

Utilidad de la hemoperfusión con Polimixina B en la enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva asociada a anti-MDA5

Laura Jiménez-de la Cruz^{ID}, Laura Martínez-Díaz^{ID} e Ismael Calero-Paniagua^{ID}

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de La Luz, Cuenca, España

Recibido: 05/07/2022

Aceptado: 14/02/2023

En línea: 30/04/2023

Citar como: Jiménez-de la Cruz L, Martínez-Díaz L, Calero-Paniagua I. Utilidad de la hemoperfusión con Polimixina B en la enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva asociada a anti-MDA5: a propósito de un caso. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (abril); 8 (1): 29-31. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n1a10>.

Cite this as: Jiménez-de la Cruz L, Martínez-Díaz L, Calero-Paniagua I. Use of Polymyxin-B hemoperfusion in rapidly progressive interstitial lung disease associated with anti-MDA5: report of a case. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (April); 8 (1): 29-31. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n1a10>.

Autor para correspondencia: Laura Jiménez-de la Cruz. laura_jc_1992@hotmail.com

Palabras clave

- Enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva
- Anti-MDA5
- Dermatomiositis
- Hemoperfusión
- Polimixina B

Resumen

La dermatomiositis asociada a anticuerpos anti-MDA5 engloba diferentes fenotipos clínicos como son la vasculopatía cutánea, la afectación reumatológica y la enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva, la cual implica peor pronóstico. Esta afectación puede suponer un reto en la práctica clínica por la complejidad para llegar al diagnóstico y la refractariedad en los tratamientos. Se recomienda iniciar una terapia combinada basada en glucocorticoides a altas dosis e inmunosupresores clásicos. En casos refractarios se han descrito otros tratamientos como la plasmaféresis, las inmunoglobulinas IV, tofacitinib o la hemoperfusión con Polimixina B.

Keywords

- Rapidly progressive interstitial lung disease
- Anti-MDA5
- Dermatomyositis
- Hemoperfusion
- Polymyxin B

Abstract

Dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibodies encompasses different clinical phenotypes like cutaneous vasculopathy, rheumatological disease, and rapidly progressive interstitial lung disease, which imply a worse prognosis. This amount of involvement can be a challenge in clinical practice due to the complexity of finding a diagnosis and the treatment's refractoriness. Starting a combination therapy based on high-dose glucocorticoids and classical immunosuppressants is recommended. Experts have described other treatments for refractory cases such as plasmapheresis, IV immunoglobulins, tofacitinib, or Polymyxin-B hemoperfusion.

Puntos destacados

- El caso presentado es de especial interés por la complejidad del diagnóstico y tratamiento. La evidencia en el uso de hemoperfusión con polimixina B es escasa, basada en series de casos. Mostramos nuestra experiencia, en la que su efecto inmediato contribuyó a la mejoría del paciente permitiendo mantenerlo estable hasta que comenzaron a ser efectivos los inmunosupresores pautados.

Introducción

Caso clínico

Antecedentes personales, enfermedad actual y exploración física

Varón de 65 años, exfumador de 40 paquetes/año, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Ingresa por disnea progresiva de 2 meses de evolución con empeoramiento en la última semana junto con fiebre, tos y dolor pleurítico izquierdo. Había consultado con su médico de atención primaria, quien le pautó Levofloxacino por sospecha de neumonía sin mejoría.

A la exploración física llamaba la atención una saturación de O₂ basal 86 % con crepitanes en velcro hasta el tercio inferior bilateral. Además, presentaba discreta descamación en cara interna de 1º y 2º dedo de ambas manos, sugerentes de manos de mecánico, que el paciente refería haber notado en el último mes. El resto de exploración era normal. Análiticamente destacaba leucocitosis con neutrofilia, proteína C reactiva (PCR) elevada y pO₂ 59 mmHg. En la radiografía de tórax se apreciaban infiltrados parcheados bibasales. Se decidió ingreso con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y se inició antibioterapia de amplio espectro y oxigenoterapia a 2 lpm.

