

Lesión pulmonar inducida por talidomida

Reporte de caso

Thalidomide-induced lung injury

Case report

Andres Jaramillo Nieto⁽¹⁾; Maureen Ivett Osias Fernandez⁽²⁾; Jacqueline Pavia⁽³⁾

RESUMEN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una entidad con alta mortalidad y entre sus causas bien establecidas, están ciertos medicamentos. En este reporte de caso, un hombre de 52 años con antecedentes de mieloma múltiple estadio IIIA, en tratamiento con bortezomip, doxorubicina y dexametazona (BAD) y manejo ambulatorio con talidomida (200 mg/día), consultó por tos y disnea progresiva, asociada a picos febriles de una semana de evolución. Al ingreso la tensión arterial fue de 90/70 mm de Hg, la FC de 80 x min, la FR de 26 x min, con auscultación de crépitos bibasales y presentaba, además, hipoxemia y alcalemia respiratoria en los gases arteriales (pH: 7,48, PaCO₂: 24 mm de Hg, PaO₂: 40 mm de Hg, Sat 80%, HCO₃: 18, FiO₂: 21%), hemograma sin leucocitosis pero con hipereosinofilia de 18% y radiografía de tórax con infiltrados alveolares bilaterales. Se consideró neumonía por gérmenes atípicos, iniciándose manejo antibiótico, pero el paciente presentó deterioro del estado general, con falla respiratoria y requerimiento de ventilación mecánica. Todos los cultivos fueron negativos, incluso los del lavado alveolar y la biopsia pulmonar reportó neumonía eosinofílica, posiblemente por medicamentos, por lo cual se retiró la talidomida y se manejó con metilprednisolona, con resolución de los infiltrados alveolares, y la hipoxemia, lo que permitió la extubación al cabo de cuatro días. Este caso cumple con los criterios de lesión pulmonar inducida por medicamentos (relación temporal entre los síntomas y el uso del medicamento, presencia de hallazgos histopatológicos en la biopsia, exclusión de otras causas de SDRA y desaparición de los síntomas al iniciar esteroides y suspender el medicamento), siendo la talidomida el probable agente causal, coincidiendo con dos reportes similares publicados en la literatura mundial.

La búsqueda, el reporte de nuevos casos y la realización de estudios prospectivos para determinar la posible relación entre la talidomida y la lesión pulmonar permitirá definir exactamente si existe relación causal, de modo que pueda hacerse un diagnóstico temprano, para reducir o evitar la morbimortalidad asociada.

Palabras clave: talidomida, lesion pulmonar, SDRA.

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), is an entity with high mortality rate and, among its causes, the medications are a main factor. We present a 52-year-old man case study with a record of Multiple Myeloma stage IIIA on BAD treatment and 200 mg Thalidomide outpatient control. He consulted on cough and progressive dyspnea related to high fever in a week of evolution. His blood pressure was 90/70 mmHg, CR 80xmin, RR 26 x min with auscultation of bi-basal crackles with breathing hypoxaemia and alkalemia on the gases pH 7.48, PCO₂ 24 mmHg, sat 80%, HCO₃ 18, FiO₂ 21%, hemogram without leukocytosis 6.53 (10³) but hypereosinophilia 18%. Thorax x-ray with bilateral alveolar infiltration. Pneumonia was considered due to atypical germs; thus, antibiotic treatment was implemented. Nevertheless the patient exhibited deterioration along with respiratory difficulties, therefore mechanical ventilation was required. All the cultures were negative as well the ones in the alveolar lavage.

(1) Medicina Interna, Fundación Santa Fé de Bogotá. Hospital Simón Bolívar. Bogotá, Colombia.

(2) Residente 1 de Pediatría, Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia.

(3) Internista Neumólogo. Fundación Santa Fé de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Andrés Jaramillo, Cra 7 F No. 148-04 Apto 102, Teléfono: 6480706. Bogotá, Colombia.
E-mail: mdjaramillo5@yahoo.com

Recibido: Mayo 2008. Aceptado: Junio 2008.

