

Tromboembolismo pulmonar como complicación de infección por *Mycobacterium tuberculosis*



Pulmonary Thromboembolism As a Complication In Mycobacterium tuberculosis Infection

Estimado Director:

Las infecciones respiratorias son un factor de riesgo (FR) para el desarrollo de eventos tromboembólicos bien conocido, entre ellas la tuberculosis ha mostrado aumentar este riesgo. Se ha descrito una prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) del 2% en pacientes con tuberculosis activa¹. Esto puede explicarse mediante diferentes mecanismos que se incluirían en la tríada de Virchow: el estado de hipercoagulabilidad debido a la infección; la estasis venosa por la compresión local de las venas por las adenopatías y por la inmovilización y, por último, la disfunción endotelial en reacción al propio bacilo *M. tuberculosis* e inducida por la rifampicina².

Presentamos el caso de una mujer de 74 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia e hipotiroidismo, que consulta inicialmente por disnea de moderados esfuerzos y edemas de un mes de evolución. Había iniciado tratamiento diurético a pesar de lo cual experimentó empeoramiento de los edemas con aparición de edema palpebral. En la exploración tan solo destacaba la presencia de edemas bilaterales con fovea con una auscultación cardiopulmonar normal y sin aumento de presión venosa yugular. En la analítica inicial la función renal era normal destacando potasio 3,07 mEq/l, LDH 279 U/l, proteínas 5,05 g/dl, albúmina 1,83 g/dl y NT-proBNP 718 pg/ml. El hemograma y la coagulación no presentaron alteraciones. En la orina presentaba proteinuria en rango nefrótico (relación proteínas/creatinina de 18.749 mg/g). La radiografía de tórax solo mostraba mínimo pinzamiento de senos costofrénicos bilateral y cardiomegalia global. En el estudio etiológico del síndrome nefrótico (SN) se solicitaron ANA, anti-DNAs, ANCA, serología de VHC, VHB y VIH resultando todo negativo, también se realizó una biopsia renal que mostró inmunofluorescencia compatible con nefropatía membranosa inicial y nefritis intersticial, sin la existencia de granulomas. La glomerulonefritis membranosa (GNM) en pacientes mayores de 65 años se asocia con frecuencia a neoplasias³; por lo que se realizó una TAC tóraco-abdominal con el hallazgo de trombosis de vena cava inferior y tromboembolismo pulmonar junto con adenopatías mediastínicas, y se completó el estudio con PET/TC. El PET/TC mostraba adenopatías difusas hipermetabólicas paratraqueales derechas, prevasculares y captación difusa en hilio pulmonar izquierdo. Mediante mediastinoscopia se biopsia una de las adenopatías con hallazgo en la anatomía patológica de un ganglio linfático extensamente sustituido por granulomas de tamaños variables, confluentes y sin necrosis. En los cultivos se aisló *Mycobacterium tuberculosis*-complex sin resistencias en el antibiograma (la PCR y la tinción para micobacterias fueron negativas). La paciente inició tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Además, se realizó estudio para descartar causas asociadas de trombofilia que incluyó déficit de proteína C, proteína S y antitrombina; anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípido resultando todo dentro de la normalidad.

La asociación de tuberculosis activa y trombosis es algo conocido. Se han descrito numerosos casos de trombosis venosa profunda en extremidades, vena hepática, vena retiniana y trombosis de senos venosos. En cambio, hay pocos casos descritos de

trombosis arterial, la mayoría con afectación de aorta abdominal⁴⁻⁶. En los estudios publicados los pacientes con tuberculosis tienen mayor riesgo de ETV que aquellos sin tuberculosis (OR = 1,55), este riesgo es cercano al de aquellos con neoplasias (OR = 1,62)¹. Además, los pacientes que presentan tuberculosis y ETV tienen una mortalidad significativamente mayor que aquellos con solo una de las enfermedades¹.

Aun así, en poblaciones como la nuestra, la tuberculosis es una enfermedad relativamente infrecuente por lo que, a diferencia de otros FR para ETV, esta no suele formar parte del estudio etiológico³.

En nuestro caso, la paciente asociaba otro factor de riesgo de ETV infrecuente pero importante, un SN en relación con una GNM. La ETV es una complicación que aparece en el 7% de los casos de GNM (el 74% ocurren durante los primeros 2 años tras el diagnóstico) y es aún más frecuente su asociación al SN⁷. La presencia de lesiones glomerulares en pacientes con tuberculosis es algo excepcional, existen pocas publicaciones al respecto y el tipo de lesión glomerular descrito varía, entre ellos se encuentra la GNM. En la mayoría de los casos la tuberculosis aparece antes o simultáneamente a las lesiones renales. Por otro lado, la tuberculosis es la causa infecciosa más frecuente de nefritis intersticial granulomatosa⁸, el origen de estas lesiones parece estar en una reacción de inmunidad celular mediada por linfocitos T, hay poca literatura acerca de los diferentes mecanismos patogénicos^{9,10}, en nuestro caso, la presencia de nefritis intersticial pensamos que podría haber contribuido a la aparición de un estado transitorio de hipercoagulabilidad mediada por la producción de citoquinas proinflamatorias.

