

Departamento de Medicina (Dr. J. Tornos) Sección de Neumología.
Residencia Sanitaria «Francisco Franco». Barcelona

FIBROSIS PULMONAR SECUNDARIA A LA ADMINISTRACION DE CICLOFOSFAMIDA

J. Morera, X. Formiguera, A. Aranda, F. Morell, S. Sendra.

Introducción

La ciclofosfamida es un agente alquilante ampliamente utilizado en el tratamiento de leucemias, linfomas, tumores sólidos, y también como inmunosupresor en los trasplantes, nefropatías, colagenosis, etc. Sus efectos secundarios más comunes son la de presión medular, la cistitis hemorrágica, disfunción testicular, alopecia, habiéndose descrito algunos pocos casos de toxicidad pulmonar en forma de neumonitis intersticial crónica y/o fibrosis pulmonar¹ (FPPC) (Fibrosis pulmonar por ciclofosfamida). Describimos un caso de FPPC en un paciente con leucosis linfóide crónica que apareció al cabo de unos diez años de tratamiento con ciclofosfamida.

Observación clínica

J.E., paciente varón de 79 años de edad. No fumador. Antecedentes familiares, profesionales y personales sin interés. Desde 25 años antes había padecido varios epitelomas basocelulares que habían sido tratados quirúrgicamente. Se le descubrió una leucosis linfóide crónica (LLC) que inicialmente no fue tratada debido a su buena tolerancia. Desde 10 años antes del ingreso se venía tratando con ciclofosfamida a dosis de 100-150 mg/d, de forma discontinuada por un tiempo total de al menos 6 años, habiéndose calculado una dosis total superior a 250 gr. e inferior a 300 gr. Su enfermedad hematológica en general evolucionaba bien y la administración de ciclofosfamida no había provocado efectos desagradables que pudieran

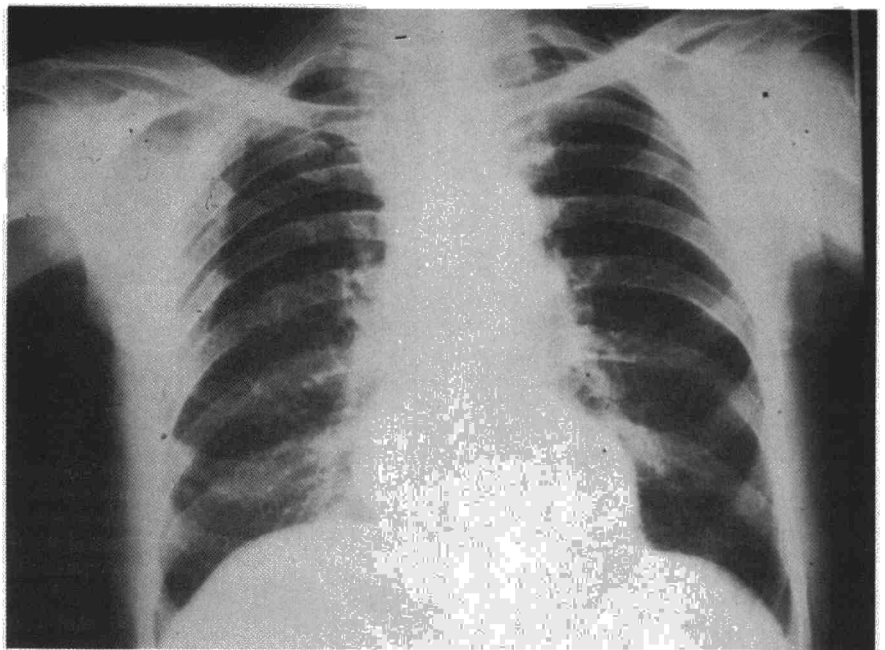


Fig. 1. Radiografía PA de Tórax. Se observa un patrón «reticulonodular» en ambas bases.

ser detectados. Se le habían practicado durante estos años varias radiografías de tórax que siempre fueron normales.

En febrero de 1976 cuando llevaba 6 meses ininterrumpidos de tratamiento empezó a presentar febrícula, tos, malestar general y dolores torácicos imprecisos. A partir de entonces empezó a aquejar disnea de esfuerzo progresiva, motivo por el cual fue ingresado.

