Neumonía intersticial inducida por bloqueo androgénico máximo como tratamiento de cáncer de próstata avanzado

GUILLERMO MOLINA MANCERO^{1,a}, XAVIER PICÓN^{1,a},
FERNANDO DI TULLIO^{2,a}, GLENDA ERNST^{2,b}, PABLO DEZANZO^{3,a},
ALEJANDRO SALVADO^{2,a}, JULIO F. CHERTCOFF^{1,2,a}

¹Unidad de Cuidados Intensivos,
Hospital Británico de Buenos
Aires, Argentina.

²Servicio de Neumonología,
Hospital Británico de Buenos
Aires, Argentina.

³Servicio de Histopatología,
Hospital Británico de Buenos
Aires, Argentina.

^aMD.

^bPhD.

Este trabajo fue realizado sin
financiamiento.

Recibido el 8 de abril de 2016,
aceptado el 6 septiembre de
2016.

Correspondencia a:

Julio F Chertcoff

Hospital Británico de Buenos
Aires, Argentina.

Perdriel 74, Unidad de Cuidados
Intensivos, 2 ° piso; CP 1280AEB

TE: (5411) 43096400 int 2808

fchertcoff@yahoo.com.ar

Fatal interstitial lung disease associated with maximum androgen blockade. Report of one case

Maximum androgen blockade is the standard endocrine treatment for advanced prostate cancer. Interstitial lung disease in different degrees of severity, with low mortality and excellent response to treatment may appear with its use. We report a 77 years old patient with advanced prostate cancer who developed severe and progressive respiratory failure associated to bilateral pulmonary infiltrates, attributed to the direct effect of maximum androgen blockade. Despite the therapeutic efforts, the patient died. Lung pathology revealed Usual Interstitial Pneumonia.

(Rev Med Chile 2016; 144: 1356-1359)

Key words: Bicalutamide; Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Lung Diseases, Interstitial; Respiratory Failure; Respiratory Insufficiency.

El bloqueo hormonal máximo (BAM) con fármacos antiandrogénicos y análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, tales como bicalutamida y leuprorelina, constituyen en la actualidad el tratamiento endocrinológico estándar para el manejo del cáncer de próstata avanzado. Entre las reacciones adversas severas, se ha informado el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial en un número reducido de pacientes¹.

Presentamos un caso de enfermedad pulmonar intersticial de evolución subaguda en un paciente con bloqueo androgénico máximo.

Caso clínico

Hombre de 77 años, ex-fumador de 40 paquetes/año que cesó hace 30 años, antecedentes

de hipertensión arterial, hipotiroidismo y bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado que requirió marcapasos. Presentó adenocarcinoma semi-diferenciado de próstata con metástasis en pulmón, mediastino y hueso que fue tratado con doble bloqueo hormonal máximo (bicalutamida y leuprorelina) durante el último año. El paciente consultó por progresión de su disnea habitual, de clase funcional (CF) 1 a CF4, de una semana de duración, asociado a tos seca y registros febriles por lo que se interna. En el examen físico destaca apremio respiratorio, frecuencia respiratoria: 25 ciclos/min, frecuencia cardíaca: 96 latidos/min, presión arterial: 120/70 mm de Hg, temperatura 37°C y crepitaciones en ambas bases pulmonares. El laboratorio evidenció insuficiencia respiratoria (PaO₂: 56 mm de Hg), sin hipercapnia, hipercalcemia (Ca: 11,2 mg/dL), aumento de los reactantes

Figura 1. Tomografía de Tórax. Se observa el engrosamiento septal con áreas de vidrio esmerilado y consolidaciones bilaterales con broncograma aéreo en los lóbulos inferiores.

de fase aguda y leucocitosis. La tomografía de tórax mostró consolidaciones bilaterales con predominio en lóbulos inferiores y broncograma aéreo junto con áreas en vidrio esmerilado y engrosamiento septal (Figuras 1 a y b). Se inició tratamiento antibiótico interpretándose el cuadro como neumonía asociada a cuidados de la salud, aunque no se obtuvieron rescates microbiológicos en hemocultivos y urocultivo, no se realiza toma de muestra respiratoria invasiva por inestabilidad hemodinámica. Evoluciona con fibrilación auricular de alta respuesta ventricular (FAARV) y edema agudo de pulmón (EAP), lo que originó su ingreso a unidad coronaria donde inició ventilación no invasiva (VNI) y tratamiento farmacológico: Amiodarona (300 mg vía venosa), beta-bloqueantes y anti-agregación plaquetaria para la patología cardíaca aguda. Ante la falta de respuesta clínica, se realizó cateterismo cardíaco derecho que permitió descartar hipertensión pulmonar. Posteriormente, el paciente ingresó al servicio de Terapia Intensiva donde recibió tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro: vancomicina, meropenem, y ventilación no invasiva (VNI).

Debido a la progresión del cuadro de insuficiencia respiratoria y falta de respuesta a la VNI requirió intubación orotraqueal, conexión a ventilación mecánica e inicio de drogas vasopresoras. Evoluciona sin mejoría a pesar del tratamiento instaurado, se sospechó en este contexto de neumonía organizada, lo que motivó el tratamiento

con metilprednisolona 1 g/día por cinco días que luego continuó con prednisona 60 mg/día.

El cuadro clínico progresó a hipoxemia refractaria y continuó con evolución desfavorable produciéndose el deceso.

El tiempo de estadía hospitalaria fue de un total de 21 días de los cuales cinco correspondieron a internación en sala general, 9 en Unidad coronaria y los últimos 7 días en Unidad de Terapia Intensiva.

