



CASO CLÍNICO

Diagnostico por ecobroncoscopia de sarcoidosis pulmonar inducida por fármacos en paciente con melanoma maligno

Endobronchial ultrasound diagnosis of drug-induced pulmonary sarcoidosis in a patient with malignant melanoma

Rojas-Tula DG¹; Bravo Nieto JM¹; Prato Varela JO².

¹Servicio de Neumología, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, España.

²Servicio de Oncología, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, España.

Resumen:

Presentamos el caso de un varón de 30 años diagnosticado de melanoma maligno BRAF mutado, tratado inicialmente con interferón alfa-2b con progresión de la enfermedad, cambiando a esquema de ipilimumab más nivolumab desarrollando linfadenitis granulomatosa mediastínica diagnosticada mediante ecobroncoscopia. Hasta la actualidad se han descrito más de 50 fármacos asociados con la sarcoidosis inducida por fármacos (SIF), siendo los más frecuentes los interferones, inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI), anti TNF- α y antirretrovirales. En la mayoría de los casos el tratamiento consiste en la retirada del agente causante, sin embargo, en otras ocasiones es necesario el uso de corticoides u otros fármacos inmunosupresores. Es importante reconocer esta asociación ya que en pacientes oncológicos nos pueden llevar a un diagnóstico erróneo de enfermedad metastásica.

Palabras clave: EBUS, sarcoidosis inducida por fármacos, ipilimumab, nivolumab, corticoides.

Resume:

We present the case of a 30-year-old man who was diagnosed of a malignant melanoma with BRAF mutated. The patient was initially treated with interferon alfa-2b with disease progression, changing to a regimen of ipilimumab plus nivolumab, developing mediastinal granulomatous lymphadenitis, diagnosed by endobronchial ultrasound. To date, more than 50 drugs associated with drug-induced sarcoidosis (DIS) have been described, the most frequent were interferons, immune checkpoint inhibitors (IPCI), anti-TNF- α and antiretrovirals. In most cases, the treatment consists of removing the causative agent, however, on other occasions the use of corticosteroids or other immunosuppressive drugs is necessary. It is important to recognize this association since in cancer patients it can lead to an erroneous diagnosis of metastatic disease.

Keywords: USEB, drug-induced sarcoidosis, ipilimumab, nivolumab, corticosteroids.

Introducción:

La sarcoidosis inducida por fármacos (SIF) es una reacción tisular granulomatosa sistémica, indistinguible de la sarcoidosis, que ocurre en relación temporal con el inicio de un fármaco nocivo¹.

Los fármacos más comunes que se relacionan con este tipo de reacciones son los interferones, inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI), anti TNF- α y antirretrovirales, cuya presentación clínica es similar a la sarcoidosis y la base del tratamiento consiste en la retirada del fármaco.

Durante los últimos años la ecobroncoscopia (EBUS) se ha convertido en el procedimiento de elección para la estadificación mediastínica en pacientes con neoplasias pulmonares y sospecha de metástasis a distancia de otros tumores, teniendo también un papel destacado en el diagnóstico diferencial de patología infecciosa o granulomatosa.

Observación clínica:

Varón de 30 años sin antecedentes patológicos relevantes, fumador activo con un índice paquetes-año (IPA) de 7.5, valorado en junio de 2017 por adenopatías axilares derechas de 3 meses de evolución, realizándose biopsia ganglionar con diagnóstico de metástasis de melanoma, siendo valorado por dermatología y otorrinolaringología sin observar lesiones sospechosas, colonoscopia sin hallazgos patológicos y PET TC sin evidencia de enfermedad maligna macroscópica desde el punto de vista metabólico. En octubre de 2017 y con diagnóstico de melanoma maligno BRAF mutado con primario desconocido se inició tratamiento con dosis altas de interferón alfa-2b. En octubre de 2018 acude a urgencias por hemoptisis no amenazante que fue tratada de forma ambulatoria, solicitando TC de tórax donde se observaron múltiples nódulos pulmonares sugestivos de metástasis, por lo que se decide iniciar inmunoterapia con ipilimumab y nivolumab. A los dos meses se realiza PET TC que concluye nódulos pulmonares sugestivos de metástasis y adenopatías hiliomediastrínicas de probable carácter reactivo/inflamatorio

