

## COMUNICACIÓN BREVE

### Lesiones pulmonares en niños con enfermedad de Crohn presentada en forma de neumonía sin resolución y respuesta al tratamiento con infliximab

Sankaran Krishnan<sup>a</sup>, Agnes Banquet<sup>a</sup>, Leonard Newman<sup>b</sup>, Umadevi Katta<sup>c</sup>, Asawari Patil<sup>c</sup> y Allen J. Dozor<sup>a</sup>

**En niños con enfermedad de Crohn las lesiones pulmonares con frecuencia son difíciles de diagnosticar y tratar. Describimos a 3 niños de 13, 14 y 17 años de edad tratados con inmunosupresores por una enfermedad de Crohn diagnosticada previamente cuya presentación fueron neumonías que no se resolvían. Los 3 manifestaron una respuesta desfavorable al tratamiento empírico con antibióticos, observándose una progresión de las lesiones. El cultivo de esputo y el hemocultivo no depararon microorganismos. Las biopsias pulmonares ulteriores revelaron la presencia de granulomas no caseificantes con células gigantes en 2 individuos y bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa en el tercero. Todos los pacientes fueron tratados con infliximab, un nuevo anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral, observándose una rápida respuesta clínica y radiológica. Deseamos hacer hincapié en que en pacientes con enfermedad de Crohn que se presenta con lesiones pulmonares es preciso mantener un alto índice de sospecha sobre las causas no infecciosas, con el objetivo de garantizar una intervención oportuna. En estos pacientes el tratamiento con infliximab parece ser eficaz y bien tolerado.**

#### INFORMES CLÍNICOS

##### Caso 1

C.H. es una chica de 13 años de edad que, en septiembre de 2003, presentó dolor lumbar, tos y fiebre con las características radiológicas de una "neumonía redonda" (fig. 1). En 1999, a los 9 años de edad se le diagnosticó una enfermedad de Crohn que durante los 3 años previos había permanecido esta-

ble con una pauta de mantenimiento de prednisona oral en dosis de 0,5 mg/kg a días alternos y 6-mercaptopurina. Previamente no había respondido a metotrexate y sulfasalacina. También se le había diagnosticado una colangitis esclerosante primaria 2 años atrás. Las lesiones pulmonares de la paciente no tuvieron una respuesta clínica ni radiológica a un tratamiento apropiado con antibióticos. En lugar de ello, durante un período de 4 semanas aparecieron secuencialmente nuevas lesiones y su estado clínico empeoró con una hipoxemia progresiva. Los diversos hemocultivos y cultivos de esputo fueron negativos para bacterias, hongos y micobacterias. Todos los exámenes en busca de infecciones, fenómenos tromboembólicos, enfermedades reumatólogicas o collagenopatías fueron negativos. La prueba del Mantoux fue negativa. Previamente normal, la función pulmonar de la paciente mostró un patrón restrictivo (tabla 1). Una tomografía computarizada torácica de alta resolución reveló múltiples infiltrados pleurales e intraparenquimatosos sin adenopatías o enfermedad intersticial (fig. 1). La biopsia pulmonar abierta confirmó las lesiones como granulomas no caseificantes, no necróticos con células gigantes (fig. 2). Los cultivos a partir de las muestras de la biopsia fueron negativos. Con el diagnóstico de lesiones primarias de Crohn, se incrementó la dosis de prednisona hasta 1 mg/kg dos veces al día continuándose el tratamiento con 6-mercaptopurina. Los síntomas clínicos incluida la fiebre y tos persistieron sin una mejora radiológica. A continuación, fue tratada con infliximab en dosis de 5 mg/kg administrada en infusión intravenosa. Se observó una rápida respuesta clínica, con una resolución completa de la fiebre, la tos y la hipoxemia. La radiografía de tórax de la paciente reveló la resolución espectacular de los granulomas al cabo de 2 semanas (fig. 1)

