

estudios adicionales de ácidos nucleicos: amplificación del gen *hsp-65*, digestión con enzimas de restricción y amplificación del gen 16S del ARNr con posterior secuenciación de una zona hipervariable dentro del gen⁹. El régimen terapéutico óptimo y su duración no se ha establecido¹⁰; debiéndose tener en cuenta que se trata de un microorganismo resistente a la mayoría de los antituberculosos¹². Se utiliza comúnmente una combinación de claritromicina o azitromicina más rifampicina, rifabutina o etambutol⁹. Se han identificado cepas sensibles a amikacina, ciprofloxacino, cicloserina, canamicina u ofloxacina¹². En nuestros casos conseguimos la erradicación con 6 meses de tratamiento oral con claritromicina, cicloserina y etambutol y amikacina nebulizada, siendo bien tolerado. Las revisiones oftalmológicas y audiométricas no presentaron alteraciones.

En conclusión, proponemos que *M. lentiflavum* sea incluida en la creciente lista de MTNB causantes de enfermedad pulmonar, tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes, siendo imprescindibles tanto su correcta identificación mediante el uso de herramientas moleculares específicas como el conocimiento de su alta tasa de resistencia antimicrobiana. Son necesarios estudios y/o ensayos clínicos que esclarezcan su prevalencia real, identifiquen los factores de riesgo relacionados con la infección y estudien su repercusión clínica en pacientes con neumopatía crónica y concretamente en la FQ. Con ello, podremos mejorar las estrategias diagnósticas y sustentar las decisiones terapéuticas en una consistente evidencia científica, con el objetivo de mejorar el control de la infección y evitar el deterioro de la función pulmonar asociado a esta bacteria.

Bibliografía

- Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7:275–95.
- Skolnik K, Kirkpatrick G, Quon BS. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2016;8:259–74.
- Martiniano SL, Davidson RM, Nick JA. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis: Updates and the path forward. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(S48):S29–36.
- Quintana-Gallego E, Delgado Pecellín I, Calero Acuña C. Infección bronquial crónica en pacientes con fibrosis quística. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2014;1:86–91.
- Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71 Suppl 1:i1–22.
- Tortoli E, Mattei R, Russo C, Scarparo C. *Mycobacterium lentiflavum*, an emerging pathogen? *J Infect*. 2006;52:185–7.
- Jeong BH, Song JU, Kim W, Han SG, Ko Y, Song J, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium lentiflavum* in a patient with bronchiectasis. *Tuberc Respir Dis*. 2013;74:187–90.
- Shin S, Yoon JH, Song SH, Kim EC. Isolation of *Mycobacterium lentiflavum* from a patient with a lung destroyed by tuberculosis. *Korean J Lab Med*. 2007;27:124–7.
- Piersimoni C, Goteri G, Nista D, Mariottini A, Mazzarelli G, Bornigia S. *Mycobacterium lentiflavum* as an emerging causative agent of cervical lymphadenitis. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3894–7.
- Galarraga MC, Torreblanca A, Jiménez MS. Isolation of *Mycobacterium lentiflavum* in a case of suspected lung cancer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:92–7.
- Molteni C, Gazzola L, Cesari M, Lombardi A, Salerno F, Tortoli E, et al. *Mycobacterium lentiflavum* infection in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:119–22.
- Satana D, Erkose-Genc G, Tamay Z, Uzun M, Guler N, Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13:28–34.
- Phelippeau M, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Gomez C, Stremmer le Bel N, Bedotto M, et al. Prevalence of *Mycobacterium lentiflavum* in cystic fibrosis patients, France. *BMC Pulm Med*. 2015;15:131–6.

María Moreno Ortega^{a,b,*}, María Esther Quintana Gallego^{b,c},
Laura Carrasco Hernández^{b,c}, Esther Pérez Borrego^a
e Isabel Delgado Pecellín^{b,c}

^a Unidad de Pediatría y áreas específicas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bebarrabaja@gmail.com (M. Moreno Ortega).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.025>
0300-2896/

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

Mejoría de la bronquiolitis constrictiva tras trasplante de progenitores hematopoyéticos: demostración radiológica en paciente tratado con ruxolitinib



Radiological Improvement of Bronchiolitis Obliterans Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient Treated with Ruxolitinib

Estimado Director:

La bronquiolitis constrictiva (BC) secundaria al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una grave complicación que aparece en el contexto de una enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica¹. Las pruebas de función pulmonar y, en menor medida (aunque de una manera creciente), la tomografía computarizada (TC), son las pruebas diagnósticas más importantes en la detección de la BC post-TPH². Los corticoides sistémicos continúan siendo la piedra angular del tratamiento, pero de entre las nuevas terapias destaca el ruxolitinib, un fármaco que ha conseguido resultados esperanzadores en los pacientes con EICH³.

