

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A RITUXIMAB

MARCELO FERNÁNDEZ CASARES, GISELA ESPÓSITO, ALEJANDRA GONZÁLEZ,
JAIME SEGOVIA, MARÍA DE LOS ÁNGELES GALPERÍN, EDUARDO DEL VALLE*Sección Neumonología, Hospital Profesor Alejandro Posadas, Haedo, Buenos Aires*

Resumen La introducción en la práctica clínica del anticuerpo anti-CD20 rituximab ha mejorado sustancialmente el pronóstico de diversas enfermedades autoinmunes y hematológicas. Con el incremento de su uso ha aumentado el registro de efectos adversos, entre ellos la toxicidad pulmonar. Una de sus complicaciones más serias es la enfermedad pulmonar intersticial, entidad potencialmente fatal que debe ser considerada en pacientes que han recibido rituximab y presentan disnea, fiebre y tos sin clara evidencia de infección. Presentamos un caso de enfermedad pulmonar intersticial asociada a rituximab.

Palabras clave: enfermedad intersticial pulmonar, rituximab

Abstract *Rituximab-induced interstitial lung disease.* The introduction of the anti-CD20 antibody rituximab into clinical practice has improved substantially the prognosis of a variety of haematological and autoimmune diseases. The interstitial lung disease is one of most serious and potentially fatal complications of rituximab therapy. This diagnosis should be considered in patients who have received the drug and present with dyspnea, fever and cough without clear evidence of infection. We report a case of rituximab-induced interstitial lung disease.

Key words: interstitial lung disease, rituximab

El antígeno B-linfocito CD20 (CD20) es una fosfoproteína transmembranaria no glicosilada que se expresa en la superficie de más del 95% de los linfocitos B tanto normales como tumorales¹. El rituximab (RTX), es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, obtenido por ingeniería genética que se une específicamente al antígeno CD20. Se utiliza en varias enfermedades tales como linfoma no Hodgkin CD20 y de células B grandes difuso, la leucemia linfocítica crónica y la artritis reumatoide refractaria^{2,3}. Si bien la seguridad de dicho agente ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, considerándose bien tolerado y con bajo rango de toxicidad, han aparecido algunas complicaciones no reconocidas previamente debido a la brevedad de los ensayos clínicos y al limitado número de participantes⁴.

Los efectos colaterales más comunes del RTX están relacionados con su infusión: fiebre y escalofríos, y ocurren en 9 a 15% de los pacientes. Son efectos generalmente transitorios y directamente asociados a la masa tumoral, debidos probablemente al alto grado de

activación del complemento y de citoquinas proinflamatorias⁵. También han sido informadas serias reacciones anafilácticas, *shock* y más raramente síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fatal en 0.04–0.07%⁶.

Las complicaciones respiratorias incluyen tos, rinitis, broncoespasmo, disnea y sinusitis^{4,7,8}. Entre los graves efectos pulmonares tóxicos, la enfermedad intersticial asociada (RTX-ILD) ha sido poco descrita pero es potencialmente fatal. En este trabajo se presenta un paciente con dicha entidad y se revisan los casos de RTX-ILD documentados en la literatura.

Caso clínico

Mujer de 66 años, con antecedentes de asma desde la adolescencia. Se le diagnosticó en 2007 un linfoma folicular y fue tratada con quimioterapia, logrando la remisión. En 2011 tuvo una recaída recibiendo 3 ciclos de RTX-CHOP con intervalos de 21 días entre cada ciclo y una dosis de RTX en cada uno de ellos de 500 mg. (dosis total de RTX: 1500 mg).

Ingresó al hospital veinte días después del último ciclo por cuadro de 7 días de evolución de fiebre, disnea y tos seca sin mejoría con tratamiento antibiótico. Se encontraba taquipneica y con hipoventilación generalizada. Saturación O₂: 96% (0.21); leucocitos: 7700/mm³; hematocrito: 30%; plaquetas: 400 000/mm³; urea: 24 mg/dl; creatinina: 0.7 mg/dl; EAB: 7.46/28/82/19.3/2.9/96.6 (0.21). En la radiografía

Recibido: 4-XII-2012

Aceptado: 4-IV-2013

Dirección postal: Dr. Marcelo Fernández Casares, Arenales 1258, 1061 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4815-1160 e-mail: mfercasar@intramed.net.ar

de tórax se observó infiltrado intersticial bilateral y en la TACAR de tórax: vidrio esmerilado bilateral difuso (Fig. 1). La fibrobroncoscopia fue normal, sin secreciones. Lavado broncoalveolar (BAL) negativo para gérmenes comunes, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci* y *Cytomegalovirus*. Citología negativa para células neoplásicas; recuento celular: 60% de linfocitos. Serologías para HIV, hepatitis B y C y hemocultivos negativos.

