

Rituximab: ¿Cómo puede afectar al pulmón? ¿Que buscar?

Rocio Condori Bustillos¹, Bruno Winzer Meliá¹, Claudia Hurtado Gómez¹, Marta Álvarez Garcia¹, Itziar Anacabe Goyogana¹, Elena Pérez González¹, José Ignacio Barragan Tábarés¹, Cristina Cobos Huerga¹

Hospital Universitario Rio Hortega¹, Valladolid-España

Objetivo docente

- Describir los efectos adversos pulmonares inducidos por el uso del Rituximab.
- Caracterizar los hallazgos radiológicos de la enfermedad pulmonar intersticial secundaria al uso del Rituximab.

Revisión del tema

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino /humano anti-CD20 → Se une a la superficie de las células B normales y malignas, produciendo la eliminación de esta estirpe celular, y así ↓ la inmunidad humoral y del complemento, de forma indirecta.

Es administrado en monoterapia o combinados con quimioterapia, en el tratamiento de varias enfermedades hematológicas y autoinmunes. Sus principales indicaciones son:

- ✓ Linfoma no Hodgking
- ✓ Púrpura trombocitopenia idiopática.
- ✓ Lupus, Artritis reumatoide
- ✓ EPID: Colagenopatias, neumonitis por hipersensibilidad
- ✓ Neuromielitis optica

Aunque con grandes beneficios, no está exenta de efectos adversos pulmonares raros (3-10%), estos se deben considerar en cualquier paciente que, habiendo recibido este fármaco, desarrolla síntomas respiratorios o nuevos infiltrados radiográficos.

- El tiempo de aparición de efectos adversos no es dosis- dependiente, puede ocurrir luego de la 1ª dosis o tras recibirla por semanas o meses, o con un promedio de 4.1 ciclos de Rituximab antes de las manifestaciones clínicas. La mayoría de casos reportados predominan en el sexo masculino con una media de 65 años. No hay evidencia de un aumento de la frecuencia de tuberculosis en pacientes con linfoma tratados de forma exclusiva con Rituximab, sin embargo esto no siempre se cumple ya que los pacientes oncohematológicos también reciben otros quimioterapéuticos suplementarios, los cuales en conjunto pueden aumentar el riesgo de tuberculosis.
- Las complicaciones respiratorias incluyen disnea, tos seca no productiva, broncoespasmo, rinitis y sinusitis, dificultad para respirar en ausencia de signos y marcadores bioquímicos de infección, generalmente es un diagnóstico de exclusión, ya que por las características de estos pacientes puede ser difícil de diferenciar de procesos infecciosos o progresión de la enfermedad subyacente. [Fig 1](#).
- La relación causal definitiva es difícil de probar, pero la asociación cronológica junto con las características clínicas y radiológicas descritas hacen un diagnóstico probable de enfermedad pulmonar intersticial por Rituximab .

