



## NOTA CLÍNICA

# Neumonitis en paciente anciana con glomerulonefritis ANCA positivo durante el tratamiento con ciclofosfamida

Sonia Miguélez<sup>a,\*</sup>, Manuel Heras<sup>b</sup>, Graciliano Estrada<sup>c</sup> y María José Fernández-Reyes<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Segovia I, Segovia, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General, Segovia, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital General, Segovia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 22 de marzo de 2011

Aceptado el 6 de junio de 2011

### Palabras clave:

Glomerulonefritis extracapilar  
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos  
Ciclofosfamida  
Micofenolato  
Toxicidad pulmonar

### Keywords:

Extracapillary glomerulonephritis  
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies  
Cyclophosphamide  
Mycophenolate  
Pulmonary toxicity

## R E S U M E N

Mujer de 78 años diagnosticada de glomerulonefritis extracapilar tratada con ciclofosfamida y corticoides. Tres meses después de iniciarse el tratamiento, la paciente presenta un cuadro de disnea, tos y expectoración sin fiebre, objetivando un infiltrado intersticial en la radiografía de tórax. Se instauró inicialmente tratamiento antibiótico empírico sin lograr mejoría clínica ni cambios radiológicos. Tras descartar proceso infeccioso, actividad de la enfermedad de base y otras causas de fibrosis y habiendo logrado mejoría clínica y radiológica con la suspensión del tratamiento con ciclofosfamida, establecemos una relación causa-efecto entre la toxicidad pulmonar y la administración del fármaco.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Pneumonitis in elderly patient with ANCA-positive glomerulonephritis during treatment with cyclophosphamide

### A B S T R A C T

A 78 year-old woman with extracapillary glomerulonephritis was treated with cyclophosphamide and corticosteroids. Three months after starting the therapy, the patient had an episode with breathlessness, cough and sputum without fever. X-ray showed bilateral interstitial infiltrates.

She was initially treated with empirical antibiotics without achieving clinical or radiological changes. After ruling out an infectious cause, activity of the underlying disease, and other causes of fibrosis, treatment with cyclophosphamide was stopped. Following this, there was an immediate improvement of her clinical and radiological states. The administration of cyclophosphamide was considered directly related to the cause of her symptoms.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las vasculitis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común la presencia de inflamación, necrosis e infiltración de la pared vascular. Algunas de ellas afectan preferentemente a los vasos de pequeño tamaño y suelen asociarse con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Es el caso de la poliangitis microscópica, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la vasculitis limitada al riñón<sup>1,2</sup>.

Se caracterizan por presentar a nivel renal una glomerulonefritis proliferativa extracapilar (GNPE) como manifestación anatomopatológica y un desarrollo rápido de insuficiencia renal, a menudo irreversible, como manifestación clínica<sup>2</sup>.

Son una patología grave. Sin tratamiento tienen mal pronóstico, con casi el 90% de pacientes que mueren en el periodo de dos años; precisan, por ello, un tratamiento agresivo y precoz basado en la administración de ciclofosfamida y corticoides<sup>3,4</sup>.

Enfermedades poco comunes en general muestran mayor incidencia entre los pacientes de edad avanzada<sup>5</sup>, presentando peor pronóstico y mayor frecuencia de efectos tóxicos de los tratamientos<sup>6,7</sup>.

Describimos el caso de una paciente anciana con GNPE ANCA positivo que mientras se encontraba en tratamiento con esteroides

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tormentabranca@hotmail.com (S. Miguélez).

orales y pulsos mensuales de ciclofosfamida desarrolló un cuadro de insuficiencia respiratoria.

### Exposición del caso

Mujer de 78 años con antecedentes de hipertensión arterial de larga evolución con hipertrofia de ventrículo izquierdo secundaria; úlcera duodenal y artroplastia de rodilla derecha. No presentaba historia nefrourológica previa. Tenía una situación basal aceptable, la paciente vivía a temporadas con sus hijos, precisaba ayuda para aseo, era doble continente y deambulaba con ayuda de bastón; no tenía deterioro cognitivo. Su medicación habitual era un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril 10 mg/día). Tenía antecedentes familiares de padre con diabetes mellitus tipo 2.

Fue remitida a Nefrología por incremento progresivo de creatinina plasmática (Crp) inicialmente de 1 mg/dL a 1,7 mg/dL, y 5 meses después era de 4,2 mg/dL.

