

-11-NEUMONÍA ORGANIZADA POSIBLEMENTE SECUNDARIA A TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB.

Autores: Sandra Tello Mena (MIR 2), Diego José Ferrer Pargada (Facultativo Especialista de Área).

Centro de Trabajo: servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Se presenta el caso de una mujer de 50 años sin alergias medicamentosas, sin hábitos tóxicos, con antecedentes personales de HTA, dislipemia, ptosis palpebral izquierda de causa indeterminada de años de evolución, descartándose miastenia gravis; y carcinoma ductal infiltrante de mama pobremente diferenciado con permeación vascular y carcinoma intraductal asociado con RE y RP positivos, HER positivo. Fue tratada con neoadyuvancia TCH (Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab) por 6 ciclos completándose el junio de 2017. Tras todos estos ciclos se realizó tumorectomía con biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía (septiembre de 2017). Una vez intervenida comienza tratamiento complementario con trastuzumab y tamoxifeno.

En enero de 2018, se realiza intervención quirúrgica de ptosis palpebral de forma programada presentando insuficiencia respiratoria al alta del proceso con pO₂ en gasometría de 51 mmHg, por lo que se deriva a consultas de Neumología. Interrogada de forma dirigida en esa primera valoración la paciente refiere accesos de tos irritativa, asociando disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos de unas 8 semanas de evolución además de sensación distérmica sin fiebre termometrada negando otra clínica acompañante. En ese momento se realizan pruebas de función respiratoria que no son valorables por accesos tos y radiografía de tórax con dudosos infiltrados intersticiales en ambas bases. Con el diagnóstico de tos crónica en estudio se decide aumentar la dosis de omeprazol ante una dudosa clínica de RGE y se solicitan varias pruebas complementarias.

Antes de ser valorada de nuevo en consulta, dos semanas después de la visita, acude al servicio de Urgencias del hospital por aumento de la disnea hasta hacerse de reposo y empeoramiento de la tos. A la exploración física únicamente destacaba ptosis palpebral, con una auscultación cardio-pulmonar anodina. Como pruebas complementarias se realizaron gasometría arterial donde presentaba insuficiencia respiratoria parcial (pO₂ 45 mmHg), radiografía de tórax con un patrón intersticial bilateral discreto de predominio en lóbulos inferiores (*imagen 1*). Con dichas pruebas se decide ingreso donde se completa el estudio con un TCAR con múltiples nódulos centroacinares en vidrio deslustrado en ambos hemitórax de predominio en lóbulos superiores, con algún septo engrosado y atelectasia laminar en lóbulo superior derecho. (*imagen 2*).

Con la sospecha de una neumonitis tóxica secundaria a Trastuzumab, se realizó broncoscopia con biopsia transbronquial, con resultados anatomopatológicos de patrón morfológico de neumonía organizada con eosinofilia sugestivo de toxicidad. Ante este hallazgo y con la presencia de insuficiencia respiratoria secundaria se retiró el tratamiento con Trastuzumab y se inició tratamiento con Prednisona a dosis altas (1mg/kg) mejoría significativa tanto a nivel clínico como con desaparición de insuficiencia respiratoria.

Discusión: La toxicidad pulmonar por tratamientos quimioterápicos de todos los espectros, tanto los quimioterápicos clásicos como los fármacos diana, son un aspecto importante en el manejo de los pacientes oncológicos ya que con este tipo de afectación pierden calidad de vida e incluso en ocasiones pueden provocar un riesgo vital. Además cada vez se ven más este tipo de afectaciones en nuestra práctica clínica diaria por el aumento exponencial del arsenal quimioterápico en los últimos años y muchos de ellos saliendo al mercado sin poderse valorar sus efectos a largo plazo.

El trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular de la proteína HER2. La unión al receptor HER2 evita la dimerización del receptor y bloquea la activación de las vías de señalización, con lo que se inhiben la proliferación y la supervivencia celulares. El uso de trastuzumab se ha extendido a la población HER2 positiva tanto en enfermedad metastásica como en adyuvancia y neoadyuvancia, y mejora tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de recaída. El trastuzumab es en general un fármaco bien tolerado, pero no exento de efectos secundarios. La toxicidad más importante descrita es la cardíaca, en forma de insuficiencia cardíaca congestiva, que revierte al retirar el fármaco; ocurre en alrededor de un 4,5%. También se ha descrito toxicidad pulmonar, aunque es excepcional (1). En el Pneumotox se apuntan menos de 10 casos y en la revisión de la literatura sólo se habían descrito 7 casos hasta 2017 (tabla 1).