En la exploración física se observó un paciente con estado general relativamente conservado. Palidez de piel y mucosas, discreta. Queratosis actínica en zonas expuestas de la piel. Adenopatías laterocervicales y axilares no dolorosas, rodade-

ras, de tamaño no superior a medio cm. de diámetro. Hepatomegalia de 2 cm. y esplenomegalia de un cm. por debajo de los rebordes costales. Se auscultaban estertores finos basales («crujidos» en celofán). No acropaquia. No se apreciaron otros datos de interés.

Los resultados de laboratorio más relevantes fueron: Hematíes = 3.800.000. Leucocitos 42.000 con el 80 % de linfocitos maduros. VSG = 60 a la 1.ª hora. PO₂ de 60 mmHg respirando aire ambiente. PCO₂ de 36 mmHg. La investigación de BK y de hongos en esputo fue negativa. Factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anti-tejido negativos. Glucosa, urea, creatinina, colesterol,

Recibido el día 26 de enero de 1979

lípidos, bilirrubina, GOT, GPT, fosf. alc. y ac., CPK, LDH, proteinogramacoagulación orina, sin alteraciones significativas en sus valores.

La radiografía de tórax demostró un infiltrado retículo-nodulillar fino, diseminado (fig. 1).

Las pruebas funcionales respiratorias fueron normales salvo el factor de transferencia TLCO que estaba disminuido al 60 % de lo previsto.

Se practicó broncofibroscopia que fue normal, recogiendo muestra de broncoaspirado para citología, y llevándose a cabo una biopsia pulmonar transbronquial sin complicaciones.

El estudio citológico del BAS demostró presencia de atipias nucleares del tipo de las halladas en pacientes con tratamiento con citostáticos.

El estudio anatomopatológico del fragmento obtenido mostró una amplia infiltración celular de los septos por células mononucleares preferentemente, y fibrosis septal extensa. Algunas de las células de revestimiento alveolar tenían núcleos grandes e hiper cromáticos.

Diagnóstico: Fibrosis pulmonar (fig. 2).

Se retiró la ciclofosfamida y se administraron durante 2 meses 20 mg/d de metil-prednisolona con ulterior reducción de la dosis.

La observación al cabo de un año no demuestra variación significativa ni en la radiología ni en el estudio funcional pulmonar. El paciente mantiene un estado general muy aceptable y no precisó de la administración de ningún otro citostático.

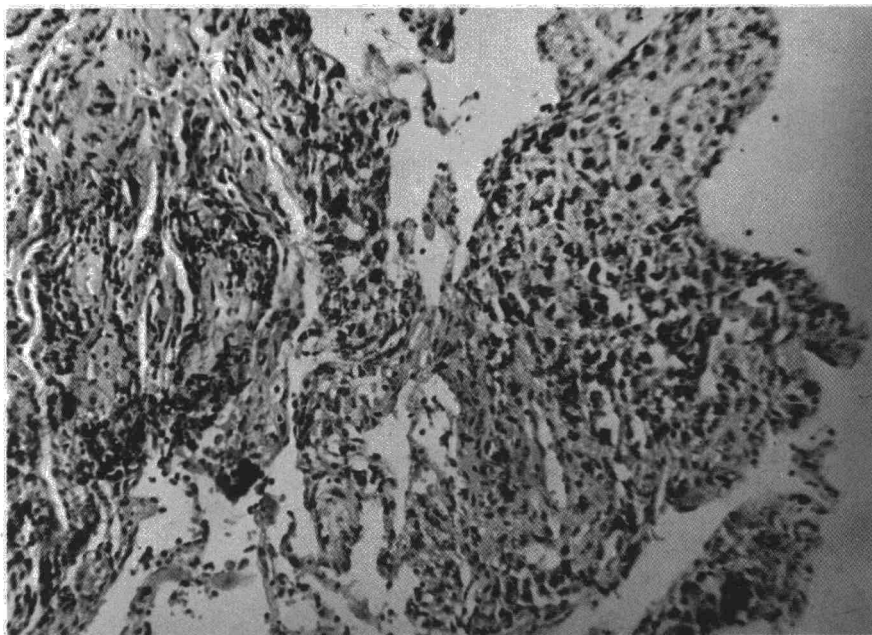


Fig. 2. Microfotografía de la biopsia transbronquial que evidencia la infiltración celular y la fibrosis de los septos.

