

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* secundaria al uso de terapia biológica con adalimumab

Pneumocystis jirovecii pneumonia secondary to biological therapy with adalimumab

Fernando Vela Lozada, MD⁽¹⁾; Darío Londoño Trujillo, MD, MSc⁽²⁾; Juan Carlos Rojas, MD⁽³⁾

RESUMEN

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa ofrecen un blanco terapéutico estratégico que contrasta con los agentes inmunosupresores tradicionales usados en el tratamiento de múltiples enfermedades inflamatorias. Estos agentes biológicos tienen un alto impacto en la disminución de signos y síntomas, así como en la recuperación de la capacidad funcional de gran variedad de enfermedades de etiología autoinmune. A partir de datos obtenidos de estudios epidemiológicos y clínicos se determinó el incremento en la susceptibilidad de infecciones secundario al bloqueo en la producción de distintas citocinas; con el uso de inhibidores estos se han reportado gran cantidad de infecciones, principalmente granulomatosas y micóticas. Se expone un caso de neumonía por *P. jirovecii* en una paciente que recibía tratamiento con adalimumab.

Palabras clave: *Pneumocystis jirovecii*, adalimumab, neumonía, inmunocompromiso.

ABSTRACT

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors offer a strategic therapeutic target in stark contrast with traditional immunosuppressant agents used in the treatment of multiple inflammatory diseases. These biological agents have a high impact on the reduction of signs and symptoms, as well as on the functional recovery of a great variety of diseases of autoimmune etiology. It has been determined, on the basis of data from epidemiological and clinical studies, that there is an increased susceptibility to infections secondary to inhibition of the production of different cytokines; a great variety of infections, especially of the granulomatous and fungal types, have been reported with the use of TNF- α . We report a case of *P. jirovecii* pneumonia in a female patient who received treatment with adalimumab.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii*, adalimumab, pneumonia, immune compromise.

Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):43-46

REPORTE DE CASO

Paciente de género femenino, de 66 años de edad, con antecedente de espondilitis anquilosante HLA B27 positivo, diagnosticada en noviembre del 2010 y en tratamiento con terapia biológica con inhibidor de factor

de necrosis tumoral alfa tipo adalimumab, en dosis de 40 mg IV cada 15 días, recibiendo dos dosis, la última tres semanas previas a la consulta en urgencias.

Consultó por cuadro clínico de una semana de evolución consistente en tos con expectoración

⁽¹⁾ Residente Tercer Año de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Internista, Neumólogo, Jefe Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

⁽³⁾ Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Juan Carlos Rojas. Correo electrónico: jrojaspuentes@gmail.com

Recibido: 23-02-2013. **Aceptado:** 3-03-2013.

amarillenta, dificultad respiratoria progresiva, fiebre y malestar general. Al examen físico de ingreso se observó taquicárdica, taquipneica y estertores espiratorios generalizados. Entre los paraclínicos: hemograma con leucocitos de $7.500 \times \text{mm}^3$, linfocitos $1.100 \times \text{mm}^3$, neutrófilos $6.400 \times \text{mm}^3$, plaquetas $305.000 \times \text{mm}^3$, hemoglobina $14,4 \text{ g/dL}$, hematocrito $41,8\%$, VSG 18 mm/h , creatinina $1,24 \text{ mg/dL}$, BUN $26,7 \text{ mg/dL}$, PCR $12,1 \text{ mg/L}$.

Una tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución mostró extensa opacidad en vidrio

esmerilado diseminada de manera difusa en ambos pulmones cuya profusión era ligeramente mayor en los lóbulos superiores (figura 1: A y B); en esta localización, y en menor grado en algunas áreas de los lóbulos inferiores, se acompañaba de engrosamiento liso de los septos inter e intralobulillares configurando un patrón en adoquín desordenado (figura 1: C y D) sin focos de consolidación.

