

Neumonitis por mesalazina

F. Pascual Lledó, J. Calvo Bonachera, F. Carrasco Miras* y H. Sánchez-Martínez**

Unidad de Neumología. *Servicio de Medicina Interna. **Unidad de Digestivo.
Hospital La Inmaculada. Huerca-Overa. Almería.

El ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) es un fármaco que ha sido usado satisfactoriamente en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La enfermedad pulmonar asociada con la administración de 5-ASA se ha descrito raramente. Describimos un caso de alveolitis relacionada con 5-ASA en una paciente con enfermedad de Crohn. Se revisa la bibliografía disponible y se describen las características clínicas, biológicas, radiológicas y evolución de esta complicación.

Palabras clave: Ácido 5-aminosalicílico. Mesalamina. Mesalazina. Alveolitis. Neumonitis por hipersensibilidad. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 309-311

Pneumonitis due to mesalazine

5-aminosalicylic acid (5-ASA) has been used to treat inflammatory bowel disease satisfactorily. Lung disease related to 5-ASA administration has been described only rarely. We report a case of alveolitis related to 5-ASA treatment in a woman with Crohn's disease. We review the literature and describe clinical, biological and radiological manifestations, along with the clinical course of this complication.

Key words: 5-aminosalicylic acid. Mesalamine. Mesalazine. Alveolitis. Pneumonitis due to hypersensitivity. Inflammatory bowel disease. Crohn's disease.

Introducción

El ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), llamado mesalamina en los EE.UU. y mesalazina en Europa, se ha diseñado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)¹. Se han descrito efectos secundarios como pancreatitis, miocarditis, nefritis intersticial y síndrome nefrótico¹, pero inusualmente se han mencionado complicaciones pulmonares²⁻¹⁰. Describimos un caso de toxicidad pulmonar por 5-ASA y se revisa la bibliografía.

Observación clínica

Mujer de 64 años, sin hábitos tóxicos, ama de casa, sin exposición ocupacional para enfermedad pulmonar, contacto con animales ni historia de alergia farmacológica. En febrero de 1995 ingresó por presentar durante un mes dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, malestar y febrícula, y fue diagnosticada de enfermedad de Crohn (EC). El tratamiento fue deflazacor 60 mg/día disminuyendo 7,5 mg/10 días, mesalazina (claversal) 3 g/día (1 g/8 h), ranitidina 300 mg/día, antiácidos de hidróxido aluminio-magnesio tras las comidas, y una pomada rectal local de vitaminas A y D y óxido de cinc.

En mayo de 1995 ingresó por presentar durante un mes astenia, anorexia sin pérdida de peso, disnea de ejercicio con incremento progresivo hasta mínimos esfuerzos, ligera tos y dolor retrosternal inespecífico, sin expectoración, hemoptisis, fiebre, edemas o síntomas intestinales. Su tratamiento era mesalazina 3 g/día (1 g/8 h) (dosis acumulada 420 g) y deflazacor 6 mg/48 h. Exploración: crepitantes teleinspiratorios secos en dos tercios inferiores bilaterales. No presentó acropaquias. En la radiografía de tórax se evidenció un patrón reticular fino bilateral con áreas parcheadas alveolares, en campos inferiores (fig. 1). En la gasometría arterial se apreció insuficiencia respiratoria parcial con gradiente elevado. El hemograma, la coagulación, la función hepática, metabólica y renal, el factor reumatoide, ANA, el complemento y las fracciones y proteinograma con inmunoglobulinas fueron normales. VSG de 42 mm. Espirometría: patrón restrictivo con test broncodilatador negativo. TC tórax: infiltrados intersticiales y alveolares parcheados sobre los lóbulos inferiores, sin adenopatías (fig. 2). Broncoscopia: sin alteraciones macroscópicas. Microbiología y citología del BAS y BAL no significativas. Celularidad del BAL: alveolitis eosinofílica (un 49% del recuento celular total) y predominio de las células T citotóxicas supresoras de fenotipo inductor. BTB sin alteraciones. El único tratamiento fue el cese del 5-ASA; se mantuvo el deflazacor 6 mg/48 h. La disnea y la auscultación pulmonar se normalizaron en 48-72 h; a la semana, estaba asintomática, con aclaramiento radiológico pero con moderada hipoxemia, hipocapnia, alcalosis respiratoria y gradiente alveoloarterial elevado; el patrón restrictivo había desaparecido. Al mes, la gasometría arterial también era normal. A los 3 meses reingresó por absceso perianal por recaída de su EC; no refirió ningún síntoma respiratorio.

Correspondencia: Dr. F. Pascual Lledó.
Unidad de Neumología. Hospital La Inmaculada.
Avda. Guillermo Reina, s/n.
04600 Huerca-Overa. Almería.