Ensayos previos (B-31 y N9831), han informado de la presencia de neumonitis intersticial o infiltrado pulmonar en aproximadamente 0,5% de pacientes. Aunque esos estudios sugirieron que el trastuzumab posiblemente induce enfermedad pulmonar intersticial cuando se combina con fármacos citotóxicos contra el cáncer, no se ha dilucidado la incidencia de enfermedad intersticial asociada a la monoterapia con trastuzumab (2). En la actualidad constan 2 casos descritos de afectación anatomopatológica como neumonía organizada por el trastuzumab muy similares al nuestro, publicados en 2003 y 2010 (5,6)

En la mayoría de los casos informados, los pacientes estaban bajo tratamiento con trastuzumab en combinación con taxanos o habían estado expuestos las semanas previas (hasta 32 semanas) a taxanos antes del inicio de la neumonitis inducida por trastuzumab (3). En el caso de nuestra paciente había recibido tratamiento adyuvante estándar con taxanos, aunque se habían retirado hacía más de 32 semanas. Con este largo periodo de tiempo haría pensar que estamos ante un caso de neumonía organizada secundaria a Trastuzumab en monoterapia.

En nuestro caso, la afectación pulmonar que presentó la paciente, de acuerdo con los criterios clásicos para considerar reacción adversa a un fármaco, se hallaría en un nivel de certeza probable (4), pues para definir la reacción como segura se precisaría la reaparición de la neumonitis tras la reexposición al medicamento, hecho que no se contempló por consideraciones éticas.

(1) B. Vahid, A. Mehrotra Trastuzumab (Herceptin)-associated lung injury *Respirology*, 11 (2006), pp. 655-658

(2) Piccart-Gebhart. MJ; Procter. M; Leyland-Jones B. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J. Med.* (16) 1659-72.

(3) Costa R; Costa-Filho RB; Talamantes SM 2017 Jun. Interstitial Pneumonitis secondary to Trastuzumab: a case report and literatura review. *Case Rep Oncol.* 2017 May-Aug; 10(2): 524–530

(4) N.S. Irey Teaching monograph. Tissue reactions to drugs *Am J Pathol*, 82 (2006), pp. 613-647

(5) E. Radzikowska, E. Szczepulska, M. Chabowski, I. Bestry Organising pneumonia caused by trastuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer *Eur Respir J*, 21 (2003), pp. 552-555

(6) A. Álvaro Taus-García, Albert Sánchez-Font Organizing Pneumonia Associated with the Use of Trastuzumab *Arch Bronconeumol* 2010;46:442-4

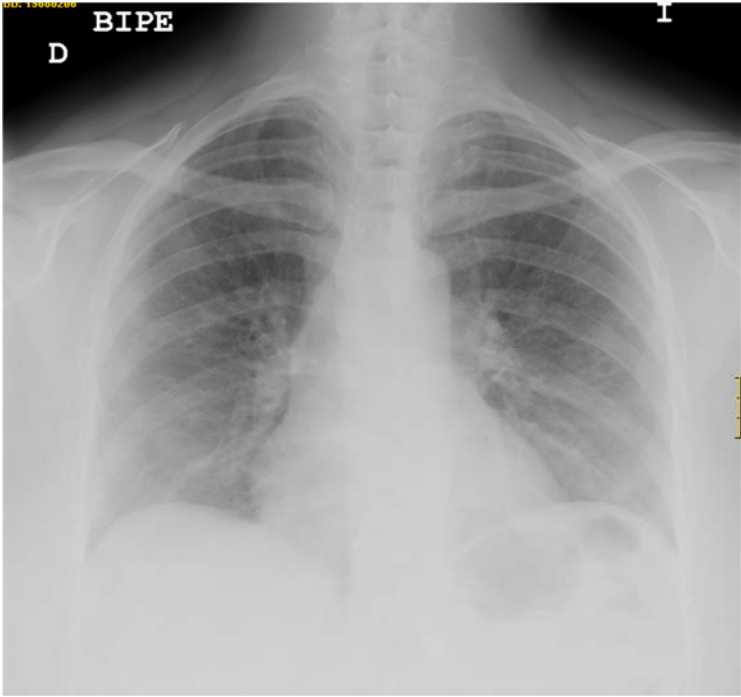


Imagen 1.