Se realizó broncoscopia y se hizo lavado broncoalveolar con tinciones de metenamina argéntica (Gomori-Grocott) y Giemsa positivas para

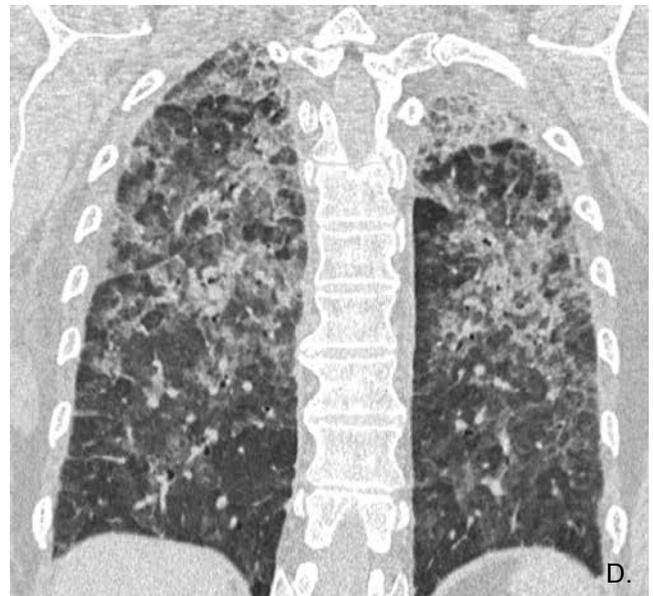
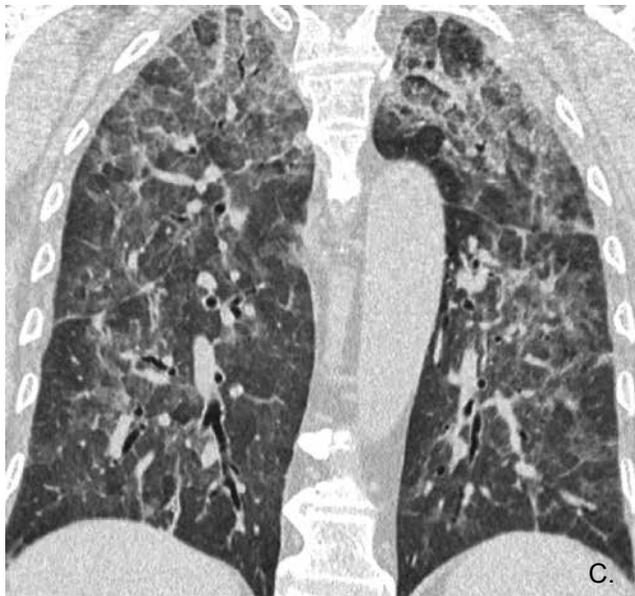


Figura 1. Cortes coronales de la TAC de alta resolución.

Pneumocystis jirovecii, por lo cual se inició tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol, y se obtuvo respuesta clínica adecuada.

DISCUSIÓN

Alrededor de 400.000 personas en el mundo reciben terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , del inglés Tumoral Necrosis Factor α) por indicaciones clínicas que incluyen artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante (1).

Los inhibidores del TNF- α ofrecen un blanco terapéutico estratégico que contrasta con los agentes inmunosupresores tradicionales usados en el tratamiento de múltiples enfermedades inflamatorias. Estos agentes biológicos tienen un alto impacto en la disminución de los signos y síntomas así como en la recuperación de la capacidad funcional de una gran variedad de enfermedades de etiología autoinmune. A partir de datos obtenidos de estudios epidemiológicos como CORONA (1), LORHEN, el registro de biológicos alemán (2) y de estudios clínicos se determinó el incremento en el número de infecciones; en promedio del 22,6% al 28,3% de los pacientes tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa presentan algún tipo de infección en contraste con el 6,8% de los pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una condición potencialmente fatal que ocurre en individuos inmunocomprometidos. *P. jirovecii* fue recientemente clasificado como un hongo debido a las características y composición de su pared celular y a la secuencia de nucleótidos y, hasta la fecha, más de 60 diferentes tipos se han identificado por técnicas moleculares; es resistente a la terapia antifúngica y no crece en medios micóticos; su mecanismo primario de transmisión no está del todo aclarado y entre las teorías se incluye transmisión por aerosoles produciendo un estado de latencia en el hospedero (3, 4).