Recibido: 14-10-96; aceptado para su publicación: 7-1-97.

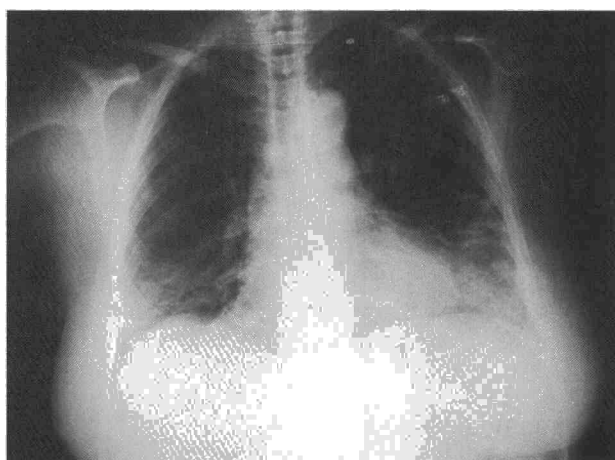


Fig. 1. Radiología de tórax PA que muestra patrón reticular fino bilateral con áreas parcheadas alveolares de predominio en campos inferiores.

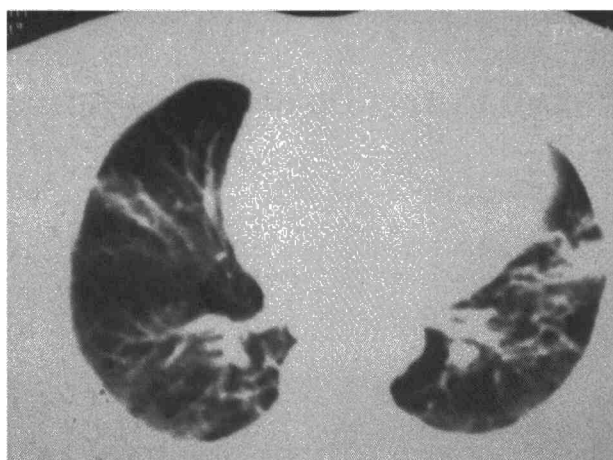


Fig. 2. TC de tórax en la que se aprecian infiltrados alvéolo-intersticiales parcheados sobre ambos lóbulos inferiores.

Comentario

El 5-ASA es la mitad activa de la sulfasalazina (SAZ) y se ha usado satisfactoriamente la EII¹. Hay diversas formulaciones para su administración oral o rectal: compuestos azo, preparados de liberación lenta (pentasa), formas de cubierta entérica (asacol, mesasal, rowasa, claversal, salofalk) y enemas rectales¹. La toxicidad pulmonar por 5-ASA sólo se ha descrito hasta el momento en 9 casos (6 mujeres y 3 varones), de edad variable (media: 50,9 ± 13,3 años, rango 30-67 años). Todos tenían colitis ulcerosa²⁻⁹. En 5 casos se administró previamente SAZ^{2-6,9}; las causas de su cese fueron *rash* cutáneo^{3,4,6}, artralgias⁹, enfermedad pulmonar intersticial⁵ y cambio a un régimen profiláctico con 5-ASA². En 2 pacientes hubo alergia a penicilinas y sulfamidas y en uno a penicilinas y eccema alérgico de contacto. Las formulaciones de 5-ASA asociadas con la toxicidad pulmonar fueron: pentasa en 2 casos^{3,4,8} y asacol⁶, salofalk⁷ y rectal⁵ en un caso, respectivamente. La dosis osciló entre 0,75 a 3,6 g/día (dosis acumulada: 3,75-4746 g). El único caso con administración rectal estaba recibiendo 1 g/día (dosis acumulada total: 10 g)⁵.

Puede transcurrir un amplio período de tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición de los síntomas respiratorios (5 días a 27 meses)²⁻⁹. En el momento del desarrollo de la enfermedad ninguno de los casos tuvo manifestaciones extraintestinales de su EII. En 2 casos se estaba administrando tratamiento esteroide v.o.^{2,7} y sólo dos tuvieron previa o simultáneamente recaída de su EII³⁻⁵. El hallazgo clínico más frecuente fue la disnea de esfuerzo progresiva^{2-5,9}. En algunos pudo encontrarse tos seca^{2,5-7}. En 2 casos se describió febrícula^{6,9} y en otros dos fiebre elevada^{2,4}. Ocasionalmente se asocia un *rash* cutáneo maculopapuloso eritematoso pruriginoso en las extremidades inferiores o generalizado³⁻⁵ y pérdida de peso (6,8-7 kg)^{6,9}. El esputo, sudores nocturnos o dolor pleurítico bilateral se han descrito cada uno en un caso, respectivamente^{2,6,9}. Los crepitantes secos bilaterales³⁻⁷ constituyen el hallazgo exploratorio más frecuente; también es posible la auscultación pulmonar normal³ o la disminución del murmullo vesicular⁹. No se han descrito cianosis o acropaquias.

