

tico, con el fin de evitar nuevos casos en las generaciones futuras y la propagación de esta devastadora enfermedad.

Financiación

Red de Investigación Cardiovascular (RIC) del Instituto de Salud Carlos III, la Asociación Española de Hipertensión Pulmonar, Actelion y la Fundación Air Liquide.

Bibliografía

1. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2014;46:65–9.
2. Tenorio J, Navas P, Barrios E, Fernández L, Nevado J, Quezada CA, et al. A founder *EIF2AK4* mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet.* 2015;88:579–83.
3. Laparra M. Informe sobre la situación social y tendencias de cambio en la población gitana. En: *Una primera aproximación*. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2007.
4. Estrategia Nacional para la Inclusión Social de la población Gitana en España 2012–2020.

Paula Navas^{a,b,*}, Jose Julián Rodríguez Reguero^c y Pilar Escribano Subías^d

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Red de investigación Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^d Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Red de investigación Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulanavastejedor@gmail.com (P. Navas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.01.005>

Neumonitis por hipersensibilidad como complicación del tratamiento con BCG intravesical por carcinoma de vejiga



Hypersensitivity pneumonitis as a complication of intravesical BCG therapy for bladder cancer

Sr. Director:

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) o alveolitis alérgica extrínseca es una enfermedad intersticial pulmonar causada mayoritariamente por la sensibilización a una variedad de partículas orgánicas inhaladas¹. Siendo los antígenos inhalados más frecuentes responsables de desarrollar esta reacción de hipersensibilidad los termófilos, los hongos y los antígenos de aves¹. No obstante se han descrito algunos casos producidos por medicamentos no inhalados, como la exposición al bacilo de Calmette-Guérin (BCG), utilizado como tratamiento para el carcinoma urotelial de vejiga², como el ilustrado.

Varón de 73 años, con antecedentes personales de ser exfumador (consumo acumulado de 30 paq/año), hipertensión arterial, sin alergias medicamentosas conocidas. No refería exposiciones laborales o medioambientales a aves, plumas u otras sustancias orgánicas. Diagnosticado unos meses antes de carcinoma urotelial papilar superficial, en tratamiento con instilaciones intravesicales con BCG. Ingresó por un cuadro agudo de malestar general, decaimiento y fiebre de 39 °C de 10 días de evolución, coincidiendo con la octava instilación de BCG. La analítica mostraba 11.900 leucocitos (neutrofilia del 81%), proteína C reactiva de 87 mg/dl y elevación de los marcadores hepáticos (GGT y FA). Los marcadores tumorales y la enzima convertidora de angiotensina fueron normales. Los cultivos de esputo, orina, lavado broncoalveolar (LBA), hemocultivo, antigenuria para neumococo y *legionella* fueron negativos, incluido el Löwenstein-Jensen. Las inmunoglobulinas G y M fueron normales. Las IgG (precipitinas) en suero frente a hongos, aves y plumas fueron negativas. En la TCAR de tórax, había un patrón en vidrio deslustrado en ambos lóbulos superiores, nodulillos centro-

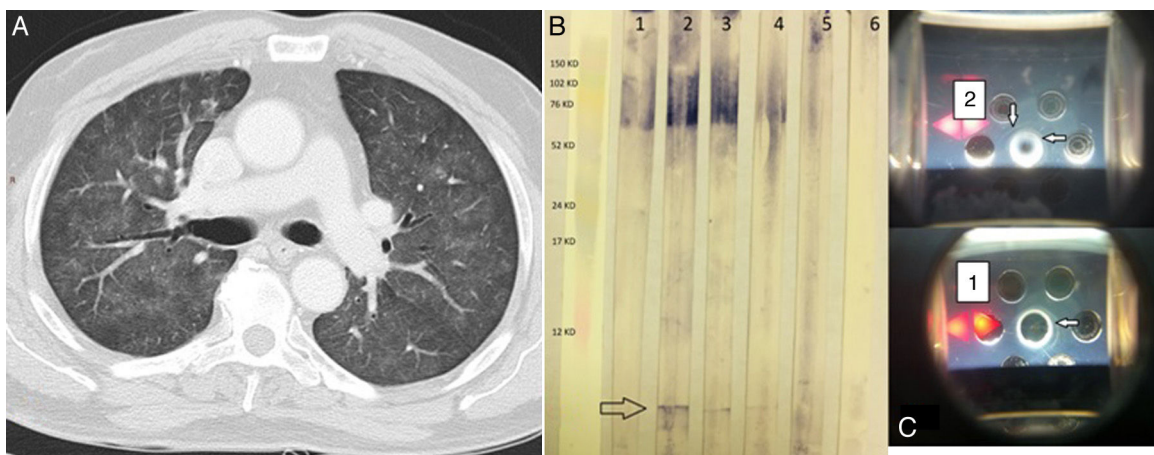


Figura 1. A) TCAR de tórax. Con ventana de parénquima pulmonar se visualiza un patrón de vidrio deslustrado, así como nodulillos centrolobulillares en ambos campos pulmonares. B) *Western blot*. En el carril 1 se muestra suero de un individuo asintomático tratado con BCG; en los carriles 2, 3 y 4 se muestran el caso índice después de 3, 7 y 51 días de la terapia con corticosteroides. En el carril 5 se presenta el suero de un individuo con historia de tuberculosis, y en el carril 6 un control sano. La flecha muestra una única banda (anticuerpos específicos anti-BCG). C) Inmunodifusión doble de los sueros 1 y 2. Las flechas muestran las bandas de precipitación.