Pruebas complementarias

Se amplió estudio con analítica en la que llamaba la atención VSG 48mm/hora, ferritina 4475.6 ng/mL (30-300), CK 255 U/L (20-190) y PCR 21 mg/dL (0-5). Presentaba ANA a título 1/160 patrón moteado con ENA y ANCA negativos. El

complemento, crioglobulinas y marcadores tumorales fueron negativos. Los hemocultivos, serología para neumonías atípicas y antigenuria de *S. pneumoniae* y *Legionella* fueron negativos.

Se realizó un TC torácico con contraste en el que se objetivaron pequeños focos de consolidación parcheados periféricos y bilaterales con dilataciones bronquiales en el seno de alguno de ellos, sugestivos de neumonía organizada (figura 1). Las pruebas de función respiratoria iniciales fueron: FEV1/FVC 78 %, FEV1 93 %, DLCO 74 %, TLC 84 %, VR 151 %. Test de la marcha con sat O₂ inicial 92 % y O₂ final 89 %. Se realizó una broncoscopia sin observar lesiones, con broncoaspirado con cultivos estériles y lavado broncoalveolar con 80 % de macrófagos espumosos, células mononucleares y 20 % de PMN, con cociente CD4/CD8 3.2. Durante el ingreso, se solicitaron otras pruebas complementarias como EMG, ENG que mostraron discreta miopatía de miembro superior derecho por lo que se realizó biopsia de músculo deltoides que no mostró hallazgos. También se realizó TC abdomino-pélvico sin alteraciones y PET-TC que mostró un infiltrado intersticial bilateral pulmonar sugestivo de patología inflamatoria (figura 2).

Tras descartar patología infecciosa o tumoral y habiendo descartado infección activa por VIH, VHB y VHC, se inició tratamiento con prednisona 50mg/día en pauta descendente ante la sospecha de etiología inflamatoria. Dada la

sospecha de miopatía inflamatoria se solicitaron anticuerpos específicos a un laboratorio externo.

Dos semanas más tarde, el paciente refería escasa mejoría y presentaba una sat O₂ 90 % con gn a 2 lpm. Se recibió la confirmación de la presencia de anticuerpos anti-MDA5 positivos (título 85/100), por lo que se decidió tratar con pulsos de metilprednisolona (500 mg x3 días) asociado a *tacrolimus* (2 mg/12h) y rituximab (1 gr por 2 dosis separadas 2 semanas). El paciente fue dado de alta con diagnóstico de dermatomiositis amiopática con enfermedad pulmonar rápidamente progresiva asociada a anticuerpos anti-MDA5. El tratamiento al alta incluía oxigenoterapia a 2 lpm, prednisona 30 mg en dosis descendente, *tacrolimus*, calcio/vitamina D y risedronato.

Evolución

A pesar del tratamiento, seguía refiriendo disnea en las siguientes semanas. En una de las revisiones (dos meses después del ingreso) se objetivó saturación con gn a 4 lpm del 75 % con empeoramiento en la radiografía (figura 3) por lo que se decidió ingreso. Se repitió el TC de tórax, objetivándose opacidades en vidrio deslustrado y afectación pulmonar intersticial difusa compatible con neumonía intersticial fibrosante (NINE) (figura 4). Las pruebas de función respi-

