

Neumonía de evolución fatal en paciente con artritis reumatoide tratada con adalimumab

M. Figueira, O. Acosta¹, A. Martín, A. Cantabrana², P. Ramírez, A. Taoroni

Servicios de ¹Neumología y ²Reumatología. Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria. Tenerife

Resumen. Los fármacos con actividad anti-TNF α representan un importante avance terapéutico para un gran número de patologías inflamatorias tales como la artritis reumatoide resistente a metotrexato, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante seronegativa o la enfermedad inflamatoria intestinal. Desafortunadamente, el uso de este tipo de inmunomoduladores no está exento de efectos adversos y de complicaciones pulmonares tales como neumopatías intersticiales o infecciones oportunistas. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab que desarrolló un cuadro agudo de distrés cuyo curso clínico fue nefasto a pesar de tratamiento antibiótico y esteroideo a dosis altas.

Palabras clave: Adalimumab. Neumonitis aguda. Neumonitis vírica. Neumonitis drogo-inducidas.

Summary. Drugs with anti-TNF-alpha activity represent an important therapeutic advance for a large number of inflammatory conditions such as methotrexate resistant rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, seronegative ankylosing spondylitis or inflammatory bowel disease. Unfortunately, the use of this type of immunomodulators is not exempt of adverse effects and pulmonary complications such as interstitial pneumopathies or opportunistic infections. We present the case of a female patient diagnosed of rheumatoid arthritis treated with adalimumab who developed an acute distress picture whose clinical course was very bad in spite of the antibiotic and high dose steroid treatment.

Key words: Adalimumab. Acute pneumonitis. Viral pneumonitis. Drug-induced pneumonitis.

INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral (TNF α) es una citoquina proinflamatoria sintetizada por macrófagos y linfocitos T activados cuyo principal objetivo es la modulación del sistema de defensa del huésped mediante la estimulación de IL1, IL6, IL8, GM-CSF así como la sobreexpresión de moléculas de adhesión endotelial y quimioquinas. Los fármacos con actividad anti-TNF α representan un importante avance terapéutico para un gran número de patologías inflamatorias tales como la artritis reumatoide resistente a metotrexato, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante seronegativa o la enfermedad inflamatoria intestinal^{1,2}.

Desafortunadamente, el uso de este tipo de inmunomoduladores no está exento de efectos adversos y de complicaciones. Así,

se describen desde reacciones cutáneas en la zona de inyección, citopenias o síndromes pseudolúpicos hasta infecciones comunes y oportunistas³⁻¹², neumonitis por hipersensibilidad¹⁴, enfermedades desmielinizantes, agravamiento de la insuficiencia cardiaca o aparición de procesos neoplásicos, principalmente linfomas.

En la actualidad, disponemos de tres fármacos anti-TNF α útiles para una amplia variedad de enfermedades inflamatorias: etanercept, infliximab y adalimumab. En este artículo, comentamos el caso de una paciente diagnosticada de artritis reumatoide que, tras someterse a tratamiento con metotrexato y, posteriormente, adalimumab, desarrolla un cuadro brusco de deterioro respiratorio sin respuesta terapéutica que condiciona finalmente su fallecimiento.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 67 años de edad con AP de TBC en la juventud, diagnosticada de artritis reumatoide (AR) hacía 9 años para lo que recibía tratamiento con prednisona 5 mg/día y dosis de metotrexato de hasta 20 mg/semana durante, al menos, los dos años previos.

Correspondencia: Juan Marco Figueira Gonçalves. Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria. Carretera del Rosario, s/n. 38010 S/C de Tenerife.

E-mail: juan_marco_figueira@hotmail.com

Recibido: 25 de mayo de 2009

Aceptado: 28 de octubre de 2009



Figura 1. Infiltrados alveolo-intersticiales bilaterales de predominio izquierdo. Pérdida de volumen del hemitórax izquierdo.

Dicha enfermedad se asociaba concomitantemente con una afectación pulmonar parenquimatosa bibasal que se manifestaba con engrosamientos septales interlobulillares y discreta panalización subpleural, pero que no condicionaba limitación física para realizar sus actividades cotidianas ni la deterioraba funcionalmente de forma significativa, presentando unas pruebas funcionales en los meses previos con escasa repercusión funcional: FVC 2.800 cc (129%); FEV₁/FVC: 77,71; FEV₁: 2.200 cc (121%); MMEF: 1.990 cc (77%); DLCO: 57,5%.