Comentarios

Hasta 1976 solamente se habían publicado seis casos²⁵ de FPPC que hayan sido aceptados con un cierto grado de garantías en la literatura que ha revisado el tema^{1,6}, o existen al menos otros seis trabajos^{7,12} que incluyen uno o más casos de FPPC atribuibles a la administración de ciclofosfamida.

A falta de unos estudios experimentales y/o una más amplia casuística que sentencien la yatrogenia pulmonar por Ciclofosfamida como incontrovertible, en nuestra opinión los criterios que con mayor seguridad sustentan la entidad son: 1) exclusión de infecciones por virus, Penumocistis Carinii u otros gérmenes oportunisticos, que tan a menudo complican los procesos que precisan de la administración de Ciclofosfamida. 2) El que no hayan recibido otros fármacos, sobretudo otros citostáticos, potencialmente productos de fibrosis pulmonar. 3) Regresión, o cuando menos detención del curso de la enfermedad después de la supresión de la ciclofosfamida. 4) No haber sido irradiados en el área pulmonar. 5) No haber recibido dosis tóxicas de oxígeno. 6) No coexistir artritis reumatoide o colagenosis. 7) Un cierto grado de relación con la dosis total de ciclofosfamida administrada puesto que la FPPC se produciría por un mecanismo semejante al que origina el pulmón de Busulfán⁹ o sea sin que mediara una reacción de hipersensibilidad y por lo tanto en relación con la dosis aunque puedan admitirse excepciones. 8) Presencia de elementos citológico y/o his-

tológicos relativamente específicos de la FPPC que se han extrapolado entre los que se sabe que ordinariamente se encuentran en el pulmón de Busulfán.

Ninguno de los casos publicados hasta la actualidad reunirían todas estas condiciones.

El primer criterio no se cumple en algunos de los revisados^{7,12} puesto que se comprobó en ellos sobreinfección pulmonar por Pnemocistis Carinii y citomegalovirus⁷ y por Citomegalovirus¹². La no comprobación en otros no excluye totalmente las obre infecciones.

Referido al segundo criterio se observa que en los casos vistos por varios autores el régimen quimioterápico era múltiple^{2-5,8,11}. Estos fueron metrotexate, vincristina, mostaza nitrogenada, procarbazona, 5-fluoracilo, mercaptopurina, arabinósido-6-citosina, cardiolisina, la mayoría de ellos en regímenes de poliquimioterapia¹³. Los tres casos citados pero no detallados por Rosenow⁹ seguramente no habían recibido otro cotostático además de la ciclofosfamida.

El tercer criterio que es tenido muy en cuenta en la literatura se constató varios casos^{1,5,6,12}, y por lo contrario en otros casos¹¹, las lesiones radiológicas pulmonares no recidivaron con la readministración de ciclofosfamida. Consideramos que basar el diagnóstico de FPPC en este criterio puede ser equívoco por varias razones: a) en muchos casos se suprimen varias drogas simultáneamente, b) una sobrein-

fección puede ser autolimitada —como por ejemplo las producidas por virus— y c) porque hay que tener presente que en los casos de «pulmón de Busulfán» que como anteriormente hemos mencionado son semejante tienen en muchos casos un curso inexorable hacia el empeoramiento la muerte^{14,15}, a pesar del tratamiento con corticoides^{14,16,17}, aunque algunos autores hayan comprobado ejemplos de posible beneficio^{18,19}.

El cuarto criterio debe entenderse como que el paciente no haya recibido dosis de irradiación suficiente por ella misma para originar fibrosis pulmonar. Por ello puede considerarse no válido el caso de Topilow⁵ que recibió 2,500 rads sobre el área paraaórtica. Se cree que ambos procedimientos terapéuticos puedan potenciarse en su toxicidad pulmonar, posibilidad que explicaría el caso reseñado en¹⁰ que falleció con una fibrosis pulmonar difusa después de haber recibido 1.000 R. sobre el área mediastínica y 50 mg/d de ciclofosfamida durante nueve semanas.

