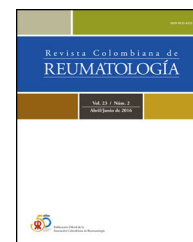




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Utilidad del lavado broncoalveolar en enfermedades del tejido conectivo: a propósito de un caso



Isabel Rodríguez-Martín

Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de enero de 2022

Aceptado el 18 de julio de 2022

On-line el 19 de septiembre de 2022

Palabras clave:

Citometría de flujo

Lavado broncoalveolar

Artritis reumatoide

Metotrexato

R E S U M E N

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas son un grupo heterogéneo de enfermedades respiratorias difíciles de diagnosticar. El estudio del lavado broncoalveolar (BAL) mediante citometría de flujo puede definir patrones celulares típicos en diferentes enfermedades, proporcionando algo de ayuda en el diagnóstico diferencial. En este documento se presenta un caso de enfermedad pulmonar intersticial difusa de origen desconocido, en un paciente previamente diagnosticado de artritis reumatoide que recibe tratamiento con metotrexato.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Utility of bronchoalveolar lavage in connective tissue diseases: a case report

A B S T R A C T

Interstitial lung diseases are a heterogeneous group of respiratory diseases that are difficult to diagnose. The study of bronchoalveolar lavage (BAL) by flow cytometry can define typical cell patterns in different diseases, providing some help in differential diagnosis. In this article, we present a case of interstitial lung disease of unknown origin, in a patient previously diagnosed with rheumatoid arthritis who received treatment with methotrexate.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

Keywords:

Flow cytometry

Bronchoalveolar lavage

Rheumatoid arthritis

Methotrexate

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de patologías que afectan predominantemente al intersticio pulmonar.

El proceso diagnóstico es complejo y todo un reto para el personal clínico, por diferentes motivos, entre los que desta-

can una clínica inespecífica y común, una etiología variada y una falta de uniformidad de consenso.

El lavado broncoalveolar (BAL) es un método que permite el estudio de las vías respiratorias inferiores a través del análisis de las formas celulares y bioquímicas de la muestra¹.

Se presenta el caso de un hombre de 80 años que acudió a nuestro centro hospitalario con disnea, tos, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y antecedentes de artritis

Correo electrónico: isarodm@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2022.07.005>

0121-8123/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

reumatoide. En la radiografía de tórax se concluyó que había lesiones parcheadas pulmonares en vidrio deslustrado que afectaban el pulmón izquierdo y el lóbulo superior derecho. El estudio se complementó con tomografía computarizada (TC) sin contraste, que informó la presencia de tenues infiltrados de predominio intersticial en ambos lóbulos superiores, de distribución parcheada y con predominio izquierdo. La imagen observada fue muy inespecífica y parecía relacionada con una complicación de naturaleza inflamatoria-infecciosa. Además, se observó atelectasia laminar basal derecha y enfisema para-septal incipiente. No se observaron adenopatías, ni tampoco tumoraciones o derrame pulmonar.

En el segundo estudio TC, realizado 15 días después, se concluyó una rápida evolución de la lesión, desde tenues infiltrados en vidrio deslustrado hasta lesiones de condensación alveolar y en vidrio deslustrado que afectan de forma parcheada a todo el pulmón izquierdo y al lóbulo superior y medio del pulmón derecho. Dada la rápida evolución de las lesiones en un periodo de tiempo relativamente corto, se sospechó un posible diagnóstico infeccioso, farmacológico (el paciente recibe tratamiento con metotrexato [MTX]) o inflamatorio relacionado con la artritis previa que ya presentaba el paciente.

En primer lugar, con la finalidad de descartar el daño pulmonar asociado con infección oportunista (cuadro clínico habitual en pacientes con artrosis que reciben tratamiento con MTX, lo cual ocasiona inmunosupresión y aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, la más frecuente de las cuales es la producida por *Pneumocystis jirovecii*), se realizó cultivo microbiológico. No se observó ningún tipo de crecimiento bacteriano o fúngico, en tanto que las pruebas de PCR para virus (rinovirus, enterovirus, influenza) fueron negativas. Además, también se hicieron antigenurias para legionella y neumococo en orina que resultaron negativas.

En segundo lugar, en vista de los resultados anteriores en cultivo y pruebas de imagen, se decidió llevar a cabo pruebas más invasivas como estudio de BAL.

El estudio de BAL presentó: 86% de linfocitos, 2% de monocitos y 12% de polimorfonucleares, con un cociente CD4+/CD8+ de 1,33. Por otro lado, en sangre periférica se observó un cociente de 0,31, en comparación con el 1,33 que presentaba en BAL.

El patrón de alveolitis linfocitaria con aumento de linfocitos CD4+, unido a la rápida evolución de las lesiones pulmonares, confirma el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa inducida por MTX.

La utilidad diagnóstica del BAL ha sido objeto de numerosos estudios. La mayor parte de ellos coinciden en el valor diagnóstico ante determinadas patologías, sin embargo, no son pocos los trabajos que aún discuten su utilidad en muchas otras EPID, donde parece tener un valor orientativo².

En el caso de las enfermedades del tejido conectivo, como la artritis reumatoide, BAL proporciona información valiosa sobre la evolución de la enfermedad³.

