prueba de provocación con AAS oral. Tras la tercera toma (44 mg, dosis acumulada 81 mg) presenta estornudos, rinorrea cristalina y enrojecimiento cutáneo, hiperventilación, sibilantes a la auscultación y disminución del FEV<sub>1</sub> frente al FEV<sub>1</sub> basal del 22%, considerándose, por tanto, positiva.

Con la confirmación diagnóstica se añade a la terapia previa inhalada con GCI + LABA ya referida tratamiento con montelukast oral 10 mg, así como evitación estricta de inhibidores de la COX-1.

Desde entonces no presenta exacerbaciones moderadas o graves ni necesidad de corticoides orales, pero precisa terbutalina previa a la práctica deportiva siempre, y aun así tiene que interrumpirla y realizarla con mucha menos intensidad que sus pares. También refiere síntomas diurnos y nocturnos con necesidad de broncodilatador de rescate incluso 3-4 veces al día.

Se decide iniciar entonces, tras aprobación hospitalaria y consentimiento familiar, administración de mepolizumab (anti-IL-5).

Presenta una importante mejoría clínica y funcional, con buen control de su asma. No ha tenido ninguna exacerbación moderada, solo utiliza muy puntualmente broncodilatadores de rescate y se ha incorporado paulatinamente a su actividad deportiva habitual, sin problemas para la realización de ejercicio intenso. Se ha normalizado su espirometría basal (tabla 1), además de mostrar una disminución progresiva del tamaño de sus pólipos nasales, con la consiguiente mejoría de su sintomatología. Esta buena evolución ha permitido la reducción progresiva de la dosis de GCI/LABA hasta administrarse en la actualidad una inhalación de 50/100 cada 12 h mediante dispositivo de polvo seco, tras comprobar que realiza la técnica adecuadamente. Se mantiene montelukast diario 10 mg y mepolizumab subcutáneo cada 4 semanas. Hasta la fecha no se ha observado ningún efecto secundario, salvo un leve edema local en

la zona de inoculación en las horas posteriores a la administración del fármaco.

En conclusión, presentamos el caso de un paciente pediátrico con un fenotipo asmático propio de la edad adulta en el que debido a la mala respuesta al tratamiento habitual escalonado se inicia tratamiento con mepolizumab, con buena respuesta clínica, analítica y funcional un año después de su inicio.

## Bibliografía

1. Lee JH, Jung CG, Park HS. An update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12:137-43.
2. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ.* 2004;328:434.
3. Ameratunga R, Randall N, Dalziel S, Anderson B. Samster's triad in childhood: A warning for those prescribing NSAIDs. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:757-9.
4. Palmer GM. A teenager with severe asthma exacerbation following ibuprofen. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33:261-5.
5. Goraya JS, Virdi VS. To the editor: Exacerbation of asthma by ibuprofen in a very young child. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:262.
6. Le Pham D, Lee JH, Park HS. Aspirin-exacerbated respiratory disease: An update. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23:89-96.
7. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D(2): A dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:245-52.
8. Blanca-López N, Haroun-Díaz E, Ruano FJ, Pérez-Alzate D, Somoza ML, Vázquez de la Torre Gaspar M, et al. Acetyl salicylic acid challenge in children with hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs differentiates between cross-intolerant and selective responders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.029>.
9. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE, et al. Cross-reactivity to acetaminophen and celecoxib according to the type of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6:156-62.
10. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Taddei S, Zucchi L. Profile of anti-IL-5 mAb mepolizumab in the treatment of severe refractory asthma and hyper eosinophilic. *J Asthma Allergy.* 2015;8:105-14.
11. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4:549-56.
12. Schwarz C, Müller T, Lau S, Parasher K, Staab D, Wahn U. Mepolizumab - A novel option for the treatment of hyper eosinophilic syndrome in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:28-33.