(figura 1). En enero de 2019 y tras 3 ciclos de ipilimumab y nivolumab, se pasa a esquema de mantenimiento con nivolumab, ingresando un mes después por hepatitis inmunorrelacionada siendo necesaria la suspensión temporal hasta nuevo ingreso en julio de 2019 por toxicidad hepática y tiroidea que obligó a la retirada definitiva del fármaco, siendo necesario tratamiento con corticoides sistémicos. En septiembre de 2019 se realiza nuevo PET TC que informa remisión completa con discreta actividad metabólica hiliomediastínica y posterior normalización de las alteraciones metabólicas de probable origen inflamatorio en estudio realizado en enero de 2020. En mayo del mismo año hay reaparición de adenopatías hiliomediastínicas en región paratraqueal derecha, región prevascular izquierda, ambos hilios pulmonares, región subcarinal, y ventana aortopulmonar, siendo esta última la de mayor actividad glicídica, con SUV máx. 11 y de aprox. 11.7 mm de diámetro en su eje corto, que sugieren cambios reactivos en el contexto de tratamiento con inmunoterapia (figura 1). Ante estos hallazgos y estando el paciente asintomático se decidió seguimiento clínico-radiológico, observando disminución del metabolismo glicídico en PET TC de agosto. Se realizó nuevo PET TC en enero de 2021 donde se observaba progresión metabólica hiliomediastínica (figura 1), refiriendo el paciente astenia, hiporexia y sensación de disnea de esfuerzo en los 2 meses previos, por lo que, tras valoración en comité multidisciplinar con neumología, se realiza ecobroncoscopia bajo sedación moderada con midazolam 1 mg, fentanilo 50 mcg y propofol 50 mg, con videobroncoscopio ecográfico Pentax EB-1570UK 2.0, observando adenopatías de bordes bien definidos de predominio en regiones paratraqueales bajas e interlobares bilaterales, siendo la de mayor tamaño en la región subcarinal de 26.6 x 17.6 mm (Figura 2), realizando punciones con aguja COOK Echo-HC 22-EBUS-P. El resultado anatomopatológico informa material fibrino-leucocitario que engloba células de epitelio respiratorio sin atipia y nidos compactos de células epitelioides (granulomas) sin necrosis. La tinción con S-100 ha resultado negativa. Con Pas y Ziehl no se observan hongos ni BAAR, concluyendo el diagnóstico de linfadenitis granulomatosa.

Se inició tratamiento con prednisona 30 mg (0.5 mg/Kg/d) con pauta descendente a 20 mg a las 4 semanas y luego de 5 mg mensual, realizando en abril nuevo PET TC que muestra disminución morfometabólica de las adenopatías, junto que mejoría de los síntomas referidos por el paciente, persistiendo solo astenia leve. Tras completar 6 meses de tratamiento con corticoides se suspende y se realiza PET TC en octubre 2021 que concluye regresión morfometabólica significativa de las adenopatías y en febrero de 2022 estudio sin evidencia de patología maligna macroscópica desde el punto de vista metabólico (figura 1).

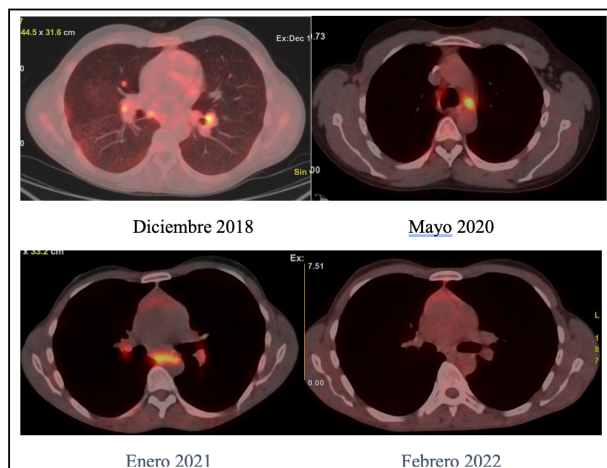


Figura 1. PET TC

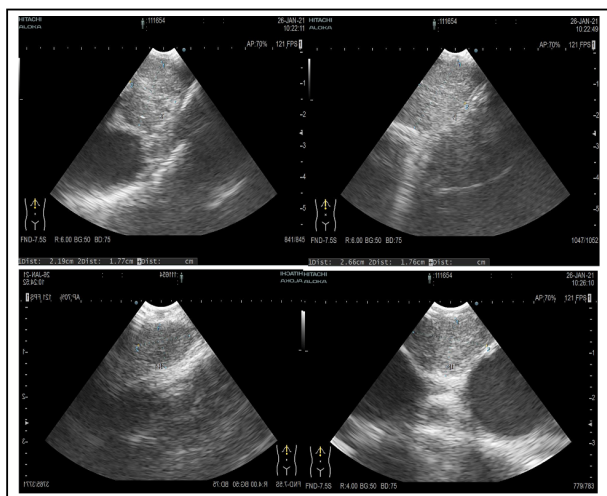


Figura 2: Visión ecobroncoscópica de adenopatías mediastínicas. Imágenes superiores corresponden a región subcarinal. Inferior izquierda región paratraqueal derecha. Inferior derecha región paratraqueal izquierda

Discusión:

La SIF es una reacción tisular granulomatosa multisistémica, indistinguible de la sarcoidosis, que ocurre en relación temporal con la exposición a un fármaco nocivo, sin antecedentes sugestivos de sarcoidosis antes de iniciar el fármaco y con mejoría o resolución de los síntomas y signos dentro de las semanas o meses posteriores a la suspensión del fármaco, pudiendo reaparecer con una nueva provocación^{1,2}.