Presentamos el caso de un varón de 39 años con antecedentes de un linfoma B difuso de células grandes estadio IV tratado con

varias líneas de quimioterapia y que, una vez alcanzada la remisión completa, se sometió a un TPH de donante emparentado en abril de 2015. Diez meses después del TPH el paciente desarrolló una EICH con manifestaciones cutáneas, gastrointestinal y pulmonar, que no respondieron favorablemente al tratamiento con corticoides y fotoféresis extracorpórea. Las pruebas de función pulmonar previas a la EICH eran normales, mientras que tras la EICH mostraron un patrón obstructivo de intensidad moderada, siendo el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) del 59% sobre su teórico, la capacidad vital forzada (FVC) del 78%, y la relación FEV1/FVC del 68%, asociado a un descenso de la capacidad de difusión de CO del 71% con respecto a los valores pre-TPH. La TC de tórax dinámica (TCd) en inspiración y en espiración demostró la presencia de extensas áreas de atrapamiento aéreo en ambos pulmones (fig. 1A y 1B), al tiempo que descartó complicaciones infecciosas. El lavado broncoalveolar no detectó infecciones oportunistas. Ante estos hallazgos se emitió el diagnóstico de BC refractaria a corticoides y fotoféresis extracorpórea en el contexto de EICH post-TPH. Se decidió administrar ruxolitinib al paciente, lográndose una mejoría progresiva de las manifestaciones de la EICH, incluyendo la BC. Cuatro meses después del inicio del tratamiento con ruxolitinib, las pruebas de función pulmonar mostraron una mejoría significativa, aumentando el FEV1 (72%), la FVC (80%), y

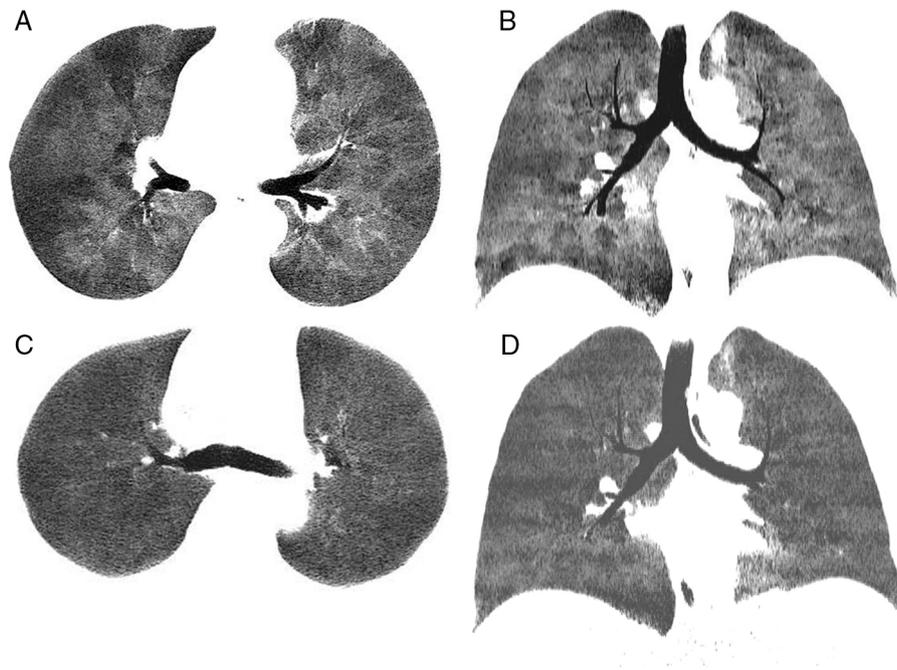


Figura 1. Imagen axial (A) y coronal (B) minIP (proyección de intensidad mínima) de TC de tórax en espiración en la que se observa un llamativo patrón en mosaico del parénquima pulmonar, alternándose áreas geográficas de baja densidad con otras de mayor atenuación. Las áreas de menor densidad corresponden a zonas de atrapamiento aéreo. Imagen axial (C) y coronal (D) minIP de TC de tórax en espiración en la que se aprecia una menor heterogeneidad y mayor uniformidad de la atenuación del parénquima pulmonar con respecto a (A) y (B).

la relación FEV1/FVC (71%), si bien persistía un leve atrapamiento aéreo en la pletismografía con un volumen residual del 128% y una relación volumen residual/capacidad pulmonar total del 127. La TCd, realizada 3 meses después del inicio del tratamiento con ruxolitinib, también demostró menos signos de atrapamiento aéreo (fig. 1C y 1D) en la fase espiratoria.

