

REPORTE DE CASO

Neumonitis por docetaxel, discusión de un caso

Juan Ramírez^a, Sergio Mejía^b, Alicia Quiroga^{c*}

^a Grupo de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Grupo de Oncología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

*Autor para correspondencia: Alicia Quiroga Correo electrónico: aliciaqx@yahoo.com, aquiroga@hptu.org.co

Recibido el 01 de febrero de 2018; aceptado el 12 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 28 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia de consolidación;
Enfermedades pulmonares intersticiales;
Neoplasias de la próstata

KEYWORDS

Consolidation Chemotherapy;
Interstitial Lung Diseases;
Prostate Neoplasms

Resumen

La neumonitis intersticial por docetaxel es un evento infrecuente, pero con alto potencial de mortalidad y puede ser potencialmente reversible con el uso de esteroides sistémicos; se considera importante en el diagnóstico diferencial del paciente bajo quimioterapia con síntomas respiratorios. A continuación, se presenta un caso de neumonitis fatal por docetaxel en un paciente con carcinoma de próstata avanzado. Paciente de 80 años de edad con historia de cáncer de próstata de 15 años de evolución, en progresión ósea y ganglionar, y que inició manejo con docetaxel. Después de la aplicación del tercer ciclo presenta disnea de esfuerzos, fiebre, tos seca y deterioro general. Se realizó diagnóstico de neumonitis por docetaxel y se descartaron otras entidades. La neumonitis intersticial por docetaxel es una entidad rara. Los pilares del tratamiento son la suspensión del medicamento, el soporte ventilatorio y el uso de glucocorticoides sistémicos.

Abstract

Interstitial pneumonitis due to docetaxel is an infrequent event but with a high mortality potential; it can be potentially reversible with the use of systemic steroids and is considered important in the differential diagnosis of the patient undergoing chemotherapy with respiratory symptoms. We present a case of fatal pneumonitis due to docetaxel in a patient with advanced prostate carcinoma. An 80-year-old patient with a history of prostate cancer of 15 years of evolution, with disease progression in bones and lymph nodes, in whom treatment with Docetaxel was started, after the application of the third cycle, he presented with dyspnea on exertion, fever, dry cough and general deterioration. A diagnosis of pneumonitis due to docetaxel was made, discarding other entities. Interstitial pneumonitis due to docetaxel is a rare entity. The pillars of the treatment are the suspension of the medication, the ventilatory support and the use of systemic glucocorticoids.

Introducción

Los taxanos hacen parte de las estrategias de tratamiento de neoplasias como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de próstata y cáncer de ovario. La neumonitis intersticial por docetaxel es un evento infrecuente, pero con alto potencial de mortalidad.

En vista de ello y de que puede ser potencialmente reversible con el uso de esteroides sistémicos se considera importante en el diagnóstico diferencial del paciente bajo quimioterapia con síntomas respiratorios. La mayoría de los reportes se han descrito en neoplasias pulmonares. A continuación, se presenta un caso de neumonitis fatal por docetaxel en un paciente con carcinoma de próstata avanzado.