En la anamnesis, lo único que refería era nicturia de un año de evolución.

La paciente tenía buen estado general, estaba afebril, con tensión arterial de 186/94 mmHg, sin otros hallazgos patológicos en la exploración física.

En la analítica de sangre al ingreso presentaba Crp 4,2 mg/dL; urea 130 mg/dL, sodio 139,7 mEq/L, potasio 4,2 mEq/L, calcio 8,5 mg/dL, fósforo 5,3 mg/dL, colesterol 218 mg/dL, triglicéridos 116 mg/dl, proteínas totales 7 g/L, albúmina 3,4 g/dL, siendo el resto de parámetros bioquímicos normales. Hemoglobina 10,8 g/dL, hematocrito 31,1% y resto sin alteraciones. La coagulación, hormonas tiroideas, PCR y VSG eran normales.

En el análisis de orina se objetivaba hematuria ++ y proteinuria +++ con un cociente proteína/creatinina 14 g/día.

El estudio inmunológico mostró positividad para ANCA anti MPO; el resto del estudio, incluyendo inmunoglobulinas A, G y M, complementos C3, C4 y crioglobulinas, fue normal. La serología de virus B, C y VIH fue negativa. La electroforesis en sangre no mostró alteraciones. La proteinuria Bence-Jones también fue negativa.

La radiografía de tórax (fig. 1A) y la ecografía renal no mostraban hallazgos relevantes.

Se realizó biopsia renal con aguja de 16G bajo control ecográfico obteniendo 8 glomérulos por plano de corte con los siguientes hallazgos: glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria con semilunas en más del 50% de los glomérulos, proliferación de células parietales, infiltrado inflamatorio, áreas de atrofia tubular, fibrosis intersticial, arterioesclerosis, arterioesclerosis y glomeruloesclerosis. La inmunofluorescencia mostró ausencia de depósitos inmunes.

Con el diagnóstico de GNPE ANCA positivo se inició tratamiento con 1 g de 6-metilprednisolona i.v., 3 días, seguido de prednisona 1 mg/kg/día v. o. y pulsos de 750 mg de ciclofosfamida mensual. El tratamiento permitió la estabilización de la creatinina en 2,7 mg/dL.

Una semana después de haber recibido el tercer pulso de ciclofosfamida la paciente acude a urgencias por un cuadro de tos, expectoración blanquecina de 3 días de evolución y disnea sin fiebre. Los únicos hallazgos patológicos en la exploración física fueron hipoventilación pulmonar bibasal y edema leve en miembros inferiores.

En la analítica se observaron 6.560 leucocitos (90% N), sin desviación izquierda, hemoglobina 11,8 mg/dL, Crp 2,2 mg/dL, urea 135 mg/dL, sodio 132 mEq/L, potasio 4,7 mEq/L y resto normal. La coagulación no mostraba alteraciones. Gasometría arterial con FiO<sub>2</sub> 60%, Ph 7,49, pCO<sub>2</sub> 30 mmHg, PO<sub>2</sub> 55 mmHg, HCO<sub>3</sub> 22 mEq/L, saturación 91%. La orina elemental objetivó hematuria ++ y proteinuria +++. En la radiografía de tórax se vio un infiltrado intersticial bilateral (fig. 1B).

Ante la sospecha de proceso infeccioso en paciente inmunodeprimida se inició tratamiento empírico con trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg i.v. cada 12 horas, claritromicina 500 mg/12 h i.v. y cefotaxima 1 g/12 h i.v. durante 15 días y oxigenoterapia. Se mantuvo el tratamiento con esteroides orales.

A pesar de las medidas terapéuticas no hubo mejoría clínica ni radiológica. Se realizó una TAC de alta resolución donde se apreciaron imágenes compatibles con fibrosis pulmonar (fig. 2). Las pruebas funcionales pulmonares mostraron un patrón restrictivo con disminución de la capacidad de difusión pulmonar. Se realizó fibrobroncoscopia y lavado bronquioalveolar con tinción Gram y cultivo negativos; la baciloscopia y el cultivo Lowenstein también fueron negativos. Debido al estado de la paciente no se pudo realizar biopsia transbronquial.