Alejandra Méndez Sánchez<sup>a,\*</sup>, Jose Ramón Gutiérrez Martínez<sup>a</sup>, Andrés Coca Pelaz<sup>b</sup> y Maria Antonia Vázquez Piñera<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neumoalergia Infantil, Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>b</sup> Área de Gestión Clínica de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [amendezarbolea@gmail.com](mailto:amendezarbolea@gmail.com) (A. Méndez Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.012>  
0300-2896/

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

## Pulmonary Arteriovenous Malformation After Metastatic Gestational Trophoblastic Tumor



### Malformación arteriovenosa pulmonar después de un tumor trofoblástico gestacional metastásico

Dear Editor:

Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) are abnormal communications between an artery and a vein without an intervening capillary component.<sup>1-5</sup> While most PAVMs are congenital, caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia (also known as Osler-Weber-Rendu disease), approximately 20% are acquired and can be due to chronic liver disease, schistosomiasis, mitral stenosis, trauma, previous cardiac surgery, actinomycosis, Fanconi syndrome, tuberculosis or tumors.<sup>3,4,6</sup> Tumors may be followed by the formation of PAVMs upon long-term complete remission with treatment, a phenomenon which therefore may especially occur in case of metastatic tumors that are amenable to curing using chemotherapy, i.e. choriocarcinoma. Here, we report a case of PAVM following metastatic gestational trophoblastic neoplasia (GTN).

We report a case of a 67-year-old woman, occasional cigar smoker, who during her first pregnancy in 1977, when she was 27, presented with a hydatidiform mole requiring several curettages. After an uterine rupture, a hysterectomy was performed. In the postoperative period, pulmonary metastases were detected, visualized as a perihilar left opacity. Chemotherapy with methotrexate and vincristine was then performed from April to June 1977, with a complete remission.

In December 2016, after an upper digestive endoscopy, a respiratory infection was diagnosed. In order to control the response to therapeutics, she underwent a chest radiography revealing a pulmonary nodule. The CT-scan showed a nodule, 20 mm in

diameter, located in the apical segment of the left lower lobe (Fig. 1). Upon contrast injection, on the arterial phase, a complete fill-in of this nodule was seen, which formed an aneurysmal sac, with a connection to a sub-segmental branch of the upper branch of the pulmonary artery, and to a pulmonary vein, at the lower end. No internal thrombosis was observed. The diagnosis of PAVM was made. The patient was asymptomatic and denied episodes of hemoptysis, trauma, thoracic surgery, and no personal nor family history of epistaxis. At examination, no telangiectasia was seen in the oral cavity, lips, face or fingertips. The pulmonary auscultation was normal, with no audible thoracic murmur. Peripheral oxygen saturation was normal, with 97% at resting and in room air. Human chorionic gonadotropin (hCG) and hCG beta chain were low (<1 UI/L and <0.04 ng/mL respectively). The echocardiography and spirometry were normal.

Based on the history of molar pregnancy, and on the imaging demonstrating a typical PAVM in a territory where a metastasis of trophoblastic tumor had regressed with treatment, we diagnosed isolated PAVM developed on pulmonary sequelae of a metastatic molar pregnancy. The patient underwent percutaneous coil vaso-occlusion, with no complication and a good immediate angiographic result.

Molar pregnancies are classified as gestational trophoblastic disease, which include hydatidiform moles, invasive moles, choriocarcinomas, placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors.<sup>7</sup> They occur at a rate of approximately one in every 600 conceptions.<sup>8</sup> Approximately 10% of complete hydatidiform moles and 0.5% of partial hydatidiform moles undergo malignant transformation called GTN.<sup>5,7,8</sup> In the majority of GTNs, the disease is limited to the uterus where the abnormal trophoblast proliferation and localized hCG production may lead to focal vascular changes, including the formation of AVMs.<sup>5,8</sup> A recent systematic review of uterine AVMs following gestational trophoblastic neoplasia found 50 cases.<sup>5</sup> Although the lung is the