El resultado de la anatomía patológica de la muestra pulmonar post-mortem reveló la presencia de neumonía en organización (OP) y neumonía intersticial usual (UIP) (Figuras 2 a y b).

Discusión

El adenocarcinoma es el tipo más común del cáncer de próstata; la mediana de edad al momento del diagnóstico es de 66 años². En estadios avanzados, el bloqueo androgénico máximo, es el tratamiento endócrino estándar para el cáncer de próstata. Bicalutamida es un anti-andrógeno no esterooidal que se usa como parte del BAM con mínima toxicidad³. Las reacciones adversas más frecuentes son: dolor pélvico, astenia, constipación, diarrea y hematuria, aunque también han sido reportados pacientes que desarrollaron enfermedad intersticial pulmonar luego de iniciar el tratamiento⁴⁻⁶. El primer caso reportado de

Figura 2. Biopsia Pulmonar. **A)** Se observa taponamiento fibroconectivo de vías aéreas distales (cuerpos de Masson) H&E 100x. **B)** Patrón de compromiso en parches. H&E 40x.

toxicidad pulmonar por bicalutamida se remonta a 1998³.

El tratamiento antiandrogénico con bicalutamida se ha asociado a neumonía intersticial subaguda⁴⁻⁶ y neumonía eosinofílica⁷; mientras que la leuprolina se ha asociado a neumonía intersticial subaguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), derrame pleural sanguinolento y miositis^{6,8-13}.

Se ha descrito que la neumonía intersticial inducida por los fármacos anti-andrógenos no esteroideos como bicalutamida, se inicia por lo general a partir de los 2-8 meses de uso y que estos efectos se presentan especialmente con dosis mayores a 50 mg/día⁵. Los agonistas de la hormona luteinizante-hormona reguladora de gonadotropina como leuprolide también ocasionan neumonía intersticial^{3,5}. Algunos autores han sugerido que la toxicidad pulmonar inducida por estas drogas podría estar relacionada con un efecto directo de las mismas o por un mecanismo de hipersensibilidad^{5,6}. Se considera por tanto a la fibrosis pulmonar inducida por bicalutamida una condición extremadamente rara pero severa y a veces fatal a pesar del tratamiento instaurado⁸.

En el caso de nuestro paciente, todos los factores predisponentes antes descritos estuvieron presentes: varón mayor de 65 años, con BAM mayor a ocho meses de duración con dosis de bicalutamida mayor a 50 mg/día y administración concomitante de leuprolide. Las imágenes radiológicas son com-

patibles, la ausencia de microorganismos aislados en las diferentes muestras biológicas asociado a mala respuesta al tratamiento antibiótico, reforzaron el diagnóstico.

A pesar de los esfuerzos realizados el paciente falleció. Si bien algunos casos presentados en la literatura, mostraron una mejoría clínica rápida con la retirada de bicalutamida-leuprolide más corticoides sistémicos alcanzando buen pronóstico en el evento agudo, en otros casos la progresión de la enfermedad pulmonar condujo a la muerte que fue atribuida al episodio de fibrosis pulmonar^{8,9}. Para concluir, en el caso descrito, la anatomía patológica *post-mortem* fue determinante. Es el segundo caso reportado que muestra elementos de neumonía en organización (OP)³.

Referencias

1. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Piard F, Coudert B, Braud ML, Gabez P, et al. Nilutamide pneumonitis: a report on eight patients. *Thorax* 1992; 47: 622-7.
2. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer* 2016; 138: 1388-400.
3. McCaffrey JA, Scher HI. Interstitial pneumonitis following bicalutamide treatment for prostate cancer. *J Urol* 1998; 160 (1): 131.
4. Highlights of prescribing information. CASODEX®. Full prescribing information. Food and Drug Adminis-

- tration (FDA). Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>. Último acceso 09/01/2016.
5. Masago T, Watanabe T, Nemoto R, Motoda K. Interstitial pneumonitis induced by bicalutamide given for prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 763-5.
 6. Shioi K, Yoshida M, Sakai N. Interstitial pneumonitis induced by bicalutamide and leuporelin acetate for prostate cancer. *Int J Urol* 2003; 10: 625-6.
 7. Wong PW, Macris N, DiFabrizio L, Seriff NS. Eosinophilic lung disease induced by bicalutamide: a case report and review of the medical literature. *Chest* 1998; 113: 548-50.
 8. Azuma T, Kurimoto S, Mikami K, Oshi M. Interstitial pneumonitis related to leuporelin acetate and flutamide. *J Urol* 1999; 161 (1): 221.
 9. Shioi K, Sakai N, Yoshida M, Nakamura M. Successful recovery from interstitial pneumonitis, induced by bicalutamide and leuporelin acetate given as treatment for prostate cancer. *Hinyokika Kiyo* 2005; 51: 211-4.
 10. Crayton H, Bohlmann T, Sufit R, Graziano FM. Drug induced polymyositis secondary to leuprolide acetate (Lupron) therapy for prostate carcinoma. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 525-8.
 11. Gamelin L, Jeanson S, Chenue F, Gouello JP, Lainé-Cesac P, Bouachour G, et al. Acute respiratory distress syndrome after injection of leuporelin Therapie 1995; 50: 587-8.
 12. Wieder JA, Soloway MS. Interstitial pneumonitis associated with neoadjuvant leuprolide and nilutamide for prostate cancer. *J Urol* 1998; 159 (6): 2099.
 13. Bergner M, Rohacek M, Erne P. Inflammatory myopathy and severe rhabdomyolysis induced by leuprolide acetate therapy for prostate cancer: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 409.