La BC es la complicación pulmonar no infecciosa más frecuente (y una de las más graves) del TPH y uno de los factores de riesgo más importantes de su aparición es la presencia de una EICH crónica. La presentación clínica de la BC suele ser insidiosa y los síntomas son inespecíficos (tos, disnea), aunque un 20% de los pacientes pueden encontrarse asintomáticos⁴. El Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos indica los siguientes criterios para el diagnóstico de BC post-TPH: 1) demostración de obstrucción al flujo aéreo (FEV1/FVC < 0,7 y FEV1 < 80% del valor predicho); 2) atrapamiento aéreo en TC, volumen residual > 120% del valor predicho o confirmación histológica de BC; y 3) ausencia de infección en la vía respiratoria⁵. Los hallazgos en TC más frecuentes son: atrapamiento aéreo, engrosamiento de las paredes bronquiales, patrón en mosaico y dilatación bronquial⁶. El pronóstico a largo plazo de la BC es generalmente malo (la supervivencia a los 5 años oscila entre el 13% y el 56%)⁴, y el objetivo del tratamiento es evitar una progresión de la obstrucción al flujo aéreo. El tratamiento con corticoides sistémicos continúa siendo el pilar terapéutico de la BC, aunque se han utilizado otras opciones terapéuticas combinándolas con fotoféresis extracorpórea, corticoides y/o broncodilatadores inhalados, montelukast, ofatumumab, y bortezomib⁷. El ruxolitinib es una nueva terapia dirigida que inhibe selectivamente las quinasas asociadas a Janus interfiriendo con la síntesis de varias citocinas y factores de crecimiento importantes para la hematopoyesis y la función inmune; recientemente se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EICH resistente a corticoides^{8,9}. En nuestro caso el beneficio clínico del ruxolitinib se constató en las primeras semanas tras su administración, demostrándose una correlación clínica, espirométrica y radiológica de dicha mejoría. Apenas

existen descripciones en la literatura de casos de respuesta de BC post-TPH al tratamiento con ruxolitinib, y creemos que el caso presentado ilustra el beneficio de este prometedor fármaco en los pacientes con BC post-TPH al tiempo que nos recuerda la importancia de realizar estudios de TCd para correlacionar los hallazgos radiológicos con los espirométricos en estos pacientes¹⁰.

Bibliografía

- Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J.* 2007;29:1007-19.
- Aguilar PR, Michelson AP, Isakow W. Obliterative bronchiolitis. *Transplantation.* 2016;100:272-83.
- Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadbar B, Bubnoff NV. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: An introduction to the REACH trials. *Immunotherapy.* 2018. <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2017-0156>
- Grønningsæter IS, Tsykunova G, Lilleeng K, Ahmed AB, Bruserud Ø, Reikvam H. Bronchiolitis obliterans syndrome in adults after allogeneic stem cell transplantation-pathophysiology, diagnostics and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:553-69.
- Gazourian L, Rogers AJ, Ibang R, Weinhouse GL, Pinto-Plata V, Ritz J, et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2014;89:404-9.
- 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.
- Williams KM. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129:448-55.
- Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, Wilkinson JA, Pusic I, Jillella A, et al. Ruxolitinib: A steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-017-0081-5>
- Maldonado MS, Ramírez Villanueva P, Bertín Cortes-Monroy P, Jara Arias V, Soto Donoso K, Uribe Gonzalez P, et al. Compassionate use of ruxolitinib in acute and chronic graft versus host disease refractory both to corticosteroids and extracorporeal photopheresis. *Exp Hematol Oncol.* 2017;6:32.
- Miller WT Jr, Chaztelk J, Hewitt MG. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:874-81.

Luis Gorospe Sarasúa^{a,*}, Anabelle China-Rodríguez^b,
Carlos Almonacid-Sánchez^c
y Nicolás Alejandro Almeida-Aróstegui^a

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Madrid, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisgorospe@yahoo.com (L. Gorospe Sarasúa).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.03.015>

0300-2896/

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