Considerando que con el tratamiento antibiótico no se logró mejoría clínica ni radiológica y descartada actividad vasculítica como causante del proceso respiratorio<sup>1</sup>, dado que la paciente había recibido tratamiento con ciclofosfamida una semana antes, que se encontraba con esteroides orales y que los ANCA eran negativos, se sospechó que el infiltrado pulmonar pudiera relacionarse con toxicidad farmacológica por ciclofosfamida, decidiendo no pautar nuevos pulsos. En su lugar se instauró terapia de mantenimiento con micofenolato de mofetilo<sup>8,9</sup> a dosis de 500 mg/8 h v.o. La paciente presentó intolerancia digestiva, por lo que se cambió a la formulación de micofenolato sódico 180 mg/12 h v.o.<sup>10</sup>.

Siete meses después de haber suspendido la ciclofosfamida, la paciente mejoró clínicamente sin precisar oxigenoterapia, y el infiltrado pulmonar desapareció completamente. La función renal

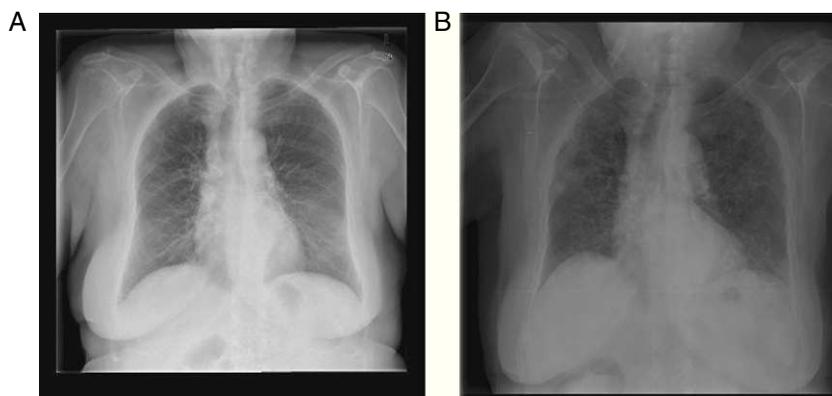


Figura 1. A) Radiografía de tórax (antes de ciclofosfamida). B) Bajo terapia con ciclofosfamida.



**Figura 2.** TAC de alta resolución: patrón en vidrio deslustrado, engrosamientos septales e imágenes quísticas en región paracardíaca derecha compatibles con fibrosis pulmonar.

se estabilizó con Crp 2,3 mg/dL, aclaramiento de creatinina de 14 ml/min, proteinuria de 0,24 g/24 h, y los ANCA persistieron negativos. La situación mental y funcional no experimentó cambios significativos respecto a su situación basal.

## Discusión

La ciclofosfamida es un agente citotóxico e inmunosupresor utilizado como tratamiento estándar en las GNPE<sup>3,4</sup>.

Desde su descubrimiento en los años cincuenta ha sido ampliamente usado en el tratamiento de neoplasias y enfermedades inmunológicas. Sin embargo, su uso no está exento de efectos secundarios; entre los más frecuentes se incluyen náuseas, vómitos, mielosupresión, infecciones oportunistas, cistitis hemorrágica e infertilidad<sup>11</sup>.

Las lesiones pulmonares asociadas a toxicidad por ciclofosfamida son poco frecuentes, con una incidencia probablemente menor del 1% de los casos tratados, sin que exista relación clara entre la dosis y la duración de la terapia. El daño alveolar difuso es la manifestación más común, siendo la neumonía intersticial difusa y la bronquiolitis obliterante más raras<sup>12,13</sup>.

Nosotros describimos un caso de toxicidad pulmonar vinculada al uso de ciclofosfamida. La clínica y el patrón intersticial difuso en una paciente inmunodeprimida nos llevó inicialmente a sospechar una infección respiratoria ya que estas, especialmente la neumonía por *Pneumocystis carinii*, son la primera causa de patrón radiológico intersticial en pacientes inmunodeprimidos<sup>14</sup>. La ausencia de mejoría clínica y radiológica tras el tratamiento antibiótico de amplio espectro instaurado, así como la negatividad de los cultivos de esputo y de la baciloscoopia, descartaron la etiología infecciosa.

La rapidez de instauración del cuadro, la normalidad en radiografías previas y la ausencia de antecedentes de tabaquismo, así como de exposición a polvos orgánicos, inorgánicos y la ausencia de enfermedad respiratoria previa, descartó causas crónicas de enfermedad pulmonar intersticial difusa. La neumonitis por radiación y la toxicidad por oxígeno se excluyeron ambas en nuestra paciente ya que no había recibido tratamiento con radioterapia ni oxigenoterapia en ningún momento. Tampoco hubo administración de otros fármacos potencialmente tóxicos:

Asimismo se descartó actividad de la enfermedad de base puesto que la paciente se encontraba bajo tratamiento con ciclofosfamida y esteroides orales, no había empeoramiento de la función renal y los ANCA eran negativos.