Se inició **tratamiento empírico con piperacilina tazobactan**. Por empeoramiento clínico y gasométrico, a las 48 h se agregaron corticoides (CS) y trimetoprima-sulfametoxazol (este último suspendido a las 72 h al recibir BAL negativo para *Pneumocystis jiroveci*). Evolucionó favorablemente con mejoría clínica, gasométrica y radiológica y fue dada de alta reiniciando posteriormente tratamiento quimioterápico sin RTX. Las TACAR de tórax mostraron mejoría evolutiva con desaparición total de las áreas de vidrio esmerilado, aun con el nuevo esquema quimioterápico (Fig. 2). Se interpretó el cuadro como toxicidad pulmonar por rituximab.

Discusión

La introducción del RTX en la práctica clínica ha demostrado beneficios como única droga o en combinación con otros agentes citotóxicos en el tratamiento de una variedad de enfermedades hematológicas y autoinmunes⁹. Aunque su perfil de tolerabilidad y toxicidad es bueno, fueron comunicados raros efectos adversos, incluyendo RTX-ILD. Su diagnóstico debe considerarse en cualquier paciente que, habiendo recibido este agente biológico, desarrolla síntomas respiratorios o nuevos infiltrados radiográficos⁵.

Importantes revisiones del tema describen una ocurrencia desde 3.7% (1/27 pacientes) a 10.0% (9/90 pacientes)^{4, 10, 11}. La edad media de los pacientes (dato disponible en 80/121 casos) fue de 59.6 años (entre 9-88 años) con ligero predominio del sexo masculino (56.5%) registrado en 92 casos⁴. Una de ellas muestra que en los estudios clínicos, especialmente los previos a la aprobación de RTX, la evaluación de ILD no está habitualmente descrita, quizás como consecuencia del rígido criterio de inclusión. Además, varios de sus síntomas pueden ser atribuidos a infecciones o progresión de la enfermedad subyacente⁴.

Sin embargo, comunicaciones post-comercialización, con una mayor población tratada sugieren que la RTX-ILD es más común y grave que lo inicialmente observado. En la mayoría de los casos, RTX fue administrado en combinación con otros agentes quimioterápicos, pero en ocasiones fue dado como monoterapia. RTX-ILD puede ocurrir luego de la primera dosis de RTX o luego de recibirla por semanas o meses; el tiempo de aparición no es dosis-dependiente. El promedio de ciclos de RTX antes de las manifestaciones de la enfermedad fue 4.1 ciclos (entre 1 y 12 ciclos)⁴. El tiempo medio desde la última infusión hasta el comienzo de los síntomas o de los cambios radiológicos anormales fue de 30 días, el más breve a los 4 días y el más prolongado 6 meses después^{4, 8}. Los síntomas más



Fig. 1.- TACAR de tórax a su ingreso con áreas de vidrio esmerilado bilateral difuso de vértices a bases.

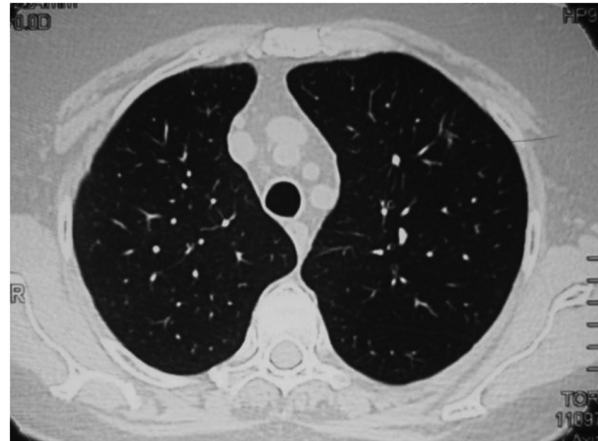


Fig. 2.- TACAR de tórax semanas después del alta. Se observa desaparición total de las áreas de vidrio esmerilado.