La radiografía de tórax y la TC de tórax muestran típicamente un patrón intersticial bilateral, con infiltrados u opacidades micronodulares o reticulonodulares, gene-

TABLA I

<p>Hallazgos descritos en diversos tests inmunológicos</p> <p>Positividad del 60% en el test de degranulación de los basófilos (mastocitos) en presencia de 5-ASA³⁻⁴</p> <p>Índice de estimulación de 4:1 veces en el test de transformación linfocítica en presencia de 5-ASA, normalizado a los 14 días²</p> <p>Sensibilidad específica del anticuerpo IgG a 5 ASA</p> <p>Nivel sérico normal de procolágeno III peptidasa²</p> <p>Hallazgos anatomopatológicos descritos en la BTB²</p> <p>Alveolitis fibrosante</p> <p>Neumonitis intersticial con bajo grado de fibrosis</p> <p>Infiltrado septal alveolar de células redondas</p> <p>Neumocitos tipo II con atipias nucleares</p> <p>Edema intersticial</p> <p>Infiltrado inflamatorio focal de células mixtas con linfocitos y plasmocitos que llena los bronquiolos y las paredes bronquiales, sin fibrosis⁷</p>

BTB: biopsia pulmonar transbronquial.

TABLA II

Criterios diagnósticos de la neumonitis por 5-ASA

<p>Ausencia de cualquier otra etiología infecciosa o farmacológica (iatrógena)</p> <p>Concordancia entre la aparición de la disnea y la introducción del 5-ASA</p> <p>Sintomatología sola relacionada con el tratamiento con 5-ASA</p> <p>Ausencia de recaída de la EII</p> <p>Recuento celular diferencial del BAL con linfocitosis, eosinofilia y baja relación CD₄/CD₈</p> <p>Historia de hipersensibilidad a SAZ</p> <p>Test sanguíneo positivo a la degranulación de basófilos (mastocitos) en presencia de 5-ASA</p> <p>Ausencia de sobredosis de 5-ASA</p> <p>Mejoría rápida con desaparición de todas las anomalías clínicas, biológicas, radiológicas y de función pulmonar tras el cese del 5-ASA y sin tratamiento esteroide</p>

5-ASA: ácido 5-aminosalicílico; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; BAL: lavado broncoalveolar; SAZ: sulfasalazina.

ralmente difusos, pero frecuentemente con predominio bibasal. A veces se extiende a los lóbulos medios. Los infiltrados pueden confluír y ocasionalmente pueden ser progresivos simulando un edema pulmonar no cardiogénico^{2,5,7,8}. En un caso los infiltrados se encontraron especialmente en los ápices, asociados a un pequeño derrame pleural bilateral⁹. Puede haber reacción pleural interlobar. No se han descrito adenopatías².

El laboratorio es usualmente normal^{2,6,8}. Puede verse eosinofilia^{2,9}, VSG elevada^{3,5}, test de función hepática anormal^{3,4} y microhematuria⁹. El factor reumatoide ha sido negativo^{2,9} y los ANA pueden ser negativos^{2,9} o débilmente positivos⁹. El complemento fue normal en un caso². En el caso del derrame pleural se encontró un título elevado (1/400) de ANCA de patrón citoplásmico⁵, pero fue negativo en otro caso⁸. Otros hallazgos en los tests inmunológicos se describen en la tabla I. La biopsia cutánea en uno de los casos de *rash* cutáneo se informó de perivasculitis superficial en la dermis con predominancia linfocítica^{3,4}.

La gasometría arterial puede mostrar PaO₂ normal en reposo, con desaturación con el ejercicio^{6,8}, moderada hipoxemia⁶ o insuficiencia respiratoria parcial^{2,5}. La PaCO₂ puede estar disminuida⁷ o en el límite inferior⁶. Los tests de función pulmonar pueden ser normales^{3,4,7}, pero es típico el patrón restrictivo puro^{5,6}. En todos los casos en los que se midió la DLCO, se obtuvo un valor disminuido.

En el árbol bronquial no se aprecian lesiones macroscópicas. El BAL revela típicamente un incremento del recuento celular total, aunque también puede ser normal. El BAL muestra linfocitosis en todos los casos y eosinofilia en alguno. No se ha descrito neutrofilia. La relación CD₄/CD₈ en el BAL puede estar disminuida. También se ha descrito nivel normal de procolágeno-III peptidasa en el BAL. Los hallazgos de la biopsia pulmonar transbronquial se describen en la tabla I. No se ha descrito ningún caso con bronquiolitis obliterante o granulomas. En el caso del derrame pleural bilateral e infiltrados apicales se practicó biopsia pulmonar abierta que mostró neumonía eosinófila crónica⁹.