Se han descrito más de 50 fármacos asociados a la SIF², siendo los más comúnmente relacionados los interferones (alfa-2a, alfa-2b, peginterferones), antirretrovirales, anti TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab), IPCI sea por medio de los inhibidores del receptor de muerte celular programada (PD1) o su ligando (PDL1) como sería el caso del nivolumab y pembrolizumab, como por la vía de la inhibición del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) como lo es el ipilimumab^{2,3}. En nuestro caso el paciente recibió tratamiento inicial para melanoma maligno con interferón alfa-2b, sin embargo tras progresión de la enfermedad se inició la combinación de ipilimumab con nivolumab que tiene indicación para el tratamiento del melanoma

avanzado (irresecable o metastásico) en adultos, observándose a los 2 meses del inicio de dicha terapia los primeros hallazgos patológicos hiliomediastínicos descritos en PET TC, por lo que se consideró dicha asociación como la causa de la reacción sarcoidea, basándonos en que ipilimumab es IPCI más comúnmente asociado con SIF principalmente en paciente con melanoma, aunque también hay casos descritos de SIF con la combinación de ipilimumab y nivolumab en adenocarcinoma de pulmón metastásico^{1,4}. La SIF se diagnosticó con una media de 4.6 meses después del inicio de los IPCI, sin embargo se han desarrollado casos desde 3 semanas hasta casi 2 años del inicio de la terapia.

El mecanismo fisiopatológico de la granulomatosis sarcoidea se desconoce y no está claro si estos medicamentos realmente la provocan, si hacen que el sistema inmunitario sea más susceptible a su desarrollo, si exacerban casos subclínicos o causan condiciones distintas de la sarcoidosis¹. En el caso de los IPCI se ha planteado un aumento de la expresión de marcadores asociados a TH1, así como un aumento en la expansión de las células Th17 que han demostrado promover la formación de granulomas y la fibrosis inducida por sarcoidosis^{1,3}. En el caso de otros fármacos como los anti TNF- α se ha sugerido que pueden modular la expresión de citocinas IL-2, IL-8 y gammainterferón, estando implicadas en la formación y mantenimiento del granuloma, mediante estimulación de una respuesta TH1^{5,6}.

La afectación pulmonar es la manifestación más común (84.7%), seguida de las lesiones cutáneas (pápulas, placas, nódulos)³. Puede cursar de forma asintomática e identificarse en pruebas radiológicas de rutina o seguimiento de un proceso de base, manifestarse con síntomas como tos o disnea, observándose en algunos casos cifras elevadas de calcio sérico o enzima convertidora de angiotensina. La afectación pulmonar grave o potencialmente mortal es poco común.

El diagnóstico diferencial es amplio, principalmente con enfermedades malignas, inflamatorias o infecciosas, destacando, dentro de las últimas, la tuberculosis, micobacterias atípicas y criptococosis. Como estrategia diagnóstica para tal fin, la EBUS-TBNA ha demostrado una adecuada sensibilidad para el diagnóstico de enfermedades granulomatosas superior al 80% (sarcoidosis 80,4%,

tuberculosis 84,2%), claramente superior a la rentabilidad de las técnicas endoscópicas tradicionales como la biopsia transbronquial o punción transbronquial ciega⁷.

La SIF habitualmente se resuelve espontáneamente con la retirada del fármaco agresor y el paciente puede estar asintomático o con síntomas leves, por lo que se debe sopesar el riesgo-beneficio de la retirada del mismo en cuanto al control de la enfermedad de base. Si el medicamento está causando síntomas significativos se puede plantear tratamiento con corticoides u otras terapias empleadas contra la sarcoidosis. Hay que tener en cuenta que en el caso de los IPCI la presencia de SIF puede indicar una potente respuesta antitumoral, por lo que hay que considerar continuar con el fármaco si las condiciones clínicas del paciente lo permiten; en algunos casos cambiar por otro fármaco de la misma clase del agente agresor puede resolver la reacción sarcoidea¹.

Bibliografía:

1. Chopra A. et al. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest*. 2018 Sep;154(3):664-677.
2. Cohen Aubart F. et al. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *J Intern Med*. 2020 Sep;288(3):356-362.
3. Cornejo C. et al. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Nov;81(5):1165-1175.
4. Suozzi K, et al. Immune-related sarcoidosis observed in combination ipilimumab and nivolumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2016 Jul 14;2(3):264-8.
5. Gifre L. et al. Sarcoidosis pulmonar inducida por antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide: presentación de un caso y revisión de la literatura médica. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(4):208-212.
6. Butnor K. Pulmonary Sarcoidosis Induced by Interferon- α Therapy. *An J Surg Pathol*. 2005 Jul;29(7):976-979.
7. García Luján R. et al. Experiencia inicial en el diagnóstico de patologías distintas al carcinoma broncogénico por ecobroncoscopia. *Revista de Patología Respiratoria*. 2012; 15(4): 136-139.