lobulillares y lesiones consolidativas en bases (fig. 1A). En el LBA la distribución celular fue: 44% de macrófagos alveolares y 56% de linfocitos. El estudio inmunofenotípico de la población linfocitaria por citometría de flujo mostró: CD3+ 97,58%; CD4+ 91,88%; CD8+ 5,39% e índice CD4/CD8 17. En la biopsia transbronquial se obtuvo mucosa y cartílago bronquial. La espirometría era normal. Mediante 2 técnicas inmunológicas distintas, inmunodifusión doble (IDD) y *Western blot*, se detectó en suero la presencia de IgG específicas frente al BCG.

Se inició tratamiento con metilprednisolona 40 mg/24 h con mejoría de las lesiones pulmonares y se suspendió el tratamiento con la instilación de BCG. Sin reaparición del cuadro tras retirar el tratamiento corticoideo.

La BCG es una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, utilizada como tratamiento endovesical en el carcinoma de vejiga superficial³, bien tolerado y eficaz, aunque no exento de efectos secundarios. La NH es una rara complicación de esta inmunoterapia que ha sido detectada en menos del 0,7% de los casos⁴.

Para el diagnóstico es necesario tener unos criterios clínicos, radiológicos, histopatológicos e inmunológicos. Los criterios clínicos suelen ser inespecíficos. En la TCAR de tórax se visualizan patrón en vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares y áreas de consolidación¹. En la biopsia pulmonar obtenida mediante broncoscopia se suelen hallar granulomas no caseificantes y en el LBA es habitual observar una linfocitosis mayor del 40%. Es muy importante descartar que el paciente no haya desarrollado una neumonitis miliar por BCG, para ello se debe comprobar la ausencia de bacilo mediante técnicas microbiológicas.

La presencia de anticuerpos específicos frente a BCG es uno de los principales criterios diagnósticos¹⁻⁵. Por ello se realizó frente al BCG un análisis específico de anticuerpos utilizando IDD y *Western blot* (fig. 1B-1C) que detectó una banda específica en el paciente y no en los controles (un paciente con cáncer de vejiga tratado con BCG sin síntomas y otro paciente diagnosticado de tuberculosis). Por otro lado, en el estudio de IDD, y algo menos en el *Western blot*, se pudo observar una disminución en la intensidad de las bandas específicas y, por lo tanto, en la concentración de anticuerpos tras el tratamiento esteroideo suministrado al paciente.

Por ello, en nuestro caso, en ausencia de una biopsia transbronquial diagnóstica, la evidencia de alveolitis linfocitaria de alta intensidad, clínica sugestiva y la presencia de anticuerpos específicos frente a BCG han resultado claves para el diagnóstico.

En los años revisados (desde 1966 hasta 2013) en PubMed, es la primera vez que usando 2 técnicas diferentes y empleando como control a un paciente con el mismo tratamiento, se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-BCG que podrían causar la NH.

El tratamiento principal como en cualquier NH por agente conocido es la retirada del agente causal y el tratamiento con corticoides orales.

Bibliografía

1. Navarro C, Mejía M, Gaxiola M, Mendoza F, Carrillo G, Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: A broader perspective. *Treat Respir Med.* 2006;5:167-79.
2. Um SJ, Lee SK, Yang DK. Hypersensitivity pneumonitis following intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19:230-2.
3. Montoya R, Izquierdo R, Pietricica B, Cano MC, Hidalgo G, Fernández T, et al. Neumonitis y hepatitis aguda tras instilación intravesical de inmunoterapia BCG. Análisis del manejo actual de las complicaciones posinstilación con BCG. *Urol Colomb.* 2011;20:51-60.
4. Tobiume M, Shinohara T, Kuno T, Mukai S, Naruse K, Hatakeyama N, et al. BCG-induced pneumonitis with lymphocytic pleurisy in the absence of elevated KL-6. *BMC Pulm Med.* 2014;14:35.
5. Cebollero P, Echechipía S, Echegoyen A, Lorente MP, Fanlo P. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). *An Sist Sanit Navar.* 2005;28 Suppl 1:S91-9 [Article in Spanish].

Laura Carrasco Hernández^{a,*}, Ángel Luis Castaño Núñez^b
y José Antonio Rodríguez Portal^a

^a Servicio de Neumología, Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lauracarrascohdez@gmail.com
(L. Carrasco Hernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.01.014>