Otras exploraciones complementarias realizadas en algunos casos fueron: ECG, usualmente normal^{7,9}; en un caso, un ecocardiograma reveló hipertensión pulmonar con función ventricular izquierda normal⁶; la gammagrafía pulmonar ha sido normal en un caso⁹ y la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión no fue contributoria en otro⁷.

El cese del 5-ASA es el tratamiento de elección. En algunos casos se han asociado esteroides^{2,5,7}. Habitualmente se produce mejoría clínica completa de todos los síntomas y hallazgos en unas pocas semanas, con normalización de todas las manifestaciones cutáneas y respiratorias, radiografía de tórax, y test de función pulmonar, incluida la DLCO, e incluso otros parámetros como la presión de la arteria pulmonar o los tests sanguíneos patológicos (p.ej., el título de ANCA). En un caso, la remisión fue incompleta, permaneciendo disnea de ejercicio moderado. En otros 2 casos persistieron los hallazgos radiológicos, pero uno fue el que había desarrollado la neumonitis por SAZ.

Este caso coincide con las características descritas para la neumonitis por 5-ASA. Éste es el primero asociado a EII tipo EC y a la formulación claversal, indicando que esta complicación no depende del tipo de formulación del 5-ASA. La distribución parcheada de las lesiones puede explicar la ausencia de hallazgos histológicos en la biopsia pulmonar transbronquial. El recuento celular diferencial del BAL mostrando alveolitis linfocítica, con o sin eosinofilia, y, específicamente, una baja relación CD₄/CD₈ es típicamente característico de la neumonitis por hipersensibilidad relacionada con fármacos, el mecanismo patogénico más probable de la neumonitis por 5-ASA. Se han sugerido una serie de criterios diagnósticos para esta entidad^{3,4} (tabla II). Probablemente no sea necesario el cumplimiento estricto de todos estos^{6,10}. Por ejemplo, algunos casos han sido tratados previamente con SAZ² o salicilatos^{3,4} sin historia de intolerancia. En otros casos no se administraron previamente estos fármacos y se desarrolló toxicidad pulmonar por 5-ASA^{2,8}. El cese del 5-ASA puede ser suficiente para obtener una resolución completa de la enfermedad^{3,4,6,8,9}. La utilidad de asociar esteroides para acelerar la mejoría puede ser dudosa, pues incluso a bajas dosis no protegen del desarrollo de la neumonitis, como ocurrió en nuestro caso.

En conclusión, es necesario sospechar la toxicidad pulmonar relacionada con 5-ASA en pacientes con EII, con o preferiblemente sin síntomas intestinales, y que desarrollan anomalías respiratorias cuando están siendo tratados con este fármaco.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Abdullatif Ahmad Selawi, del Servicio de Radiología, y a Isabel Lledó por su colaboración en la traducción de las referencias en lengua alemana y francesa, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Allgayer H. Sulfasalazine and 5-ASA compounds. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 643-658.
- Hesselmann J, Kuhn M, Ostendorf PC, Huep W-W. Akute alveolitis bei colitis ulcerosa: extraintestinale organkompliation oder medicamentennebenwirkung. *Leber Magen Darmerkr* 1991; 21: 26-31.
- Lesur G, Savense H, Legros V, Ronveix E, Brion V, Parlier H et al. Éruption cutanée et pneumopathie d'hipersensibilité au cours d'un traitement par le 5-aminosalicylate. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 457.
- Le Gros V, Sanvese H, Lesur G. Lung and skin hypersensitivity to 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1991; 1: 970.
- Welte T, Hamm H, Fabel H. Mesalazine alveolitis. *Lancet* 1991; 338: 1.273.
- Reinoso MA, Schroeder KW, Pisani RJ. Lung disease associated with orally administered mesalamine for ulcerative colitis. *Chest* 1992; 101: 1.469-1.471.
- Lagler U, Schulthess HK, Khun M. Akute alveolitis unter mesalazin. *Schweiz Med Wschr* 1992; 122: 1.332-1.334.
- Declerck D, Wallaert B, Demarcq-Delerne G, Tennel A-B. Pneumopatia interstittiale diffuse iatrogène liée au 5-aminosalicylate. *Rev Mal Resp* 1994; 11: 292-293.
- Honeybourne D. Mesalazine toxicity. *Br Med J* 1994; 308: 533-534.
- Camus Ph, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151-183.