En relación con el quinto criterio señalado no parece que la oxigenoterapia haya influido en ninguno de los casos publicados, cómo no sea como un factor más.

El intervalo entre el comienzo de la administración de Ciclofosfamida y la aparición de síntomas respiratorios oscila entre los casos reseñados entre cuatro semanas y tres años, siendo en alguno de ellos muy breve: tres-cuatro semanas¹², 2 meses⁶, 4 meses¹, un

mes⁴. Se especifica una relativa larga duración de tratamiento entre 2 y 3 años en los casos^{2,5,7}, habiendo recibido el caso comunicado por Karnofsky⁷ unos 250 mg., dosis parecida a la de nuestro caso. En cambio en el «pulmón de Busulfán» no ha habido ningún caso con una duración de menos de ocho meses¹⁸ y en un estudio prospectivo no se halló ninguna alteración radiográfica antes de los diez meses²⁰, siendo el intervalo¹⁷⁻¹⁹ medio para que se produzca la toxicidad pulmonar de unos 4 años²¹. Pensamos que aunque incluso con fármacos citostáticos muy directamente relacionados con la dosis como la Bleomicina¹³ se han visto casos de aparición con breve intervalo con dosis pequeñas probablemente por hipersensibilidad²² debería de esperarse que la FPPC se produjera después de dosis totales altas e intervalos prolongados de dosificación.

En la FPPC se han observado células atípicas en el esputo como en los casos de pulmón de Busulfán⁹ pero no es un dato concluyente puesto que no excluye otros procesos. Los rasgos histológicos, que aunque no específicos se consideran sugestivos del diagnóstico son básicamente: núcleos anormales de tamaño, hiper Cromáticos, en los neumocitos que tapizan los septos alveolares. El resto de hallazgos son aún más

inespecíficos (infiltración intersticial por células mononucleares e histiocitos, fibrosis intersticial, descamación de neumocitos tipo II, macrófagos intralveolares, etc.⁶).

Creemos que nuestro caso aún cuando no ha podido ser estudiado más que con los fragmentos de biopsia transbronquial, y por lo tanto sin las garantías que una biopsia a cielo abierto proporciona en cuanto al establecimiento del diagnóstico, reúne prácticamente todos los criterios para afirmar que se trata de una FPPC.

Su aparición fue tardía (a los 10 años de tratamiento) después de una dosis alta (aproximadamente 250 gr.), con muchos controles radiológicos previos normales, y una clínica de presentación lenta y solapada. Si bien no regresó con la supresión de la ciclofosfamida y la administración de corticosteroides, ésta no regresó después de una prolongada observación. La misma evolución descarta prácticamente cualquier otro tipo de sobreinfección puesto que hubiera sido evolutiva a la agravación o a la curación. No había recibido ningún otro citostático ni había sido irradiado. Finalmente las comprobaciones citológicas del BAS y la biopsia transbronquial fueron concordantes con los hallados en los restantes casos de la literatura.

Resumen

Los autores publican un caso de fibrosis pulmonar por ciclofosfamida en un paciente con leucemia linfóide crónica. La FP apareció al cabo de diez años de administración del fármaco y no progresó con la retirada del mismo. El diagnóstico se realizó por biopsia transbronquial y la exclusión de otros procesos. Los autores revisan la literatura sobre el tema e insisten en que los criterios para incluir un caso de FP como secundaria a ciclofosfamida deben ser rigurosos al máximo.

Summary

PULMONARY FIBROSIS SECONDARY TO THE ADMINISTRATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE.

The authors publish a case of pulmonary fibrosis by cyclophosphamide in a patient with chronic lymphoid leukemia. The pulmonary fibrosis appeared after ten years of administration of the drug and did not progress when the drug was retired. Diagnosis was made by transbronchial biopsy and the exclusion of other processes. The authors review the medical bibliography on this topic and insist that the criteria for including a case of pulmonary fibrosis as secondary to cyclophosphamide must be rigorous in the extreme.

