

## Neumonía intersticial no específica (NINE) secundaria al tratamiento con imatinib. A propósito de un caso y revisión de la literatura

Carlos Azofra-Macarrón<sup>1</sup>, Dimas Manuel Robaina-Cabrera<sup>1</sup>, Manuela Anta-Fernández<sup>2</sup>, Andrea González-Pascual<sup>2</sup>, Carlos De Miguel-Sánchez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Sierrallana. Torrelavega (Cantabria). España

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Sierrallana. Torrelavega (Cantabria). España

<sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Sierrallana. Torrelavega (Cantabria). España

Recibido: 11/06/2017

Aceptado: 30/10/2017

En línea: 31/12/2017

**Citar como:** Azofra-Macarrón C, Robaina-Cabrera DM, Anta-Fernández M, González-Pascual A, De Miguel-Sánchez C. Neumonía intersticial no específica (NINE) secundaria al tratamiento con imatinib. A propósito de un caso y revisión de la literatura. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Dic); 2(3): 128-130.

**Autor para correspondencia:** Carlos Azofra-Macarrón. [azofra182@hotmail.com](mailto:azofra182@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Imatinib
- ▷ Fibrosis pulmonar
- ▷ Leucemia mieloide crónica

### Keywords

- ▷ *Imatinib*
- ▷ *Pulmonary fibrosis*
- ▷ *Chronic myeloid leukemia*

### Resumen

Imatinib es un inhibidor potente y selectivo de la proteína tirosina kinasa BCR-ABL con eficacia clínica significativa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). La toxicidad pulmonar inducida por imatinib tiene un amplio rango de presentación, siendo la neumonitis intersticial un cuadro descrito excepcionalmente en la literatura. Los casos se presentan habitualmente como neumonía intersticial no específica (NINE), y la evolución es generalmente favorable tras la retirada del fármaco y la instauración de tratamiento esteroideo. Presentamos el caso de un paciente varón de 74 años con neumonitis intersticial inducida por imatinib durante el tratamiento de LMC en fase crónica.

### Abstract

*Imatinib is a powerful and selective inhibitor of the protein tyrosine kinase BCR-ABL with clinical significant efficacy for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). Pulmonary toxicity induced by Imatinib has got a wide range of presentations and symptoms, being the interstitial pneumonitis an exceptional example regarding literature. In this case, patients normally show a non specific interstitial pneumonitis and evolution is generally good after treatment withdrawal and therapy with esterooids. We present the case of a 74 years old male with interstitial pneumonitis caused by Imatinib prescribed for CML in chronic phase.*

### Puntos destacados

- ▷ Es importante el seguimiento del área respiratoria durante el tratamiento con imatinib mediante exploración sistemática y radiología simple.
- ▷ Se ha de vigilar la aparición de síntomas como fiebre, disnea o tos para poder identificar rápidamente casos de afectación neumológica e instaurar tratamiento precoz.

miento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos KIT positivos. Imatinib es un fármaco generalmente bien tolerado, consistiendo sus efectos secundarios más comunes en: toxicidad hematológica (neutropenia, anemia, trombopenia), retención hídrica y edemas, trastornos gastrointestinales (náuseas, diarreas, vómitos) así como espasmos y calambres musculares, siendo la toxicidad pulmonar en su forma de neumonitis intersticial una entidad rara.

## Introducción

El imatinib es un inhibidor de la enzima tirosina kinasa (ITC) de primera generación. Los ITC son inhibidores multikinasa, inhibiendo BCR-ABL (diana primaria), pero también otras dianas (*off-target*); de este modo, imatinib actúa también sobre el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ ) y sobre KIT (protooncogén receptor de tirosina kinasa), estando aprobado su uso en la actualidad para la LMC con gen BCR-ABL positivo, así como para el trata-

## Caso clínico

Varón de 74 años, exfumador de 2 paquetes/año con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular (anticoagulado con dicumarínicos) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica tipo bronquitis crónica.

El paciente fue diagnosticado de LMC BCR-ABL positivo en fase crónica (índice de Sokal alto, índice de Hasford intermedio) en abril de 2016 iniciándose

tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg/día y alcanzando respuesta citogenética completa a los 3 meses del inicio de tratamiento, con buena tolerancia inicial del mismo y sin efectos secundarios reseñables hasta septiembre de 2016, cuando ingresó por sospecha de trombosis venosa profunda (TVP) de la extremidad inferior derecha sin otra sintomatología asociada.

En la exploración física al ingreso, el paciente estaba afebril, con tensión arterial de 110/70, frecuencia cardíaca de 77 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto y saturación de O<sub>2</sub> de 94% (respirando oxígeno a 2 litros).

A la auscultación cardiopulmonar estaba arritmico con murmullo vesicular conservado, las extremidades inferiores tenían pulsos presentes, sin edemas, presentando un empastamiento en la zona gemelar de la extremidad inferior derecha con dolor a la presión y a la deambulación, signo de Homans positivo y adenopatías en región inguinal izquierda rodaderas, no adheridas y de pequeño tamaño. El resto de la exploración no mostró alteraciones reseñables.