Caso clínico

Paciente de 80 años de edad con historia de cáncer de próstata de 15 años de evolución. Desconocemos el estadio al momento del diagnóstico y en ese entonces se le practicó orquidectomía y prostatectomía. Ingresó en febrero de 2013 al servicio de Oncología del Hospital Pablo Tobón Uribe por recaída vesical con obstrucción ureteral sin evidencia de enfermedad a distancia y por lo cual recibió radioterapia paliativa. En octubre de 2014 se documentó progresión sistémica por compromiso ganglionar pélvico y retroperitoneal considerándose por su buen estado funcional tributario de manejo con quimioterapia sistémica paliativa con docetaxel. Diez días después de la aplicación del tercer ciclo presenta disnea de esfuerzos que progresó hasta el reposo y tres días antes de la hospitalización presentó fiebre objetiva de 39 grados, deterioro del estado general y accesos de tos seca que lo obligaron a consultar por Urgencias. Ante la posibilidad de proceso infeccioso piógeno se inició cubrimiento antibiótico empírico con meropenem, linezolid y claritromicina y se realiza tomografía de tórax que muestra opacidades bilaterales difusas en vidrio esmerilado, comprometiendo principalmente las porciones dependientes bibasales, áreas centrales y subpleurales, con zonas de confluencia en lóbulo inferior derecho (figs. 1 a 3). Con estos hallazgos se piensa en la posibilidad de neumocistosis por lo que se añaden trimetoprim-sulfametoxazol y 40 mg/día de prednisolona. A pesar de lo anterior, el paciente presentó un rápido deterioro respiratorio y se le traslada a la Unidad de Cuidado Crítico y allí requiere intubación orotraqueal y soporte vasopresor con norepinefrina. Dentro de los estudios de extensión, la ecocardiografía muestra función biventricular normal y la fibrobroncoscopia no mostró hallazgos endoscópicos. Los hemocultivos de aerobios, así como la tinción de Wright, los cultivos para aerobios, micobacterias y hongos en lavado broncoalveolar fueron negativos. El panel viral para influenza, las serologías para legionella, clamidia y mycoplasma también fueron negativas. El paciente desarrolla falla orgánica múltiple, falleciendo luego de que la familia firmara el disentimiento para terapia de reemplazo renal.