BIBLIOGRAFIA

1. PATEL, A. R., SHAH, P. C., RHEE, H. L. y RAO, K. P.: Cyclophosphamide therapy and interstitial pulmonary fibrosis. *Cancer*, 38: 1542, 1976.
2. ANDRE, R., ROCHANT, H., DREYFUS, B., DUCHAMEL, G. y PECHERE, J.: Fibrose interstitielle diffuse du poumon au cours d'une maladie de Hodgkin traitée par des doses élevées d'endoxan. *Bull. Soc. Med. Hop.*, 118: 147, 1967.
3. RODIN, A. E., HAGGARD, M. E. y TRAVIS, L. B.: Lung changes and chemotherapeutic agents in childhood. *Am. J. Dis. Child.*, 120: 337, 1970.
4. DOHNER, V. A., WARD, H. P. y STANDARD, R. E.: Alveolitis during procarbazine, vincristine and cyclophosphamide therapy. *Chest*, 62: 636, 1972.
5. TOPILLOW, A. A., ROTHENBERG, S. P. y COTTRELL, T. S.: Interstitial pneumonia after prolonged treatment with cyclophosphamide. *Chest*, 64: 720, 1973.
6. MARK, G. J., LEHIMGAR-ZADEH, A. y RAGSDALE, B. D.: Cyclophosphamide pneumonitis. *Thorax*, 33: 89, 1978.
7. KARNOFSKY, D. A.: Late effects of immunosuppressive anticancer drugs. *Fed. Proc.*, 26: 925, 1967.
8. MESCHAN, I., DE ARMAS, C. R. y SCHARY, M.: Adult bronchopulmonary dysplasia. The similarity in roentgen and histopathologic appearance between some cases of oxygen toxicity, radiation pneumonitis, and postcytotoxic nonspecific bronchopneumonia. *Radiology*, 92: 612, 1969.
9. ROSENOW, E. C.: The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 77: 977, 1972.
10. Case records of the Massachusetts General Hospital. (Caso 26/1972). *N. Engl. J. Med.*, 286: 1405, 1972.
11. STUTZ, F. H., TORMEY, D. C. y BLOOM, J.: Nonbacterial pneumonitis with multidrug antineoplastic therapy in breast carcinoma. *Can. Med. Assoc. J.*, 108: 710, 1973.
12. Case Records of the Massachusetts General Hospital. (Caso 12/1978). *N. Engl. J. Med.*, 298: 729, 1978.
13. SOSTMAN, H. D., MATTHAY, R. A. y PUTMAN, C. E.: Cytotoxic drug-induced lung disease. *Am. J. Med.*, 62: 608, 1977.
14. SCHEIN, P. S. y WINOKUR, S. H.: Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: long term complications. *Ann. Intern. Med.*, 82: 84, 1975.
15. NELSON, B. M. y ANDRES, G. A.: Breast cancer and cytologic dysplasia in many organs after busulfan. *Am. J. Clin. Pathol.*, 42: 37, 1964.
16. LITTLER, W. A. y OGILVIE, C.: Lung function in patients receiving busulfan. *Br. Med. J.*, 4: 530, 1970.
17. FEINGOLD, M. L. y KOSS, L. G.: Effects of long-term administration of busulfan. *Arch. Intern. Med.*, 124: 66, 1969.
18. KORBITZ, B. C. y REIQAM, C. W.: Busulfan in chronic granulocytic leukemia. A spectrum of clinical considerations. *Clin. Med.*, 76: 16, 1969.
19. OLINER, H., SCHWARTZ, R., RUBINO, F. y DAMESHEK, W.: Interstitial pulmonary fibrosis following busulfan therapy. *Am. J. Med.*, 31: 134, 1961.
20. STOTT, H., STEPHENS, R., FOX, W., SIMON, G. y ROY, D. C.: An investigation of the chest radiographs in a controlled trial of busulfan, cyclophosphamide and a placebo after resection for carcinoma of the lung. *Thorax*, 31: 265, 1976.
21. BRYNES, R. K., MOSTAFAVIPOUR, S. H., HENNESSY, J. J. y VARIAKOJIS, D.: Diagnosis of busulfan lung by transcatheter biopsy. *Chest*, 64: 771, 1973.
22. HOLOYE, P. Y., LUNA, M. A., MACKAY, B. y BEDROSSIAN, C. W. M.: Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. *Ann. Int. Med.*, 88: 47, 1978.