TABLA 1. Pruebas de función pulmonar

	Con lesiones pulmonares	Después de la primera infusión de infliximab	Seguimiento (3 meses)
Caso 1			
FVC	68	78	85
FEV <sub>1</sub>	62	72	79
FEV <sub>1</sub> /FVC	92	93	93
FEF <sub>25-75%</sub>	68	83	85
Caso 2			
FVC	81	87	
FEV <sub>1</sub>	73	81	
FEV <sub>1</sub> /FVC	91	93	
FEF <sub>25-75%</sub>	73	87	
Caso 3			
FVC	72		
FEV <sub>1</sub>	76		
FEV <sub>1</sub> /FVC	105		
FEF <sub>25-75%</sub>	89		

Todos los valores se presentan como porcentaje del valor de referencia excepto FEV<sub>1</sub>/FVC, que es un cociente absoluto. 1: FVC indica capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>, volumen inspiratorio forzado en 1 segundo; FEF<sub>25-75%</sub>, flujo inspiratorio forzado en la fase respiratoria media.

<sup>a</sup>Divisions of Pediatric Pulmonology y <sup>b</sup>Gastroenterology, Maria Fareri Children's Hospital del Westchester Medical Center y New York Medical College, Valhalla, Nueva York. <sup>c</sup>Department of Pathology, Westchester Medical Center, Valhalla, Nueva York, Estados Unidos.

Correspondencia: Sankaran Krishnan, MD, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Pulmonology, New York Medical College, 106 Munger Pavilion, Valhalla, NY 10595, Estados Unidos.

Correo electrónico: sankaran\_krishnan@nymc.edu



Fig. 1. Radiografías de tórax y tomografía computarizada del caso 1. A) Radiografía de tórax inicial. B) Tomografía computarizada de tórax inicial. C) Radiografía de tórax 2 semanas después de la primera infusión de infliximab.

y la función pulmonar mejoró rápidamente. Fue tratada con infusiones mensuales de infliximab durante 3 meses y, posteriormente, cada 4-6 semanas. La paciente no tuvo efectos adversos durante o después de las infusions. Sigue recibiendo 6-mercaptopurina. Hasta la fecha (22 meses), permanece libre de síntomas desde un punto de vista respiratorio.

#### Caso 2

T.C. es una chica de 14 años de edad a la que en 2001, cuando tenía 11 años de edad, se le diagnosticó una enfermedad de Crohn. Fue tratada con corticosteroides y mesalamina hasta la remisión y ha permanecido estable con un tratamiento diario con el fármaco. También se le diagnosticó asma inducida por el ejercicio que se trató con salbutamol administrado antes del ejercicio y según necesidades. En septiembre de 2004 presentó opresión torácica, disnea y tos, que no respondieron al salbutamol. La radiografía de tórax reveló un infiltrado en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo (fig. 3) que no respondió a un tratamiento antibiótico apropiado de 2 semanas de duración. La prueba del Mantoux fue negativa. El hemocultivo y el cultivo

de esputo fueron negativos para bacterias, hongos y micobacterias. La tomografía computarizada torácica de alta resolución reveló múltiples lesiones granulomatosas diseminadas sin adenopatías significativas (fig. 3). Los estudios reumatológicos fueron negativos. La biopsia pulmonar abierta reveló granulomas no caseificantes no necróticos de células epitelioideas (fig. 4). Se inició tratamiento con infliximab como una infusión intravenosa en dosis de 5 mg/kg. Manifestó una rápida mejora de las características clínicas y fue dada de alta en tratamiento con mesalamina. En las radiografías de tórax ulteriores se demostró la resolución completa de los infiltrados pulmonares (fig. 3) y la función pulmonar mostró una mejora significativa (tabla 1). Más tarde, recibió infusions de infliximab cada 8 semanas y en el seguimiento hasta la fecha (8 meses) ha permanecido estable. No ha experimentado efectos adversos de la infusión de infliximab.