El diagnóstico inicial se debe sospechar por la clínica y los hallazgos radiológicos y se confirma por la demostración del organismo con tinciones especiales o PCR en muestras de esputo inducido o lavado broncoalveolar. El microorganismo tiene la capacidad de inactivar la actividad fagocítica en los macrófagos alveolares, así como inducir la apoptosis por la activación de la caspasa 9 por poliaminas. En modelos animales la inhibición del TNF- α condiciona mayor

número de infecciones por este germen con estadios más severos. Al realizar una revisión de la literatura se encontraron los siguientes datos:

- Casos de *P. jirovecii* reportados por la FDA AERS (Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System) desde enero de 1998 a septiembre de 2002: ninguno.
- Casos reportados en la literatura asociados con infliximab (5-9): cinco.
- Casos asociados con infliximab y etanercept descritos por la FDA Arthritis Advisory Committee (10): diez con infliximab y cinco con etanercept.
- Casos por adalimumab reportados en seguridad postmarketing por Abbott farmacéutica: dos.

Kaur y colaboradores reportaron 84 casos de neumonía por *P. jirovecii* en pacientes tratados con infliximab entre los años 1998 y 2003 (11) y encontraron que el tiempo medio entre la primera administración de infliximab y el inicio de la sintomatología fue de 21 días, con una mortalidad del 27%, aclarando que la mayoría de los pacientes recibieron concomitantemente otros inmunomoduladores como metotrexate y prednisona. En un estudio de casos y controles se determinaron como factores de riesgo para neumonía por *P. jirovecii* en pacientes tratados con infliximab, la edad avanzada (mayor de 65 años), enfermedad pulmonares coexistentes y altas dosis de esteroides. Por tal razón, se recomienda la profilaxis antibiótica en pacientes tratados con inhibidores TNF- α que reciben adicionalmente dosis altas de esteroides u otra terapia inmunosupresora (12). El curso clínico es muy diferente al observado en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana debido a su más rápida progresión y mayor compromiso del parénquima pulmonar encontrado en estudios radiológicos que finalmente condicionan una mayor mortalidad. En resumen, se presenta un caso de neumonía por *P. jirovecii* con buena respuesta al tratamiento antibiótico con trimetoprim/sulfametoxazol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maury E, Hochberg M, Cassell S et al. Rheumatoid arthritis patients on TNF blockers have higher rates of infections. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52 (supplement): S547eS548 [abstract].
2. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52: 3403e3412.
3. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978; 61: 35-41.

4. Dohn MN, White ML, Vigdorth EM, Ralph Buncher C, Hertzberg VS, Baughman RP, et al. Geographic clustering of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1617-21.
5. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis carinii* pneumonia with oral candidiasis after infliximab therapy for Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49: 1458e1460. 2:1481-4.
6. Minee RC, Stokkers P, Riemens SC & Hommes DW. *Pneumocystis pneumonia* during infliximab for active Crohn's colitis. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2005; 149: 2290e2295.
7. Velayos FS, Sandborn WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004; 10:657e660.
8. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 951e952.
9. Ljung T, Karlen P, Schmidt D et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849e853.
10. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting. Fecha de acceso: June 2001. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2.htm;
11. Kolls JK, Lei D, Vazquez C, Odom G, Summer WR, Nelson S, et al. Exacerbation of murine *Pneumocystis carinii* infection by adenoviral-mediated gene transfer of a TNF inhibitor. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997; 16: 112-8.
12. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii (carinii)* pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci*. 2007; 5-75.