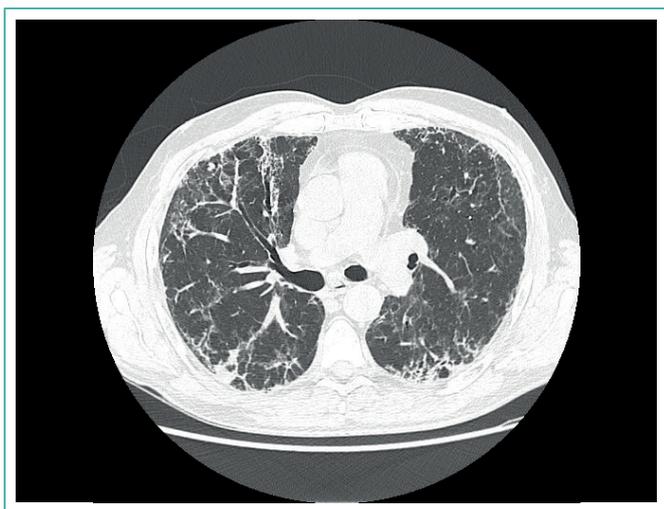


Figura 1. imagen de TC torácico con focos de consolidación parcheados y periféricos con dilataciones peribronquiales, sugestivos de neumonía organizada criptogénica (NOC).



Figura 3. Radiografía de tórax posteroanterior con infiltrado intersticial bilateral de predominio en bases y campos medios.



Figura 2. Corte de PET-TC en el que se objetiva un infiltrado intersticial bilateral sugestivo de patología inflamatoria.



Figura 4. Corte de TACAR que muestra engrosamiento peribroncovascular y perilobular con distorsión de la arquitectura pulmonar junto con bronquiectasias por tracción sin zonas de panalización, compatible con neumonía intersticial no específica (NINE).

ratoria en ese momento mostraban FEV1-FVC 85.5 % con una DLCO 45.5 %. Debido a la mala evolución, se decidió traslado urgente a otro centro para realizar tratamiento con hemoperfusión con polimixina B (dos sesiones de 4 horas a 100ml/h). El paciente experimentó una rápida mejoría clínica, siendo remitido de nuevo a nuestro hospital donde se trató con inmunoglobulinas IV (120 gr repartidos en 2 días), que después se repitieron de forma mensual durante 6 meses. El paciente presentó progresiva mejoría clínica, analítica (descenso de niveles de ferritina y RFA) y radiológica.

En los siguientes meses continuó con una evolución favorable. Actualmente se encuentra con disnea de moderados esfuerzos, con necesidad de oxigenoterapia domiciliar a 2 lpm y concentrador portátil para caminar. Analíticamente normalización de ferritina y PCR. Presenta estabilidad desde el punto de vista radiológico, con una disminución de los signos de actividad (áreas de aumento de atenuación en vidrio deslustrado) según el último TC de control. En cuanto al tratamiento de mantenimiento hubo que suspender tacrolimus por empeoramiento de la función renal. Actualmente está en tratamiento con prednisona 2.5 mg/24h, micofenolato mofetilo 500 mg 2 comprimidos/12h y rituximab 500 mg semestral.

Diagnóstico

Dermatomiositis amiopática asociada a anticuerpos anti-MDA5 con enfermedad pulmonar rápidamente progresiva.

Discusión y conclusiones

Se describe un caso de dermatomiositis amiopática con enfermedad pulmonar rápidamente progresiva (RP-ILD) asociada a anticuerpos anti-MDA5 o anti-melanoma differentiation-associated gene 5. Estos anticuerpos son específicos de miopatías inflamatorias, presentes en el 13-26 % de los pacientes. Su presencia se ha asociado a distintos fenotipos clínicos: neumonía intersticial rápidamente progresiva (RP-ILD) con mal pronóstico y una supervivencia a los 90 días del 67 %, como en el caso presentado; vasculopatía con Raynaud, úlceras cutáneas, necrosis y calcinosis, con pronóstico intermedio y afectación reumatológica consistente en artritis y artralgiás, con buen pronóstico^{1,2}.

De acuerdo con la Sociedad Europea de Respiratorio y la Sociedad Americana Torácica, se define RP-ILD a la neumonía aguda/subaguda intersticial con deterioro progresivo dentro de los tres primeros meses³.