## Pruebas complementarias

El hemograma y la bioquímica general fueron normales y sólo destacaba un INR de 5,24 y un dímero D de 1.730 (valores normales 0-500). Los marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, CEA, CA 19.9, PSA) fueron normales.

La ecografía Doppler de extremidades inferiores mostró signos de TVP a nivel de vena gemelar interna así como múltiples colaterales trombosadas en territorio de safena externa.

La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax (**Figura 1**) mostró un patrón de afectación intersticial difuso bilateral con un patrón de tipo NINE fibrótica: afectación en vidrio deslustrado parcheado, reticulación intersticial peribroncovascular, bandas intersticiales intralobulillares y perilobulillares, y bronquiectasias de tracción de distribución difusa y bilateral). Además mostró un moderado derrame pleural bilateral asociado.



Figura 1. TAC torácico y radiografía de tórax al inicio del cuadro respiratorio

## Evolución

Tras descartar posibles causas infecciosas y oncológicas, y ante la sospecha final de toxicidad farmacológica pulmonar, se retiró el tratamiento con imatinib y se inició tratamiento esteroideo a dosis de 1 mg/kg/día durante el ingreso. Al alta se instauró tratamiento de 10 mg en pauta descendente con buena evolución tanto clínica como radiológica (**Figura 2**). A los 10 días de tratamiento el TAC de control mostró resolución completa del patrón intersticial pulmonar. Dos meses después se reintrodujo el imatinib con buena evolución hasta la fecha.

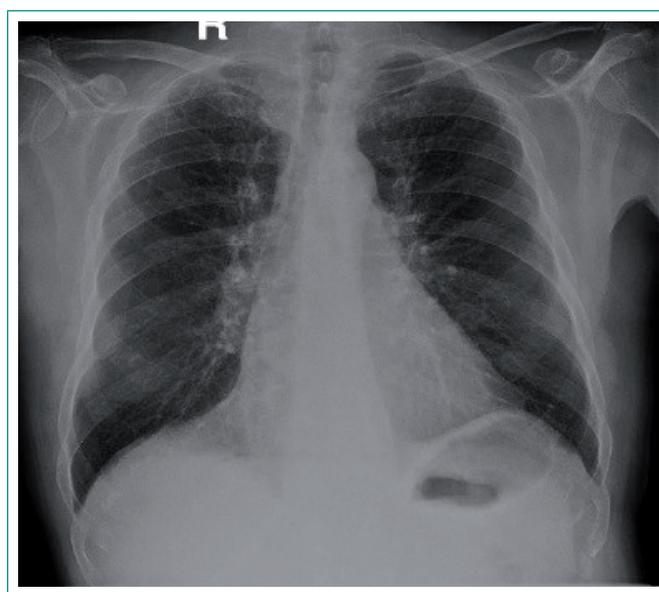


Figura 2. Radiografía de tórax al alta

## Discusión y conclusiones

El imatinib es un fármaco generalmente bien tolerado aunque se han descrito complicaciones pulmonares con un amplio rango de presentación clínica, desde la disnea y la tos, presentándose en el 7-10% y 10-14% de los pacientes respectivamente<sup>1-3</sup>, hasta otras más graves como el derrame pleural o la neumonitis intersticial. Esta última es una complicación pulmonar muy infrecuente, con muy pocos casos descritos en la literatura (la mayoría en Japón) con tasas en todo caso siempre inferiores al 2% de los pacientes tratados<sup>4,5</sup>. La etiopatogenia del proceso no está del todo clarificada en la actualidad y se consideran posibles mecanismos tanto idiosincrásicos como de tipo citotóxico<sup>6</sup> (**Tabla 1**).

La neumonitis intersticial durante el tratamiento con imatinib se presenta con un promedio de 10 a 282 días (media 49 días) tras el inicio del tratamiento (dosis entre 200-600 mg/día). Los factores de riesgo asociados son dosis elevadas y reexposición al imatinib<sup>4,6,7</sup>. Se ha observado mayor prevalencia en pacientes de mayor edad con enfermedades pulmonares previas como la tuberculosis, el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>4</sup>.

La neumonitis inducida por imatinib puede cursar de forma paucisintomática, como en el caso actual, aunque lo más común es que se presente con manifestaciones clínicas inespecíficas como tos, disnea e hipoxemia, pudiendo derivar rápidamente en insuficiencia respiratoria aguda.

En nuestro caso el paciente recibía 400 mg/día de imatinib como tratamiento de su LMC en fase crónica, ingresando para estudio en nuestro centro por una clínica de TVP en contexto de anticoagulación, con ausencia de síntomas respiratorios concomitantes, siendo la neumonitis intersticial un hallazgo incidental dentro del estudio de las posibles causas de TVP.