Al tratamiento señalado debió añadirse adalimumab a dosis de 40 mg sc cada mes para intentar el control de la clínica articular. Dicho tratamiento se mantuvo durante unos 10 meses, siendo finalmente suspendido por mejoría clínica unos 4 meses antes del debut de la sintomatología respiratoria que seguidamente se describe, manteniéndose tratamiento con metotrexato. La reaparición de artritis unos 40 días antes del inicio del cuadro condicionó la reinstauración del tratamiento con adalimumab.

En el último mes antes del ingreso, la paciente comenzó con dificultad respiratoria, que fue acentuándose progresivamente hasta limitar pequeños esfuerzos y se acompañó de tos escasa no productiva y sensación distérmica.

A su llegada a urgencias destacó fiebre de 38 °C, taquipnea intensa que le impedía pronunciar frases largas, cianosis ungueal, taquicardia de 110 latidos/min y saturación de O₂ basal del 82%. Su auscultación pulmonar revelaba crepitantes bilaterales dispersos.

La radiografía de tórax mostraba una afectación alveolo-intersticial bilateral y difusa (Fig. 1) que se manifestaba en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) como un patrón en vidrio deslustrado difuso bilateral que no se apreciaba en pruebas de imagen previas (Fig. 2). Se obtuvieron a su llegada los siguientes resultados analíticos: leucocitos: 16.000/mm³ (86% neutrófilos), serie roja y plaquetaria: normales, coagulación: normal, glucosa: 262 mg/dl, GOT: 43 U/L, GPT: 105 U/L, proteínas totales: 5,3 g/dl, albúmina: 2,93 g/dl, transferrina: 187 U/L y ferritina: 641 U/L. El resto de parámetros bioquímicos fueron normales. Una gasometría arterial basal realizada a su ingreso inicial mostró: pO₂: 33 mmHg; pCO₂: 31 mmHg; pH: 7,46; HCO₃: 22 mmol/L.

Mediante broncofibroscopia se pudo apreciar una mucosa bronquial de aspecto normal y presencia de secreciones de colo-

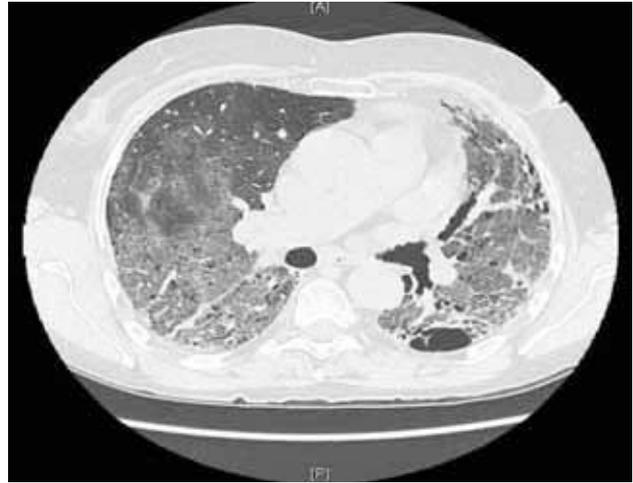


Figura 2. Áreas de panalización con engrosamiento del espacio interlobulillar y bronquiectasias de tracción de predominio subpleural. Nótese el importante componente difuso de vidrio deslustrado.

ración blanquecina. Le fue practicado un lavado broncoalveolar (LBA) que no permitió reconocer bacilos ácido alcohol resistentes, *Pneumocystis jirovecii*, otras formas fúngicas ni bacterias comunes. Los cultivos aerobios resultaron negativos.

Se retiró el tratamiento con metotrexato y adalimumab y fue sometida a tratamiento antibiótico con ceftriaxona, claritromicina y trimetopim-sulfametoxazol (TMP-SMX), asociándose al tercer día, ante la negatividad de las tinciones y cultivos del LBA, metilprednisolona en bolus de 1 g/día durante tres días consecutivos seguidos de dosis de 240 mg/día. Ante la falta de respuesta clínica se sustituyó TMP-SMX por pentamida endovenosa y se añadió anfotericina B y ganciclovir siendo este último retirado tras la negatividad serológica para citomegalovirus (CMV) y la ausencia de determinantes antígenicos en suero.