A la vista de nuestro caso consideramos que, aunque la tuberculosis no es necesariamente una de las principales enfermedades a descartar como desencadenante de un evento tromboembólico, sí debemos tenerla en cuenta. Además, en los pacientes con tuberculosis activa debemos mantener un alto índice de sospecha ante el desarrollo de fenómenos tromboembólicos, dado que el riesgo de presentarlos es similar al de los pacientes con neoplasias y el aumento de mortalidad que conlleva.

Bibliografía

- Dentan C, Epaulard O, Seynaeve D, Genty C, Bosson JL. Active tuberculosis and venous thromboembolism: Association according to international classification of diseases, ninth revision hospital discharge diagnosis codes. *Clin Infect Dis*. 2014;58:495-501, <https://doi.org/10.1093/cid/cit780>.
- Park H, Cha SI, Lim JK, Nyeo Jeon K, Yoo SS, Lee J, et al. Clinical Characteristics of Coexisting Pulmonary Thromboembolism in Patients With Respiratory Tuberculosis. *Am J Med Sci*. 2017;353:166-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.11.025>
- Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarød K, Bostad L, Langmark F, et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:396, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.06.003>
- Bansal S, Utpat K, Joshi JM. Systemic thrombosis due to pulmonary tuberculosis. *Natl Med J India*. 2017;30:201-2, <http://dx.doi.org/10.4103/0970-258X.218672>
- Sharma A, Sharma V. Abdominal aortic thrombosis and tuberculosis: An uncommon association. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2:311-2, <http://dx.doi.org/10.1093/gastro/gou021>
- Vaideeswar P, Deshpande JR. Non-atherosclerotic aorto-arterial thrombosis: A study of 30 cases at autopsy. *J Postgrad Med*. 2001;47:8-14.
- Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:43-51, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04250511>
- Ram R, Swarnalatha G, Desai M, Rakesh Y, Uppin M, Prayaga A, et al. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis due to tuberculosis. *Clin Nephrol*. 2011;76:487-91.
- Wilson CB. Study of the immunopathogenesis of tubulointerstitial nephritis using model systems. *Kidney Int*. 1989;35:938-53.
- Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J*. 2015;8:516-23, <https://doi.org/10.1093/cjk/sfv053>.

Bethania Pérez Alves*, Mateo Balado Rico,
Francisco Javier Esteban Fernández
y Javier Sánchez Ayuso

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe,
Getafe, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: betha.peralves@gmail.com (B. Pérez Alves).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.005>

0300-2896/

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

Reacción granulomatosa sarcoidosis-like asociada al tratamiento con inmunoterapia (pembrolizumab)



Sarcoidosis-Like Granulomatous Reaction Associated With Pembrolizumab Immunotherapy

Estimado Director:

La aparición de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer ha revolucionado en los últimos años el manejo de algunas neoplasias, entre ellas el cáncer de pulmón¹, introduciéndose progresivamente en las guías en los distintos niveles de tratamiento. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1, aprobado en España para el tratamiento del carcinoma pulmonar de célula no pequeña, tanto en primera como segunda línea en pacientes seleccionados², y en el melanoma metastásico. Se presenta el caso de un varón diagnosticado de melanoma metastásico, tratado con pembrolizumab, que desarrolló una reacción granulomatosa sarcoidosis-like asociada al tratamiento, un efecto adverso poco conocido y apenas descrito en la literatura.

Varón de 72 años, exfumador de 50 paquetes/año, sin antecedentes neumológicos, diagnosticado tras la exéresis de una verruga de un melanoma de extensión superficial en el miembro inferior izquierdo en 2014, con ampliación posterior de los márgenes de resección. Tras 2 años libre de enfermedad, se detectaron metástasis ganglionares inguinales izquierdas, y se realizó vaciamiento ganglionar a ese nivel. Posteriormente, aparecieron adenopatías mesentéricas irresecables, por lo que se decidió iniciar tratamiento con pembrolizumab cada 3 semanas.

Tras 6 meses de tratamiento, con respuesta parcial de las adenopatías, se consultó con Neumología por la aparición en la TAC torácica de control de engrosamiento septal, nodulillos de predominio subpleural y alrededor de cisuras, y de adenopatías hiliares y mediastínicas de hasta 15 mm, alteraciones altamente indicativas de reacción granulomatosa sarcoidosis-like (fig. 1). La TAC torácica previa al inicio del tratamiento no presentaba alteraciones en el parénquima pulmonar ni adenopatías mediastínicas.