El diagnóstico se fundamenta en los datos de la historia (relación causal con ingesta del fármaco), síntomas clínicos, hallazgos radiológicos y de anatomía patológica. Es importante un diagnóstico temprano, así como la exclusión de otras causas potenciales de lesión pulmonar tales como procesos infecciosos, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca<sup>8</sup>.

El tratamiento del cuadro consiste en la retirada del imatinib y en la instauración de tratamiento con corticoides sistémicos a dosis de 1 mg/kg/día, siendo

Autores	Año	Sexo	Edad	Patología de base	Imatinib (mg/día)	Lapso inicio (meses)	Patrón radiológico (TAC)	Biopsia pulmonar (patrón)	Tratamiento	Evolución clínica	Reintroducción imatinib, otros ITC	Reaparición de neumonitis posreintroducción
Kim TH, Kim BG, et al	2010	Varón	68	LMC	400	4	Patrón intersticial difuso	Edema septal, fibrosis e infiltrado inflamatorio mixto	Corticoides (1 mg/kg/día)	Exitus	-	-
Yokoyama, et al	2004	Varón	64	LMC	400	3	Patrón intersticial difuso	Destrucción septos alveolares y fibrosis con infiltrado eosinófilo	-	Mejoría y resolución completa	No	-
Go SW et al	2013	Varón	43	LMC	400	2	Patrón intersticial difuso	Fibrosis alveolar con proliferación de neumocitos tipo II	Corticoides (1 mg/kg/día)	Mejoría	Sí	No
Onishi K	2006	27 casos		23 LMC 4 GIST	400	2	Patrón intersticial difuso	Inflamación crónica	Corticoides	23 mejoría 4 no mejoría	Sí a 11 pacientes	4 pacientes
Tae Hon K	2010	Varón Varón	68 71	LMC LMC	400 400	3 3	Patrón intersticial difuso	Edema septal con fibrosis y células inflamatorias	Corticoides (1 mg/kg/día)	No mejoría Mejoría	No No	- -
Eskazan AE	2012	Varón	43	LMC	400	20	Patrón intersticial difuso	Inflamación intersticial no específica	Corticoides (1 mg/kg/día)	Mejoría	No	-
Ishiki	2004	Mujer	78	LMC	400	1	Patrón intersticial difuso	-	Corticoides	Mejoría	No	-
Seki	2007	Varón	70	GIST	-	3	Patrón intersticial difuso	-	-	Mejoría	Sí	Sí

**Tabla 1.** Resumen evolutivo de las distintas series y casos citados

la evolución favorable en la mayoría de los casos<sup>3,4</sup>. Sin embargo en aquellos pacientes en los que la enfermedad ya ha progresado la curación no suele ser posible y el desenlace es, a menudo, fatal. En nuestro caso, la evolución fue favorable tras la retirada del fármaco y el tratamiento con corticoides.

Es fundamental, asimismo, descartar etiología infecciosa del cuadro antes de iniciar tratamiento con corticoides sistémicos. Además, se han comunicado casos de la reintroducción exitosa del imatinib u otros ITC tras la recuperación de la neumonitis sin reaparición de la misma<sup>4</sup>.

## Bibliografía

- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003 Mar 13; 348(11): 994-1004. Doi: 10.1056/NEJMoa022457.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002 Feb 28; 346(9): 645-652. Erratum in: *N Engl J Med.* 2002 Jun 13; 346(24): 1923. Doi: 10.1056/NEJMoa011573.
- Go SW, Kim BK, Lee SH, Kim TJ, Huh JY, Lee JM, et al. Successful Rechallenge with Imatinib in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia Who Previously Experienced Imatinib Mesylate Induced Pneumonitis. *Tuberc Respir Dis.* 2013 Dec; 75(6): 256-259. <https://doi.org/10.4046/trd.2013.75.6.256>.
- Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, Ohno R. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia.* 2006 Jun; 20(6): 1162-1164. Doi: 10.1038/sj.leu.2404207.
- Eşkazan AE, Salıhoğlu A, Erturan S, Soysal T. Interstitial pneumonitis in a patient with chronic myeloid leukemia. *Turk J Haematol.* 2013 Dec; 30(4): 435-436. Doi: 10.4274/Tjh.2012.0115. Epub 2013 Dec 5.
- Lee NR, Jang JW, Kim HS, Yhim HY. Imatinib mesylate-induced interstitial lung disease in a patient with prior history of Mycobacterium tuberculosis infection. *Korean J Intern Med.* 2015 Jul; 30(4): 550-553. Doi: 10.3904/kjim.2015.30.4.550.
- Sugaya A, Ishiguro S, Mitsushashi S, Abe M, Hashimoto I, Kaburagi T, et al. Interstitial lung disease associated with trastuzumab monotherapy: A report of 3 cases. *Mol Clin Oncol.* 2017 Feb; 6(2): 229-232. Doi: 10.3892/mco.2016.1113.
- Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol.* 2006 Mar; 17(3): 372-379. Epub 2005 Nov 16. Review. Doi: 10.1093/annonc/mdj057.