De igual manera se obtuvo negatividad en las detecciones de antígeno neumocócico y de *Legionella* en orina así como determinaciones serológicas para *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila*, virus respiratorio sincitial, adenovirus, herpes virus tipo 1 y 2, virus varicela zoster y el ya referido CMV. Sin embargo, resultaron positivas *influenza A IgG + IgM +*, *influenza B IgG +, IgM+ y Parainfluenza 1-4 IgG + IgM+*. La administración de oseltamivir durante 5 días no condicionó mejoría alguna. La paciente falleció a los 15 días de su ingreso en el hospital. Una biopsia pulmonar *post-mortem* fue informada como marcado engrosamiento septal a expensas del tejido fibroso laxo con ocasional infiltrado inflamatorio linfocitario, así como una marcada hiperplasia neumocitaria con cambios regenerativos y abundantes neumocitos y neutrófilos intraalveolares.

DISCUSIÓN

El caso descrito puede resumirse como una enfermedad parenquimatosa pulmonar aguda/subaguda de evolución fatal contraída por una mujer de mediana edad con una artritis reumatoide que venía siendo tratada con inmunosupresores/inmunomoduladores, que no respondió al tratamiento antibiótico de amplio espectro ni a dosis masivas de esteroides sistémicos y que condujo a su fallecimiento.

Están bien recogidas en la literatura las potenciales infecciones oportunistas que con relativa frecuencia se presentan en pacientes tratados con fármacos con actividad anti-TNFalfa. La tuberculosis⁵ sería una de las principales entidades relacionables con el uso de los mismos, si bien las infecciones fúngicas producidas por *Aspergillus*⁶, histoplasma, criptococo, *Coccidioides*⁷⁻⁹ y *Pneumocystis jirovecii*¹⁰, entre otras, y algunas bacterianas no comunes como la *Listeria* o la *Nocardia*⁽¹¹⁾ también lo hacen. De entre las infecciones víricas se han descrito reacciones cutáneas por virus herpes tipo 1¹², neumonitis por adenovirus¹³ y alguna reactivación de hepatitis B.

En el caso que presentamos se hizo poco probable la posibilidad de estar ante una tuberculosis o una infección fúngica, incluida la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dada la ausencia de BAAR y de quistes de *Pneumocystis* en el LBA. Esta última posibilidad diagnóstica fue aún menos probable al no haberse producido respuesta terapéutica alguna al tratamiento basado en *Cotrimoxazol*, *Pentamidina* y esteroides a dosis altas. Este mismo razonamiento permite descartar razonablemente las infecciones por bacterias no habituales y por *Nocardia asteroides*. Dado que la paciente recibía tratamiento crónico con metotrexate, la neumonitis drogoinducida por este fármaco es una posibilidad igualmente a contemplar. La forma de presentación clínica puede ser tanto aguda como subaguda y generar una reacción histopatológica tipo neumonitis intersticial no específica, una afectación intersticial con formación de granulomas o de daño alveolar difuso^{16,17}. Puede presentarse con independencia de la dosis acumulada, la dosis semanal del mismo o el número de semanas a las que el paciente haya sido sometido al fármaco, si bien existen una serie de factores de riesgo que aumentan la posibilidad de toxicidad pulmonar, como son la existencia de enfermedad pulmonar preexistente y el uso concomitante con otras drogas inmunomoduladoras. La neumonitis por metotrexato suele responder favorablemente a la retirada de la droga y al uso de esteroides en dosis altas, si bien se describen casos de resistencia esteroidea que pueden beneficiarse del tratamiento con pulsos de ciclofosfamida¹⁷.

En el caso descrito no puede descartarse de forma rotunda la posibilidad de la toxicidad pulmonar por este fármaco ya que se dan circunstancias predisponentes para ello, si bien en tal caso estaríamos ante una poco frecuente situación de resistencia esteroidea de evolución fatal.