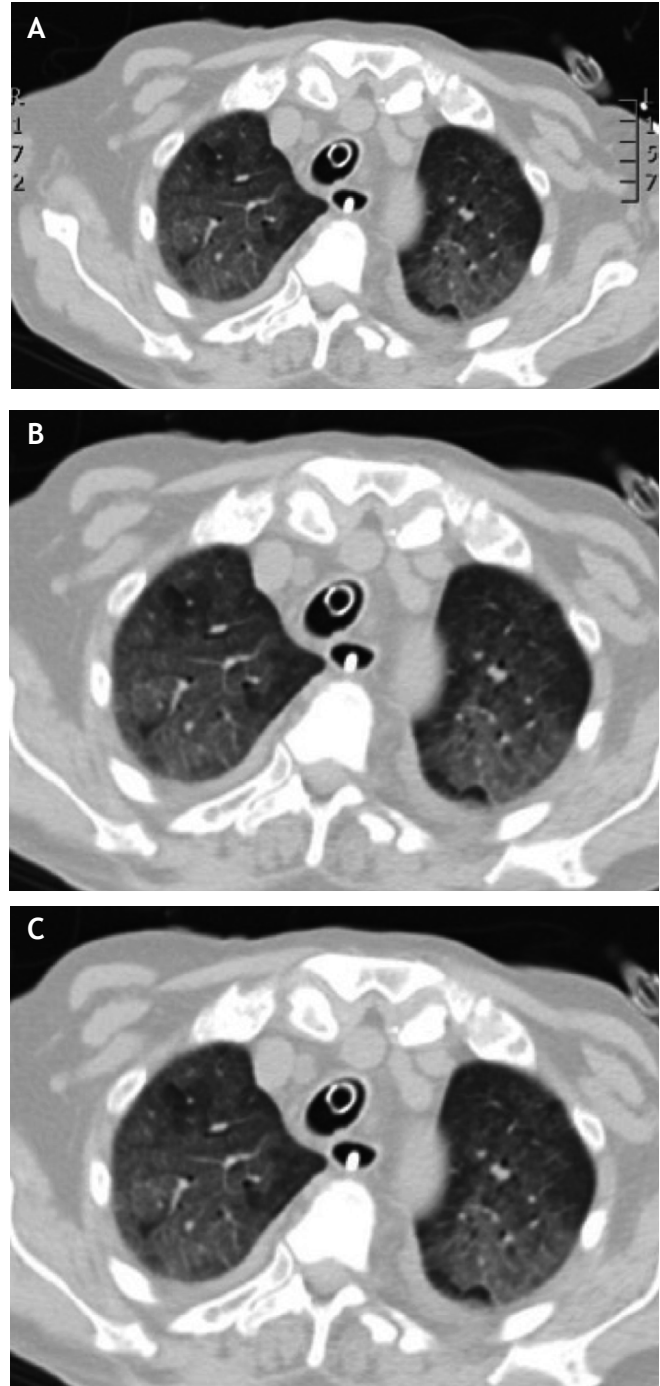
Discusión

El docetaxel es un derivado semisintético del tejo común, *Taxus baccata*, que estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización mediante el bloqueo de la división de las células en metafase. Adicionalmente promueve la fosforilación de bcl-2, lo que sensibiliza las células malignas al estímulo apoptótico¹. Sus efectos adversos incluyen: reacciones infusionales agudas, mielosupresión, mucositis, fatiga, neuropatía periférica, retención de líquidos con edemas periféricos y serositis por fuga capilar².

La neumonitis intersticial por docetaxel es una entidad rara. En una revisión de la literatura de 2012, Ochoa et al. reseñan 48 casos descritos a la fecha, la mayoría en el escenario de cáncer de mama y cáncer de pulmón³. En una serie japonesa de 392 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas se encontraron 18 episodios de neumonitis para una incidencia global de 4,6%⁴. A pesar de su baja frecuencia esta complicación tiene un alto riesgo de muerte por lo que bien vale la pena conocerla; el 35% de los casos necesitan ventilación mecánica y la mortalidad general es de 42%, pero asciende al 82% en los pacientes que requieren intubación orotraqueal⁵.

El cuadro clínico es agudo con la presencia de fiebre, tos y disnea; la mayoría de las veces estos síntomas corresponden a una infección con síntomas que empeoran a pesar del cubrimiento

antibiótico empírico y que pueden progresar hasta el desarrollo de falla ventilatoria. Usualmente el cortejo sintomático aparece al cabo de dos a cuatro ciclos de quimioterapia, y de manera regular 8 a 14 días después de la última dosis⁶. Los cambios radiológicos más frecuentes son las opacidades bilaterales y difusas en vidrio esmerilado⁴. El lavado broncoalveolar muestra alveolitis linfocítica, incremento en la celularidad, con aumento en la proporción de neutrófilos y eosinófilos, así como disminución en la relación CD4/CD8. La biopsia transbronquial es consistente con neumonitis por hipersensibilidad mostrando



Figuras 1. A, B y C. Opacidades bilaterales difusas en vidrio esmerilado que comprometen principalmente las porciones dependientes bibasales, áreas centrales y subpleurales con zonas de confluencia en lóbulo inferior derecho.

infiltrados linfocitarios, granulomas pobremente formados, neumocitos reactivos de morfología atípica y eosinófilos ocasionales y también se puede acompañar de daño alveolar difuso^{1,7}. El papel central de la broncoscopia es descartar causas alternas que expliquen los síntomas pues el diagnóstico es de exclusión. En su serie retrospectiva, Tamiya et al. clasificó como neumonitis por docetaxel los casos que cumplían los siguientes criterios:

1. Presencia de síntomas clínicos que incluyen fiebre, tos y disnea.
2. Nuevas opacidades radiológicas lineares, reticulares o vidrio esmerilado difuso.
3. Ausencia de falla cardíaca, infección o progresión pulmonar de la neoplasia⁴.

Se anota que la mayoría de los reportes publicados a la fecha carecen de confirmación histológica de alveolitis linfocítica.

En el caso presentado, si bien la disnea se presentó en forma subaguda, la presencia de tos y fiebre aparecieron 48 horas antes del ingreso con un deterioro rápido del estado general que conllevó a la necesidad de intubación orotraqueal. El diagnóstico se configuró en forma retrospectiva dada la relación temporal con los ciclos de quimioterapia, ante el compromiso difuso en vidrio esmerilado y tras descartar exhaustivamente causas infecciosas por medio de la broncoscopia; todo lo anterior soportado con una ecocardiografía normal.