comunes en RTX-ILD incluyen disnea (70.7%), fiebre (40.2%) y tos no productiva (32.6%). Han sido descritos sibilancias, hemoptisis, fatiga y dolor pleurítico. Un 20% los pacientes permanecen asintomáticos con compromiso intersticial detectado radiológicamente⁴. Las imágenes radiológicas, en general muestran en la Rx de tórax infiltrados bilaterales difusos que se corresponden en la TACAR a opacidades en vidrio esmerilado⁴. El BAL descarta infección y neoplasia. El predominio de linfocitos es consistente con el diagnóstico de RTX-ILD⁶. Las biopsias transbronquial y quirúrgica se realizaron en una minoría de casos (24 de 121). Los hallazgos incluyen inflamación pulmonar junto con infiltrados linfocitarios, alveolitis desamativa, histiocitosis, fibrosis intersticial, granulomas, neumonía organizada, atelectasia y trombosis.

La revisión más extensa describe que de 99 casos documentados, 68 experimentaron recuperación completa

suspendiendo el RTX, cinco sin ninguna medicación, y 9 tuvieron remisión parcial con persistente compromiso respiratorio. RTX-ILD fue fatal en 18 casos. Tal como nuestro caso, los que mejoraron clínicamente con CS, lo hicieron en pocos días; la resolución de las imágenes radiológicas demoró semanas a meses⁴. Dos de 10 pacientes experimentaron recurrencia luego de la readministración de RTX.

En nuestra paciente, la relación temporal de la afección pulmonar con la administración de RTX lo implica como su causa. Si bien es difícil descartar completamente otras causas de compromiso intersticial pulmonar en un paciente inmunosuprimido, la readministración de quimioterápicos sin RTX y sin reaparición de la afección pulmonar desarrollada previamente lo hace aparecer al RTX como el agente causante.

Conflictos de interés: Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

Bibliografía

1. Hardy, R. B Lymphocyte development and biology. In: William P. Fundamental Immunology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, p 237-69.
2. Wagner S, Mehta AC, Laber D. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007; 82: 916-9.
3. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl. 2): ii559.
4. Hadjinicolaou A, Nisar M, Parfrey H, Edwin R, Chilvers E, Ostor A J. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology* 2012; 51: 653-62.
5. Tonelli A, Lottenberg R, Allan R, Sriram P. Rituximab-Induced Hypersensitivity Pneumonitis. *Respiration* 2009; 78: 225-9.
6. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2010; 35: 681-7.
7. Bienvenu J, Chvetzoff R, Salles G, Balter C, Tilly H, Herbrecht R. Tumor necrosis factor alpha release is a major biological event associated with rituximab therapy. *Hematol J* 2001; 2: 378-84.
8. Zayen A, Rais H, Rifi H, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease: case report and literature review. *Pharmacology* 2011; 87: 318-20.
9. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
10. Kanelli S, Ansell SM, Habermann TM, Inwards DJ, Tuinstra N, Witzig TE. Rituximab toxicity in patients with peripheral blood malignant B-cell lymphocytosis. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 1329-37.
11. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. *Int J Hematol* 2008; 87: 393-7.

Emerson dijo que una biblioteca es un gabinete mágico en el que hay muchos espíritus hechizados. Despiertan cuando los llamamos; mientras no abrimos un libro, ese libro, literalmente, geoméricamente, es un volumen, una cosa entre las cosas. Cuando lo abrimos, cuando el libro da con su lector, ocurre el hecho estético. Y aun para el mismo lector el mismo libro cambia, cabe agregar, ya que cambiamos, ya que somos (para volver a mi cita predilecta) el río de Heráclito, quien dijo que el hombre de ayer no es el hombre de hoy y el de hoy no será el de mañana. Cambiamos incesantemente y es dable afirmar que cada lectura de un libro, cada relectura, cada recuerdo de esa relectura, renuevan el texto. También el texto es el cambiante río de Heráclito.

Jorge Luis Borges (1899-1986)

En: La Poesía. Siete noches (1980). La moneda de hierro. Historia de la noche. Siete noches. 1ra. Ed. Buenos Aires: Sudamericana, 2011; p 196-7