El paciente permaneció en todo momento asintomático desde el punto de vista respiratorio, sin tos, disnea o fiebre, y tampoco presentó aparición de nuevas lesiones cutáneas. En la exploración destacaban crepitantes bibasales y edemas en miembros inferiores (secundarios al vaciamiento ganglionar), manteniendo una pulsioximetría basal del 95%. La enzima convertora de angiotensina era de 54 U/l y las pruebas funcionales respiratorias eran normales. Se realizó fibrobroncoscopia, sin encontrar alteraciones endobronquiales, y con lavado broncoalveolar compatible con alveolitis linfocitaria, con cociente CD4/CD8 de 1,1. Se realizaron 5 tomas de biopsia transbronquial, que mostraron granulomas epitelioides no caseificantes (fig. 1). Todos los análisis microbiológicos fueron negativos, incluyendo el análisis de micobacterias, tanto en el lavado como en las muestras de biopsia.

Ante los hallazgos radiológicos e histológicos compatibles y la correlación temporal con el tratamiento, se diagnosticó al paciente

de reacción granulomatosa sarcoidosis-like con relación al pembrolizumab. Dado que el paciente se encontraba asintomático y sin afectación funcional respiratoria, se decidió conjuntamente con Oncología la suspensión del fármaco y seguimiento. En la TAC torácica al mes de la retirada del tratamiento se objetivó mejoría radiológica parcial, tanto de la afectación del parénquima como del tamaño de las adenopatías, por lo que se mantuvo la misma actitud. Tras 6 meses de la interrupción del fármaco, en la TAC de control las alteraciones radiológicas se habían resuelto casi por completo. La buena evolución únicamente suspendiendo el pembrolizumab apoya que la reacción sarcoidosis-like estaba directamente relacionada con el tratamiento.

La inmunoterapia se define como el conjunto de tratamientos destinados a potenciar el sistema inmunológico para que sea este el que desarrolle la actividad antitumoral. Estos fármacos actúan desbloqueando vías inhibitorias clave de los linfocitos, como la del CTLA-4 o la vía PD-1/PDL-1, dando como resultado la estimulación de la actividad de los linfocitos T³. Esta activación favorecerá el ataque del sistema inmunitario contra las células tumorales, aunque también aumentará la posibilidad de reacciones contra el tejido propio. Por esta razón, los efectos adversos que se asocian a estos tratamientos están relacionados con eventos autoinmunes, siendo los más frecuentes: erupciones cutáneas, colitis, hepatopatía, neumonitis o endocrinopatías. Entre los efectos adversos respiratorios, en los ensayos se describen tos, disnea, bronquitis, neumonía organizada, ronquera, fibrosis pulmonar y el más destacado, la neumonitis, ya que es potencialmente el más grave^{4,5}. Un metaanálisis que incluye a 653 pacientes tratados con pembrolizumab estima una frecuencia de neumonitis del 6%, describiendo 5 patrones radiológicos característicos: neumonía organizada criptogénica, vidrio deslustrado, «tipo hipersensibilidad», intersticial y no específica⁶.

En cuanto a las reacciones granulomatosas sarcoidosis-like, ya han sido descritas asociadas a otros tratamientos oncológicos, como el interferón alfa o el cisplatino⁷, o a anticuerpos monoclonales, como los antifactor de necrosis tumoral o anti-CD20. Recientemente, también han sido descritos algunos casos relacionados con la inmunoterapia. En 2008 se publicó el primer caso de reacción granulomatosa sarcoidosis-like asociada a tratamiento con ipilimumab (anti-CTLA-4) en un caso de melanoma metastásico⁸ y posteriormente han sido publicados otros 13 casos con este fármaco (12 en el tratamiento del melanoma y uno en adenocarcinoma de próstata). También han sido publicados 3 casos asociados a nivolumab (anti-PD1), también en melanoma, el primero en 2016⁹. Con respecto al tratamiento con pembrolizumab, únicamente se han descrito 5 casos confirmados, 4 en melanoma¹⁰⁻¹² y uno en leiomiomas metastásico¹³. Existen también 3 casos publicados de reactivación de una enfermedad granulomatosa previa al iniciar tratamiento con inmunoterapia (2 con tratamiento con pembrolizumab¹⁴ y uno con una combinación de ipilimumab y nivolumab).

En cuanto al tratamiento de estas reacciones, se basa en la suspensión del fármaco y el uso de corticoides, en función del grado de afectación. Según las guías de manejo de efectos adversos