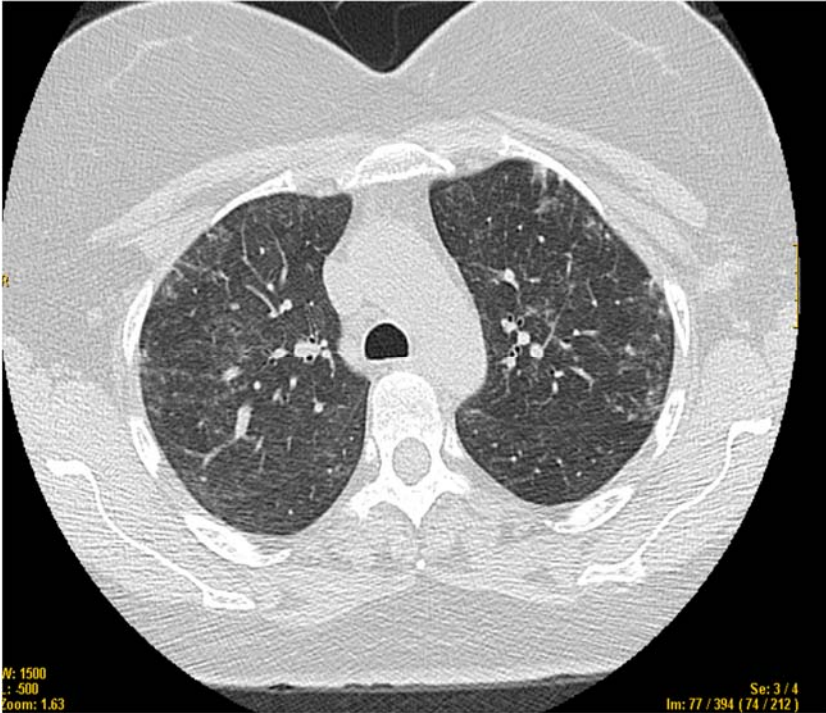


Imagen 2.

Primer autor	Edad del paciente en el momento del diagnóstico (años)	Estadio del cáncer de mama en el momento del diagnóstico	Comorbilidades	Tratamiento previo al inicio de Trastuzumab	Tratamiento	Tiempo hasta inicio de los síntomas respiratorios	Tratamiento de neumonitis	Tiempo hasta resolución de los síntomas
Lee	55	Ganglio axilar positivo	No registrado	Cx→RT50.4 Gy en 4 semanas	Tz cada 3 semanas	Semana 32 de terapia con Tz	No registrado	No registrado
Abulkhair	51	Ganglio axilar positivo	Ninguna	Ninguna	Paclitaxel+ Tz semanal	Semana 10 de terapia con Tz	Cuidados estándar + corticoides	No registrado
Kuip	63	Localmente avanzado	No informado	Ninguna	Docetaxel+ Tz cada 3 semanas	Semana 1 de terapia con Tz	Cuidados estándar + corticoides	No aplicable
Bettini	65	Ganglio axilar positivo	Neuralgia	Cx→epirrubicina+ ciclofosfamida x 4→paclitaxel x 4	Tz cada 3 semanas + RT	Semana 5	Cuidados estándar + corticoides	No registrado
Vahid	72	Estadio IV	Metástasis pulmonares y pleurales	Cx→Tamoxifeno.	Tz cada 2 semanas	Semana 9	Cuidados estándar + corticoides	
Pepels	56	Estadio IV	Linfadenopatía abdominal	FACx6→ Cx	Docetaxel+ Tz cada 3 semanas	Semana 20	Cuidados estándar + corticoides	no registrado
Radzikowska	49	Localmente avanzado	Epilepsia	Cx→ AC x 4→RT	Docetaxel+ Tz semanal	Semana 6		3 meses

AC: Doxorubicina, Ciclofosfamida; Cx: cirugía; FAC: 5- F. Uracilo, Doxorubicina, Ciclofosfamida; RT: radioterapia; Tz: trastuzumab.