The pulmonary biopsy reported eosinophilic pneumonia due possibly to medicine, as a consequence, the Thalidomide was taken away and treatment with Hydrocortisone and resolution of the alveolar infiltrates, hypoxemia and extubation 4 days later. The patient accomplished the criteria of lung damage led by medicine (temporary relation between the symptoms and use of the medication, presence of histopathology in the biopsy; other causes of ARDS were excluded and the symptoms disappeared when using steroids and suspending medication) being the thalidomide the cause; currently there are two reports of cases in world literature which would support our diagnosis.

Research, report of new cases and development of prospective studies to determine the possible relationship between Thalidomide and Lung Damage will lead us define exactly if there is a cause-relation ; thus, we will be aware for an early diagnosis avoiding morbid-mortality in the future.

Key words: thalidomide, lung injury, ARDS.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(1): 39-42.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 52 años, residente y procedente de Bogotá, profesor universitario. Consultó el 30 de noviembre de 2005 al Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá por cuadro de una semana de evolución consistente en tos y disnea progresiva, hasta de pequeños esfuerzos, asociada a picos febriles de 39°C. El 8 de agosto de 2005 le fue diagnosticado mieloma múltiple, por Ig A cadenas Kappa, estadio IIIA y recibió un ciclo inicial con ciclofosfamida más dexametazona y posteriormente tres ciclos con bortezomip, doxorubicina y dexametazona (BAD); presentó neumonía nosocomial por *H. influenzae* en septiembre de 2005, y se encontraba en manejo ambulatorio con talidomida (200 mg/día) desde agosto 20 de 2005.

Al ingreso se encontró paciente con disnea moderada, FR: 26 x min y desaturación de 91% con 3 litros de oxígeno suplementario, TA: 90/70 mm de Hg, FC: 86 x min, leves retracciones intercostales y se auscultaban crépitos bibasales.

La radiografía de tórax al ingreso reportó opacidades alveolares diseminadas (Figura 1) y los gases arteriales mostraron hipoxemia severa, con alcalemia respiratoria (pH: 7,48, PaCO₂: 24 mm de Hg, PaO₂: 40 mm de Hg, Sat 80%, HCO₃: 18, FiO₂: 21%), en laboratorios se observó: leucocitos 6,53 (10)³/mm³, neutrófilos 66% y eosinofilia de 18%, sin anemia ni trombocitopenia, función renal, hepática y electrolitos normales. Fue valorado por los servicios de neumología e infectología y se consideró el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, posiblemente por germen atípico, por lo que se inició manejo antibiótico con piperacilina-tazobactam, trimetoprim-sulfa y fluconazol a dosis usuales. Posteriormente se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar que reportó 16,4 x 10⁶ células, histiocitos 45%, linfocitos 20%, neutrófilos 32% y eosinófilos 3%; se tomaron biopsias y cultivos, además de hemocultivos periféricos para gérmenes comunes, anaerobios, hongos, ZN y TBC.

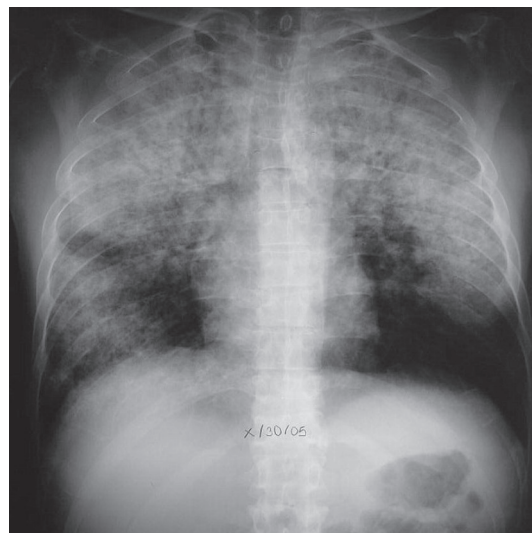


Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso que muestra opacidades alveolares diseminadas.

El paciente presentó deterioro clínico y radiológico (Figura 2), requiriendo intubación orotraqueal (2 de diciembre de 2005) y ventilación mecánica con altos parámetros, además de soporte vasoactivo con noradrenalina, sin presentar aumento de presiones de llenado.