#### Caso 3

K.F. es un varón de 17 años de edad al que, en 2001, cuando tenía 13 años de edad, se le diagnosticó una colitis ulcerosa que, en una revisión ulterior, se clasificó como una enfermedad de Crohn. El tratamiento inmunosupresor basal incluyó mesalamina y 6-mercaptopurina. Los antecedentes patológicos del paciente son significativos por un trastorno convulsivo para el que sigue tratamiento con fenitoína. A los 16 años de edad, fue ingresado por un embolismo pulmonar posiblemente secundario a una tromboflebitis periférica, que se trató con enoxaparina subcutánea durante 3 meses. En marzo de 2005, presentó fiebre, dolor torácico, lesiones orales, conjuntivitis y deshidratación. La radiografía de tórax reveló infiltrados basales bilaterales y derrame pleural bilateral pequeño o moderado (fig. 5). En las pruebas de laboratorio se observó una leucocitosis con una desviación a la izquierda. Ante el tratamiento inmunosupresor subyacente fue tratado como una neumonía bacteriana con antibióticos intravenosos. Las lesiones orales fueron tratadas con aciclovir por la sospecha de gingivitis herpética. La fiebre y los hallazgos en la radiografía de tórax persistieron durante las 3 semanas siguientes, a pesar de las tandas de antibiótico apropiadas. El hemocultivo y cultivo de esputo iniciales fueron negativos para bacterias, hongos y micobacterias. Más tarde, se practicó una biopsia pulmonar toracoscópica. La histopatología reveló las características clásicas de la bronquiolitis obliterante y la neumonía organizativa. Después de una falta de respuesta a un tratamiento de una semana de duración con prednisona oral, se inició tratamiento con infliximab en forma de una infusión intravenosa. Justo después del primer tratamiento se observó una rápida mejora clínica y radiológica. En el seguimiento ambulatorio (un mes) el paciente continúa asintomático y se ha planificado continuar el tratamiento con infusions mensuales de infliximab al igual que un seguimiento y pruebas de función pulmonar adicionales.

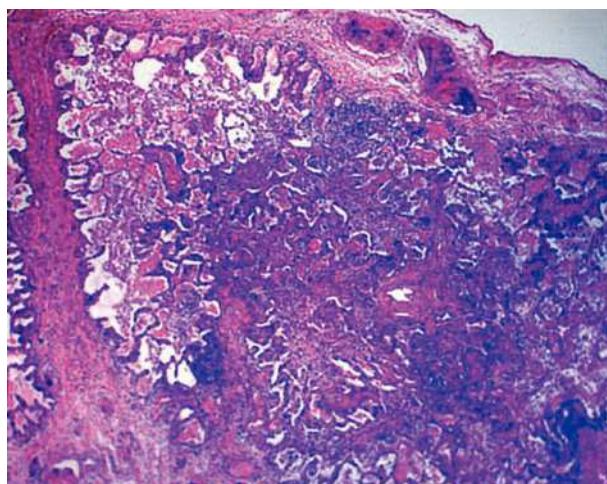


Fig. 2. Histopatología del tejido pulmonar obtenida mediante la biopsia toracoscópica para el caso 1. Con un bajo aumento, en el tejido pulmonar pueden apreciarse las diferentes áreas de nodularidad. (Tinción con hematoxilina y eosina; aumento original  $\times 40$ .)



Fig. 3. Radiografías de tórax y tomografía computarizada del caso 2. A) Radiografía de tórax inicial. B) Tomografía computarizada de tórax inicial. C) Radiografía de tórax después de la infusión de infliximab.

## DISCUSIÓN

Desde hace tiempo se reconoce que la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la enfermedad de Crohn, tiene manifestaciones extraintestinales que varían desde la patología cutánea hasta la articular u ocular<sup>1,2</sup>. La afectación pulmonar primaria es excepcional y en los estudios publicados se ha descrito principalmente en forma de informes de casos aislados. En adultos, la enfermedad respiratoria asociada a EII incluye neumonitis intersticial, estenosis traqueal, bronquiolitis, vasculitis pulmonar, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, nódulos pulmonares necróticos, se-roositis que afecta a estructuras intratorácicas en forma de derrames pleurales o pericarditis e infiltrados pulmonares con eosinofilia<sup>2-7</sup>. Los informes de casos pediátricos siguen siendo escasos<sup>8-11</sup> e incluyen casos de granulomas pulmonares aislados o difusos. En el contexto de la inmunosupresión los infiltrados pulmonares plantean un dilema diagnóstico, y, en general, el diagnóstico definitivo requiere una biopsia pulmonar. Al igual que en el caso de los pacientes del presente informe, con frecuencia en este contexto, más tarde, después de agotar las opciones antimicrobianas empíricas, se considera la posibilidad de una etiología no infecciosa. Destacamos la necesidad de mantener un elevado índice de sospecha de estas lesiones en pacientes que presentan neumonías que no se resuelven.