Se piensa que el mecanismo fisiopatológico responsable de la neumonitis es una proliferación de linfocitos T citotóxicos inducida por docetaxel que se dirigen contra un antígeno pulmonar específico expresado por el tumor. Adicionalmente, se evidencia que el medicamento puede causar daño pulmonar directo a través de especies reactivas de oxígeno. Otros autores han señalado como relevantes ciertas variaciones farmacogenéticas individuales y errores en la dosificación del fármaco^{8,9}.

Como factores de riesgo para la aparición de neumonitis se señalan la administración concomitante de gemcitabina o radioterapia¹⁰ y esquemas de administración semanal versus cada 3 semanas. A diferencia del paclitaxel, una mayor dosis total acumulada puede estar involucrada en la toxicidad; la incidencia fue de 2,2% vs. 0,7% a dosis de 100 mg/m² y 60 mg/m² de docetaxel, respectivamente¹¹. Los pacientes tratados por cáncer de pulmón tienen más probabilidades de toxicidad pulmonar con respecto a los de cáncer de mama (4 vs. 0,8%)¹². La presencia de cambios enfisematosos antes del inicio del tratamiento brinda un OR (odds ratio) de 4,95 (IC 95% 1,46-16,83) para la aparición de toxicidad pulmonar, mientras que la de infiltrados intersticiales parenquimatosos confiere un OR de 17,68 (IC95% 5,43-57,56)⁴.

Los pilares del tratamiento son la suspensión del medicamento, el soporte ventilatorio y el uso de glucocorticoides sistémicos a dosis equivalentes a 1 mg/kg de prednisolona por dos a tres semanas con titulación gradual. Si bien la mortalidad por esta condición es elevada, puede ser potencialmente reversible por lo que los pacientes deben ser trasladados a la Unidad de Cuidado Crítico y aplicar el soporte instaurado.

Conflicto de intereses

Alicia Quiroga recibió honorarios de Takeda, Novartis y Bristol-Myers-Squibb. Los demás autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Min BD, Kang HW, Kim WT, Kim YJ, Yun SJ, Lee YC, et al. Docetaxel-induced fatal interstitial pneumonitis in a patient with castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol*. 2012;53(5):371-4.
2. Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2014;6:253-9.
3. Ochoa R, Bejarano P, Gluck S, Montero AJ. Pneumonitis and pulmonary fibrosis in a patient receiving adjuvant docetaxel and cyclophosphamide for stage 3 breast cancer: a case report and literature review. *J Med Case Rep*. 2012;6:413.
4. Tamiya A, Naito T, Miura S, Morii S, Tsuya A, Nakamura Y, et al. Interstitial lung disease associated with docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(3):1103-6.
5. Storass E, Holmaas G, Gravdal K, Borretzen A, Eikesdal HP. Lethal pneumonitis after docetaxel chemotherapy: case report and review of the literature. *Acta Oncologica*, 2013;52:1034-54.
6. Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer*. 2002;94:847-53.
7. Wang GS, Yan KY, Perng RP. Life-threatening hypersensitivity pneumonitis induced by docetaxel (taxotere). *Br J Cancer*. 2001;85(9):1247-50.
8. Kuip E, Muller E. Fatal pneumonitis after treatment with docetaxel and trastuzumab. *Neth J Med*. 2009;67(6):237-9.
9. Alsamarai S, Charpidou AG, Matthey RA, Confeld D, Syrigos KN, Saif MW, et al. Pneumonitis related to docetaxel: case report and review of the literature. *In vivo*. 2009;23(4):635-8.
10. Taj A. Docetaxel-induced hypersensitivity pneumonitis mimicking lymphangitic carcinomatosis in a patient with metastatic adenocarcinoma of the lung. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2013;6(3-4):117-9.
11. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4963-70.
12. Binder D, Hübner RH, Temmesfeld-Wollbrück B, Schlattmann P. Pulmonary toxicity among cancer patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine: a meta-analysis of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(6):1575-83.