Se han asociado varios factores de riesgo de mal pronóstico como opacidades en vidrio deslustrado generalizadas, empeoramiento de los infiltrados pulmonares a pesar de tratamiento y niveles de ferritina >1000 ng/mL³, los cuales presentaba el paciente del caso clínico.

La primera línea de tratamiento es la terapia combinada basada en glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) o triple terapia añadiendo ciclofosfamida IV^{4,5}. En los últimos años está cobrando importancia la administración de inmunoglobulinas IV como terapia inicial. En caso de intolerancia a los inhibidores de la calcineurina, otros inmunosupresores como micofenolato mofetilo o fármacos biológicos como anti-CD20 (rituximab), anti-CD25 (basiliximab) o inhibidores de la Jak quinasa (tofacitinib)^{4,5,6} también son opciones terapéuticas.

En casos refractarios está indicado añadir un nuevo inmunosupresor de los anteriormente citados o hacer un cambio a otro inmunomodulador y, si a pesar

de ello no hay mejoría, se pueden emplear terapias no farmacológicas como plasmáferesis, hemoperfusión con polimixina B, sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (VV-ECMO) y, en última instancia, trasplante pulmonar^{4,6,7,8}.

La hemoperfusión con polimixina B es una terapia que clásicamente se ha usado en casos de sepsis refractaria con disfunción multiorgánica y endotoxemia y, también como alternativa en SDRA. A través de un filtro extracorpóreo se absorben moléculas sanguíneas, toxinas, citoquinas inflamatorias y anticuerpos, incluyendo los anti-MDA5. Diferentes publicaciones apoyan su uso como terapia coadyuvante en RP-ILD asociada a anti-MDA5 por su acción inmediata y directa^{4,8}.

Tal y como se expone en este caso, la hemoperfusión con polimixina B podría ser útil en aquellos pacientes que experimentan un empeoramiento muy agresivo como tratamiento puente hasta el inicio de acción de otros inmunosupresores.

Bibliografía

- Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A *et al*. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases. *Neurology*. 2020; 95(1): e70-e78. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009727> (último acceso mar. 2023).
- Yamaguchi K, Yamaguchi A, Kashiwagi C, Sawada Y, Taguchi K, Umetsu K *et al*. Differential clinical features of patients with clinically amyopathic dermatomyositis who have circulating anti-MDA5 autoantibodies with or without myositis-associated autoantibodies. *Respir Med*. 2018; 140: 1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.010> (último acceso mar. 2023).
- González-Moreno J, Raya-Cruz M, Losada-López I, CACHEDA A, Oliver C, Colom B. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-MDA 5 antibodies without skin involvement: a case report and literature review. *Rheumatology International*. 2018; 38: 1293-1296. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-3991-7> (último acceso ene. 2023).
- Selva-O'Callaghan A, Romero-Bueno F, Trallero-Araguás E, Gil-Vila A, Ruiz-Rodríguez JC, Sánchez-Pernaute O *et al*. Pharmacologic Treatment of Anti-MDA5 Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2021; 7(4): 319-333. doi: <https://doi.org/10.1007/s40674-021-00186-x> (último acceso mar. 2023).
- Fujisawa, T. Management of myositis-associated interstitial lung disease. *Medicina*. [Internet]. 2021; 57(4): 347. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57040347> (último acceso feb.2023).
- Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, Ruiz-Rodríguez JC, Castellvi I, Rodríguez-Nieto MJ, Martínez-Becerra MJ *et al*; MEDRA5 (Spanish MDA5 Register) group. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(4): 776-790. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.03.007> (último acceso dic. 2022).
- Hamada-Ode K, Taniguchi Y, Kimata T, Kawaguchi Y, Shimamura Y, Kuwana M *et al*. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rapidly progressive interstitial pneumonitis accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. *Eur J Rheumatol*. 2015; 2(2): 83-85. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5047270/pdf/ejr-2-2-83.pdf> (último acceso marzo 2023).