El tratamiento de las lesiones pulmonares ha incluido dosis crecientes de corticosteroides al igual que el tratamiento tradicional de la enfermedad de Crohn, incluida mesalamina y otros fármacos inmunosupresores. La mayor parte de los casos descritos tratados con estos fármacos han manifestado respuestas insatisfactorias. El primer caso descrito en el presente informe inicialmente también fue tratado con esteroides con un mal resultado. Más tarde, se observó una respuesta espectacular a infliximab. En vista de nuestra experiencia con el primer paciente, tratamos precozmente a los dos pacientes visitados más tarde con infliximab obteniendo resultados gratificantes.

El infliximab es el tratamiento más reciente para la EII. Es un anticuerpo monoclonal frente al factor alfa de necrosis tumoral. Se han publicado diversos estudios que han documentado la eficacia y tolerabilidad del fármaco en adultos<sup>13,14</sup> y en niños<sup>15-20</sup>. Los resultados han sido variables, describiéndose una remisión prolongada

de los síntomas gastrointestinales que ha fluctuado desde el 50%<sup>18</sup> hasta el 90%<sup>17</sup>. No obstante, en ninguno de estos estudios se ha abordado el tratamiento de las lesiones pulmonares. En el ensayo pediátrico de mayor tamaño sobre infliximab efectuado hasta la fecha no se incluyeron pacientes con enfermedad pulmonar<sup>20</sup>. En niños, previamente no se ha documentado el tratamiento de las lesiones pulmonares asociadas a la enfermedad de Crohn utilizando infliximab. Los 3 pacientes descritos en el presente informe toleraron las infusiones sin experimentar efectos adversos.

## CONCLUSIÓN

En el diagnóstico diferencial de niños con enfermedad de Crohn y una neumonía que no se resuelve es preciso considerar las etiologías no infecciosas, incluidos los granulomas. Describimos a 3 niños que presentaron

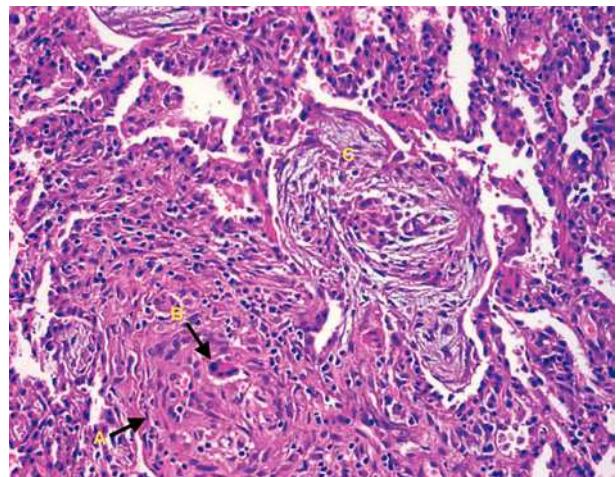


Fig. 4. Histopatología del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia toracoscópica para el caso 2. Se observa una fibrosis intersticial difusa. Algunos espacios aéreos contienen inflamación granulomatosa epitelioide (A, fibroblastos; B, célula epitelioide), mientras que algunos presentan tapones fibrosos (C). Las tinciones especiales para microorganismos ácido-alcohol resistentes y hongos fueron negativas. (Tinción con hematoxilina y eosina; aumento original  $\times 100$ ).