El MTX es un fármaco utilizado como antineoplásico y antiinflamatorio, que actúa inhibiendo competitivamente la dihidrofolato reductasa, así como la síntesis de ADN. Uno de los efectos adversos más graves descritos es la neumonitis intersticial aguda⁴.

En los pacientes con artritis reumatoide, la toxicidad asociada con MTX cursa con síntomas inespecíficos, tanto respiratorios como sistémicos, que pueden evolucionar rápidamente a un fallo respiratorio⁵.

La frecuencia de toxicidad asociada con MTX varía del 0,3 al 7,5%, siendo esta complicación la causa más frecuente de interrupción del tratamiento. Además de la toxicidad pulmonar, entre los efectos adversos asociados con MTX podemos encontrar: intolerancia gastrointestinal, alteraciones cutáneas o genitourinarias, de las cuales las más graves son las complicaciones hepáticas, la mielosupresión y las complicaciones pulmonares⁶.

Las complicaciones pulmonares relacionadas con MTX son principalmente complicaciones inflamatorias, infecciosas oportunistas o de tipo linfoproliferativo.

En las complicaciones de naturaleza no infecciosa, como fue nuestro caso, pueden presentarse diferentes tipos de patrones pulmonares (fibrosis intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada o neumonitis intersticial aguda). La complicación más severa y común es la neumonitis intersticial aguda, descrita en este caso.

Existen diferentes hipótesis que parecen explicar la toxicidad pulmonar asociada con MTX, y se basan en la aparición de una respuesta inflamatoria prolongada en individuos que presentan ciertos factores genéticos o ambientales que favorecen su desarrollo, lo que desemboca finalmente en una fibrosis pulmonar intersticial⁷.

La sintomatología que se presenta es variada, siendo frecuente la tos seca o productiva, la disnea progresiva y la dificultad respiratoria aguda; además, estos síntomas pueden conducir a otras complicaciones como derrame pleural o fibrosis pulmonar.

No es posible hacer un diagnóstico imagenológico de la toxicidad pulmonar por MTX, lo que hace complicado su diagnóstico, que en muchos casos se lleva a cabo por descarte de otras patologías pulmonares.

Así, existen algunos sistemas basados en puntuación que permiten orientar al diagnóstico de toxicidad por MTX, uno de los cuales es el propuesto por Searles y Mckendry⁸ en 1987, que tiene en cuenta los siguientes criterios: disnea de menos de 8 semanas, taquipnea y tos no productiva, presencia de fiebre, saturación de oxígeno menor del 90%, leucocitos en sangre <15.000/mm³, informe histopatológico de neumonitis por hipersensibilidad, estudios microbiológicos negativos, patrón restrictivo en pruebas de función pulmonar y presencia de infiltrados alveolares o intersticiales en radiografía de tórax.

En relación con el diagnóstico por medio del estudio de BAL, la toxicidad pulmonar inducida por fármacos, en general, puede reflejar cualquier tipo de alveolitis, siendo frecuente la alveolitis linfocitaria con aumento de CD8+. Esto ocurre en la mayoría de los casos, pero no con el MTX, en el que se puede observar un predominio de linfocitos T CD4+^{5,9}.

En conclusión, aunque el poder diagnóstico de BAL aún parece discutido, en nuestro caso el BAL presentó un importante valor diagnóstico que permitió aclarar la etiología y descartar el daño asociado con artritis a otras enfermedades autoinmunes sistémicas de sintomatología pulmonar, como también descartar causas infecciosas.

Con respecto al tratamiento, lo más importante en estos casos es descartar la causa infecciosa, y una vez descartada, es fundamental retirar el fármaco. El tratamiento con corticoides no está avalado por estudios, sin embargo, hay bibliografía disponible que apoya su uso¹⁰.

Consideraciones éticas

Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flandes Aldeyturriaga J. The bronchoalveolar lavage: a simple procedure that provides much information. *Rev Pat Resp.* 2011;14:41-2.
2. Meyer KC. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease - is it really useful? *Expert Rev Respir Med.* 2014;8:133-5, <http://dx.doi.org/10.1586/17476348.2014.879827>.
3. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Chyczewska E. Utility of bronchoalveolar lavage in evaluation of patients with connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2010;31:423-31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.04.002>.
4. Chikura B, Sathi N, Dawson JK. Methotrexate induced pneumonitis: a review article. *Curr Respir Med Rev.* 2009;5:12-20, <http://dx.doi.org/10.2174/157339809787354038>.
5. Fernández-Matilla M, Fernández-Llanio N, Castellano-Cuesta JA. Pneumonitis induced by methotrexate in a patient with seronegative rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:190-1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.11.002>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
7. Guerrero DT, Landin Larios C, Hamdan Pérez N, Bermúdez Bermejo P, García Thompson S, Villanueva Walbey C, et al. Enfermedad intersticial pulmonar asociada a metotrexato. *NCT Neumol Cir Tórax.* 2009;68:35-40.
8. Ordoñez-Guevara JC, Moreno-Gómez F. Metotrexato y toxicidad pulmonar en un paciente con psoriasis. *Reporte de caso. Saltem Scientia Spiritus.* 2021;7:108-16.
9. McKinnon KM. Flow cytometry: an overview. *Curr Protoc Immunol.* 2018;120:5, 1.1.
10. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000;15:373-81, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15b25.x>.