Debido a la presencia de eosinofilia periférica y en biopsia pulmonar, con daño alveolar difuso se considera lesión tóxica pulmonar por medicamentos, por lo que se suspendió la talidomida y se inició manejo con metilprednisolona (80 mg c/8 horas), observándose mejoría clínica y radiológica inmediatas, sin nuevos picos febriles, que permitió el retiro progresivo de la ventilación mecánica hasta extubar (cuatro días después de iniciados los esteroides) y resolución tanto de la hipoxemia (PaO₂: 95 mm de Hg, con FiO₂: 28%) como de los infiltrados pulmonares (Figura 3); no se obtuvo crecimiento bacteriano de aerobios o anaerobios, ni de micobacterias u hongos en los cultivos bronquia-

les o los hemocultivos y no presentó leucocitosis, de modo que el manejo antibiótico fue suspendido a los 9 días del ingreso. Se pasa a habitación sin complicaciones y egresa el 17 noviembre de 2005.

DISCUSIÓN

La lesión pulmonar y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) son patologías severas, responsables de alta mortalidad intrahospitalaria, estimada en 38,5%, que causan cerca de 74.500 muertes anuales (1) y entre sus causas bien establecidas está la de origen medicamentoso (2).

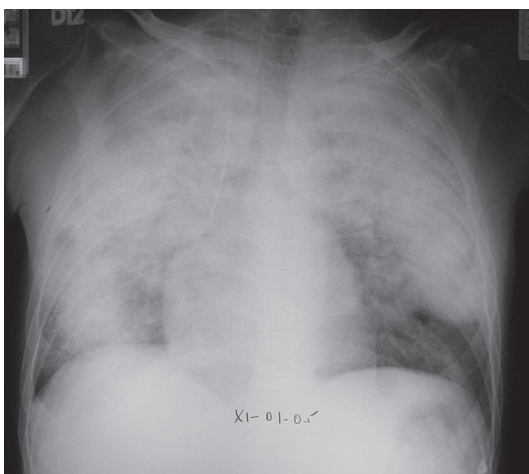


Figura 2. Deterioro radiológico a pesar del tratamiento inicial.

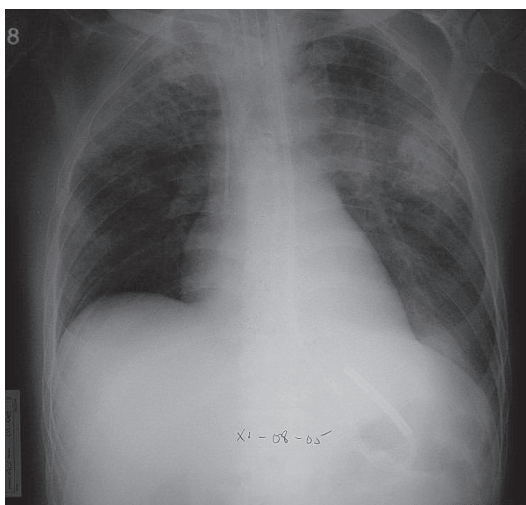


Figura 3. Radiografía de tórax después de suspender la talidomida e iniciar tratamiento con metilprednisolona.

La talidomida, fármaco conocido principalmente por sus efectos adversos en los fetos, que obligó a retirarla del mercado en 1961(3), ha tenido una nueva utilidad médica para el manejo de entidades como la lepra, algunos cánceres, complicaciones de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el mieloma múltiple refractario, debido a su capacidad para inhibir el factor de necrosis tumoral alfa y sus propiedades antiangiogénicas e inmunosupresoras (4-5).

En un artículo de revisión, el doctor Mujagic (4), analiza las importantes reacciones adversas a la talidomida, siendo las más frecuentes la somnolencia, la neuropatía periférica, la urticaria, la neutropenia y el estreñimiento, en tanto que las reacciones pulmonares oscilan entre 12% y 26% y se han reportado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y eritema nodoso leproso, consistiendo en: tos, edema pulmonar y neumonía pero no síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Un estudio con el uso de talidomida en pacientes con mieloma múltiple refractario demostró la presencia de efectos adversos leves a moderados en 99% de ellos, pero no menciona la lesión pulmonar asociada (5).

Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas pueden desarrollar manifestaciones y complicaciones pulmonares, en ocasiones fatales, debido al uso de diferentes medicamentos para su tratamiento, con una frecuencia que en algunos estudios es hasta de 60% (6); como la toxicidad pulmonar medicamentosa es poco reconocida, debe tenerse siempre en cuenta y amerita la búsqueda activa de nuevos casos.

Una búsqueda bibliográfica en PUBMED hasta diciembre de 2005, reveló tres artículos relacionados con lesión pulmonar inducida por talidomida (7-9); en uno de ellos se descartó su relación con la enfermedad y se atribuyó al uso de docetaxel (7), en otro no se realizó biopsia pulmonar para definir el diagnóstico (8) y en el tercero se pudo demostrar causalidad y recurrencia con el reinicio de la medicación (9).

El caso presentado ingresó al hospital con un diagnóstico de SDRA primario, debido a neumonía adquirida en la comunidad, en un paciente con alteración de la inmunidad adquirida; inicialmente se consideró la infección por gérmenes atípicos debido a las múltiples hospitalizaciones y al uso previo de antibióticos de amplio espectro, de allí el manejo inicial con terapia triconjugada, pero ante la pobre respuesta a las 72 horas, junto con el empeoramiento de los infiltrados pulmonares y los hallazgos en la biopsia pulmonar, sin crecimiento en los hemocultivos y cultivos bronquiales (aerobios, anaerobios, micobacterias y hongos) se consideró la presencia de una lesión pulmonar induci-

da por medicamentos, siendo atribuida a la talidomida, ya que cumplía los criterios para dicha lesión(6): relación temporal entre los síntomas y el uso del medicamento, presencia de hallazgos histopatológicos de lesión pulmonar inducida por medicamentos en la biopsia, exclusión de otras causas de SDRA (incluyendo la infección bacteriana) y desaparición de los síntomas una vez suspendido el medicamento e iniciados los esteroides.

La presencia de eosinofilia periférica y en la biopsia pulmonar, orientó hacia este diagnóstico, pues es bien conocido que la expresión de interleucina 5 (IL-5) por los linfocitos Th2 activados por los macrófagos previamente sensibilizados por medicamentos es el mecanismo gatillo de la degranulación de los eosinófilos y la lesión pulmonar (10).

Como factores en contra del diagnóstico es preciso mencionar que no se retiraron los antibióticos a pesar de la mejoría del cuadro clínico una vez suspendida la talidomida e iniciado el uso de esteroides; ello posiblemente ocurrió debido al estado crítico del paciente y su curso tan agudo; tampoco se realizaron marcadores virales para descartar la presencia de infección viral en el diagnóstico diferencial, ni se pudo comprobar que los síntomas reaparecieran al reiniciar la talidomida.

La búsqueda, el reporte de nuevos casos y la realización de estudios prospectivos para determinar la posible relación entre la terapia con talidomida y la lesión pulmonar permitirá definir con exactitud si existe

relación causal, para estar más atentos al diagnóstico temprano y así evitar la morbimortalidad asociada.

REFERENCIAS

1. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-93.
2. Tansey EM. Dark remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. *N Engl J Med* 2001; 345: 226-7.
3. Lee-Chiong T, Matthay RA. Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2004; 25: 95-104.
4. Mujagic H, Chabner BA, Mujagic Z. Mechanisms of action and potential therapeutic use of thalidomide. *Croat Med J* 2002; 43: 274-85.
5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71.
6. Cammus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 458-81.
7. Behrens RJ, Gulley JL, Dahut WL. Pulmonary toxicity during prostate cancer treatment with docetaxel and thalidomide. *Am J Ther* 2003; 10: 228-32.
8. Carrión F, Bertomeu V. Toxicidad pulmonar por talidomida. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 492-4.
9. Onozawa M, Hashino S, Sogabe S, et al. Thalidomide-induced interstitial pneumonitis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2425-26.
10. Allen JN. Drug-induced eosinophilic lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 77-88.