Por tanto, habiendo descartado otras causas, la desaparición de la clínica respiratoria, unido a una mejoría radiológica tras el cese de la administración de la ciclofosfamida, nos permite considerar una relación causa-efecto entre la toxicidad pulmonar y el fármaco<sup>15</sup>.

En la literatura existen pocos casos documentados de neumonitis relacionada con ciclofosfamida en los que la exposición a la misma es el único factor tóxico<sup>15,16</sup>.

La toxicidad por ciclofosfamida es difícil de reconocer debido a la presencia habitual de otras variables: proceso infeccioso concomitante, oxigenoterapia, administración conjunta de otros fármacos quimioterápicos, etc. Se manifiesta clínicamente por disnea, fiebre, tos, nuevos infiltrados, alteraciones en pruebas de función pulmonar<sup>15</sup>.

Existen dos tipos de toxicidad pulmonar por ciclofosfamida<sup>15</sup>: aguda, que aparece antes de los 6 meses de iniciado el tratamiento, como un proceso reversible gradual con buen pronóstico, que responde bien a la suspensión de ciclofosfamida; y la neumonitis de inicio tardío, que se produce tras tratamiento prolongado, incluso a dosis bajas o discontinuación del fármaco y que presenta clínica más insidiosa y lentamente progresiva que puede llevar a fallo respiratorio terminal por mínima respuesta al uso de corticoides y a la discontinuación del fármaco. En nuestro caso se trata de una toxicidad aguda puesto que la clínica respiratoria comienza a los 3 meses desde el inicio del tratamiento, con una dosis acumulada de 2,25 g de ciclofosfamida y la evolución favorable con restauración completa de la función pulmonar 7 meses después de haber dejado de administrarla.

En conclusión, describimos una complicación poco habitual, asociada al tratamiento convencional de la vasculitis (ciclofosfamida). Con la suspensión de la administración de ciclofosfamida se logró una mejoría de la neumonitis (relación causa-efecto). El tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de base se realizó con micofenolato sódico, permitiendo la estabilización de la vasculitis.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and respiratory disease. *Chest*. 2009;136:1101-11.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337:1512-23.
- European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. European Community Study Group on Clinical Trials in Systemic Vasculitis ECSYSVASTRIAL. *Clin Exp Immunol*. 1995;101 Suppl 1:29-34.
- Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:585-95.
- Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:495-501.
- Satchell SC, Nicholls AJ, D'Souza RJ, Beaman M. Renal vasculitis: increasingly a disease of the elderly? *Nephron Clin Pract*. 2004;97:c142-6.
- Hoganson DD, From AM, Michet CJ. ANCA vasculitis in the elderly. *J Clin Rheumatol*. 2008;14:78-81.
- Ibernon M, Poveda R, Vidaller A, Bestard O, Grinyo JM. Mycophenolate mofetil in anti-MPO renal vasculitis: an alternative therapy in case of cyclophosphamide or azathioprine toxicity. *Clin Nephrol*. 2008;69:395-401.
- Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, et al. Mycophenolate Mofetil for Induction and Maintenance of Remission in Microscopic Polyangiitis with Mild to Moderate Renal Involvement—A Prospective, Open Label Pilot Trial. *CJASN*. 2010;5:445-53.
- Sánchez-Fructuoso AI. Revisión de un nuevo inmunosupresor: micofenolato sódico con cubierta entérica (Myfortic®). *Nefrología*. 2005;25:234-44.

11. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs*. 1991;42:781-95.
12. Segura A, Yuste A, Cercos A, López-Tendero P, Gironés R, Pérez-Fidalgo JA, et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. *Ann Pharmacother*. 2001;35:894-7.
13. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000;20:1245-59.
14. Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration*. 1999;66:385-95.
15. Malik SW, Myers JL, De Remeé RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1851-6.
16. Unzueta J, Salinas U, Bedia E, Pérez-Lerandi F, Freijo JJ, Aguilera L. Acute respiratory failure after treatment with cyclophosphamide in a patient with proliferative glomerulonephritis. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2008;55:575-7.