La segunda droga potencialmente responsable de este daño pulmonar es el adalimumab. Huggett et al. describieron un caso de fibrosis pulmonar secundaria a la administración de adalimumab en paciente con artritis reumatoide¹⁸. Es, sin embargo, improbable que el cuadro haya sido causado por este fármaco por diversas razones. La radiología vino dominada por vidrio deslustrado a diferencia del patrón con engrosamientos intersticiales y panalización descrito en la literatura⁹ como habitual en estos casos; los focos fibroblásticos serían una constante en las biopsias pulmonares de los pacientes con toxicidad fibrosante por adalimumab, hecho ausente en el caso expuesto y, por último, la falta de respuesta terapéutica a esteroides sería, igualmente, excepcional.

Una posibilidad diagnóstica a discutir en este caso es el papel que ha podido tener el virus de *influenza/parainfluenza*. La neumonía por virus *influenza* generalmente ocurre en sujetos de alto riesgo, entendiéndose como tales aquellos de edad avanzada, portadores de patologías cardiovasculares o pulmonares, dia-

béticos, nefrópatas, afectados de hemoglobinopatías o inmunodeprimidos. Aunque habitualmente las infecciones respiratorias por *influenzae/parainfluenzae* suelen ser cuadros leves, en pacientes de riesgo pueden evolucionar de forma ominosa. Las descripciones en la literatura sobre neumonía clínica por *influenza/parainfluenza* en pacientes tratados con inhibidores de TNF alfa son realmente escasas. Smith D et al.²⁰ publicaron el caso de un paciente diagnosticado de artritis reumatoide en tratamiento con etanercept que presentó neumonía asociada a parainfluenza tipo 3 cuya evolución fue favorable mediante tratamiento antibiótico empírico. En el caso que hemos descrito podría esgrimirse la hipótesis del papel patogénico del virus *influenza/parainfluenza* como coadyuvante a la toxicidad dada por las drogas que recibía o disparador del daño parenquimatoso que finalmente condicionó la muerte de la paciente. Cabría, por tanto, plantear como presumiblemente oportuna, la vacunación antigripal como paso previo al inicio de este tipo de tratamiento. Estudios dirigidos a resolver dicha incertidumbre deberán ser realizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Gottlieb A, Antoni CH. Treating psoriatic arthritis: how effective are TNF antagonist? *Arthritis Res Ther*. 2004; 6 (Suppl 2): 31-5.
- Haraoui B. Differentiating the efficacy of TNF inhibitors. *J Rheumatol*. 2005; 32: 3-7.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology*. 2003; 42: 617-21.
- Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine*. 2005; 84: 291-302.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2122-7.
- Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1099-100.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1261-5.
- Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2565-70.
- Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1959-66.
- Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii (carinii)* Pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 1481-4.
- Doraiswamy VA. *Nocardia* infection with adalimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008.
- Justice P, Khan SY, Logan S, Jobanputra P. Disseminated cutaneous herpes simplex virus-1 in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab: a case report. *J Med Case Reports*. 2008; 2 (1): 282.
- Kan M, Kim M, Choi E, Lee K, Kim Y, Choi H. Adenoviral pneumonia during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2007; 22: 63-6.

14. Lioté H. Respiratory complications of new treatment for rheumatoid arthritis. *Reveu des maladies respiratoires*. 2004; 21 (6 Pt 1): 1107-15.
15. Anker SD, Coats AJ. How to recover from renaissance? The significance of the results of recover, renaissance, renewal and attach. *Int J Cardiol*. 2002; 86: 123-30.
16. Hsu P, Lan J, Hsieh T, Jan T, Jan Y, Huang W. Methotrexate pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36 (2): 137-40.
17. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Mimori T, Utsumi K, Inada S. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with intravenous cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17: 355-8.
18. Hugget MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology*. 2007; 46 (8): 1379-80.
19. Schoe A, Van Der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, Breedveld FC, Van Laar JM. Pulmonary fibrosis in patient with Rheumatoid Arthritis treated with adalimumab. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 55: 157-9.
20. Smith D, Letendre S. Viral Pneumonia as a Serious Complication of Etanercept Therapy. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 136 (2): 174.