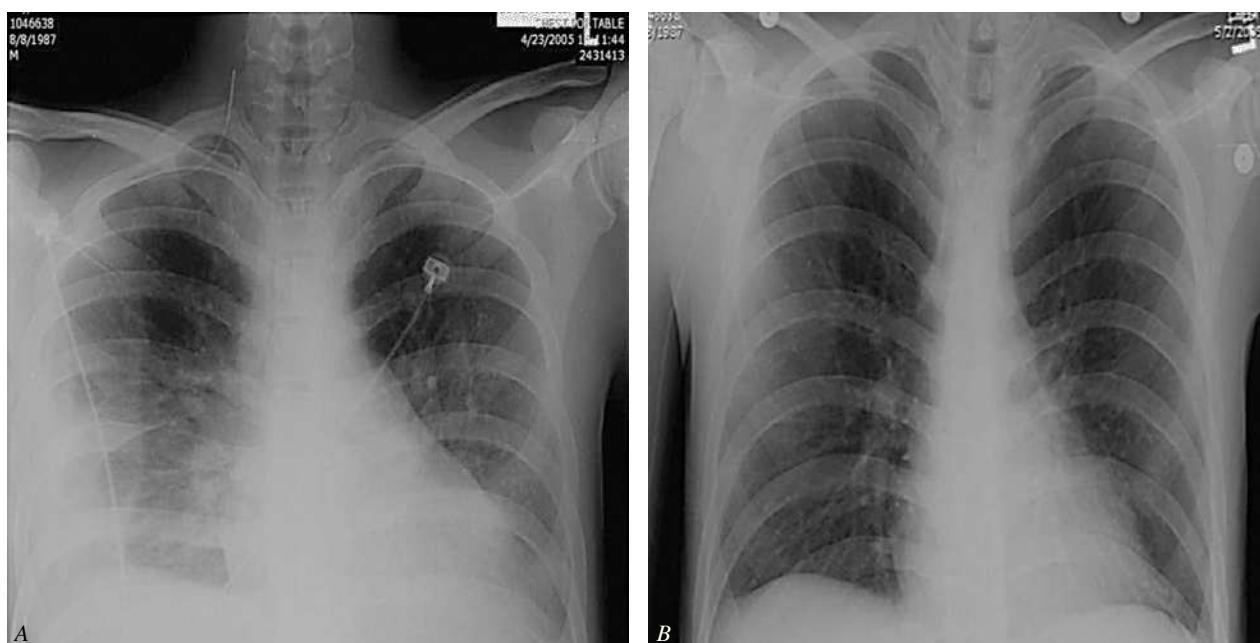


Fig. 5. Radiografías de tórax del caso 3. A) Radiografía de tórax inicial. B) Radiografía de tórax después de la infusión de infliximab.

lesiones pulmonares que no respondieron al tratamiento antimicrobiano y manifestaron una rápida respuesta al tratamiento con infliximab. Se requieren ensayos a largo plazo adicionales para determinar la tolerabilidad y eficacia de esta estrategia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, Fordtran JS, editores. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. 7.<sup>a</sup> ed. 2002. p. 2005-38.
2. Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24:633-46.
3. Lucero PF, Frey WC, Shaffer RT, Morris MJ. Granulomatous lung masses in an elderly patient with inactive Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:256-9.
4. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, Esterly JR. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med*. 1976;136:454-9.
5. Omori H, Asahi H, Inoue Y, Irinoda T, Saito K. Pulmonary involvement in Crohn's disease report of a case and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:129-34.
6. Faller M, Gasser B, Massard G, Pauli G, Quoix E. Pulmonary migratory infiltrates and pachypleuritis in a patient with Crohn's disease. *Respiration*. 2000;67:459-63.
7. Golpe R, Mateos A, Perez-Valcarcel J, Lapena JA, Garcia-Figueiras R, Blanco J. Multiple pulmonary nodules in a patient with Crohn's disease. *Respiration*. 2003;70:306-9.
8. Al-Binali AM, Scott B, Al-Garni A, Montgomery M, Robertson M. Granulomatous pulmonary disease in a child: an unusual presentation of Crohn's disease. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:76-80.
9. Bentur L, Lachter J, Koren I, et al. Severe pulmonary disease in association with Crohn's disease in a 13-year-old girl. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:151-4.
10. Calder CJ, Lacy D, Raafat F, Weller PH, Booth IW. Crohn's disease with pulmonary involvement in a 3 year old boy. *Gut*. 1993;34:1636-8.
11. Puntis JW, Tarlow MJ, Raafat F, Booth IW. Crohn's disease of the lung. *Arch Dis Child*. 1990;65:1270-1.
12. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3490-7.
13. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761-9.
14. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr*. 2000;137:192-6.
15. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenenn JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3189-94.
16. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:104-11.
17. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:632-6.
18. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:833-8.
19. Diamanti A, Papadatou B, Knafelz D, Gambarara M, Ferretti F, Castro M. Clinical outcome and safety of periodic infliximab therapy in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:302-3.
20. Lamireau T, Cezard JP, Dabatie A, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:745-50.