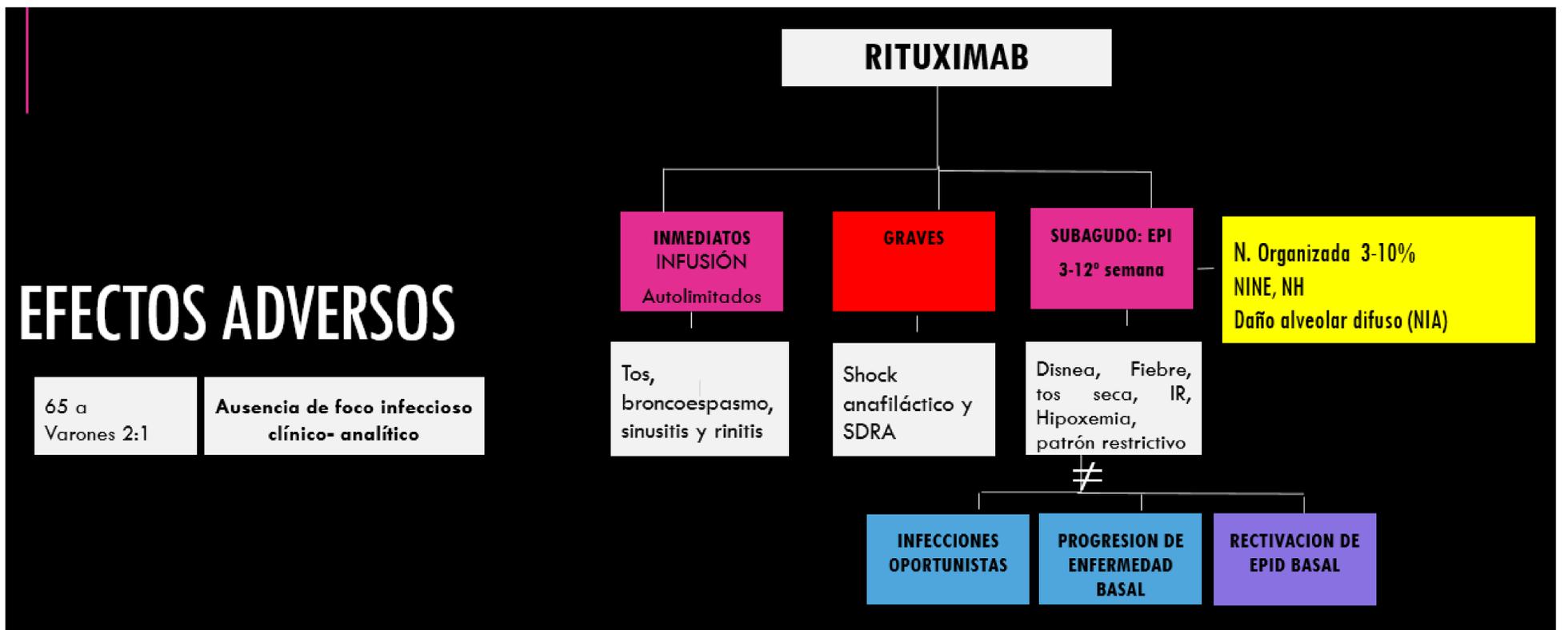


Fig.1: Esquema de efectos adversos posibles en el tratamiento con Rituximab

- El mecanismo patogénico de la enfermedad pulmonar intersticial por Rituximab es complejo y aún desconocido, aunque algunos estudios demostraron que el TNF- α resultado de la lisis celular, presentaba acción proinflamatoria
- La biopsia pulmonar no suele realizarse en este tipo de pacientes, sin embargo en los casos reportados el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) era negativo para enfermedades infecciosas y para células malignas. Las biopsias transbronquiales o pulmonares mostraron con mayor frecuencia hallazgos histológicos compatibles con neumonía organizada y neumonitis intersticial; La hemorragia alveolar difusa y la fibrosis pulmonar aguda se observaron con menos frecuencia.

- Entre las manifestaciones radiológicas pulmonares, la enfermedad intersticial asociada a RTX poco descrita pero potencialmente fatal
- En radiografía de tórax pueden observarse infiltrados bilaterales difusos que se corresponden en la TACAR a opacidades en vidrio esmerilado, neumonitis intersticial y con tan solo algunos casos reportados de neumonía organizada criptogenética; la resolución de las imágenes radiológicas demoró semanas a meses una vez retirado el RTX. [Fig 2.](#)
- En la mayoría de casos se ha encontrado una reticulacion subpleural o captaciones subpleurales de contraste, hallazgo identificado de forma incidental mientras realizaban seguimiento con PET-TC para valorar al respuesta en pacientes con linfoma o con sospecha de TEP se revelaron infiltrados pulmonares de aparición tardía, que ocurrieron entre 1 y 3 meses después de suspender el tratamiento con rituximab, y que aparecieron como una captación subpleural lineal de FDG, que a veces persistió durante varios meses.

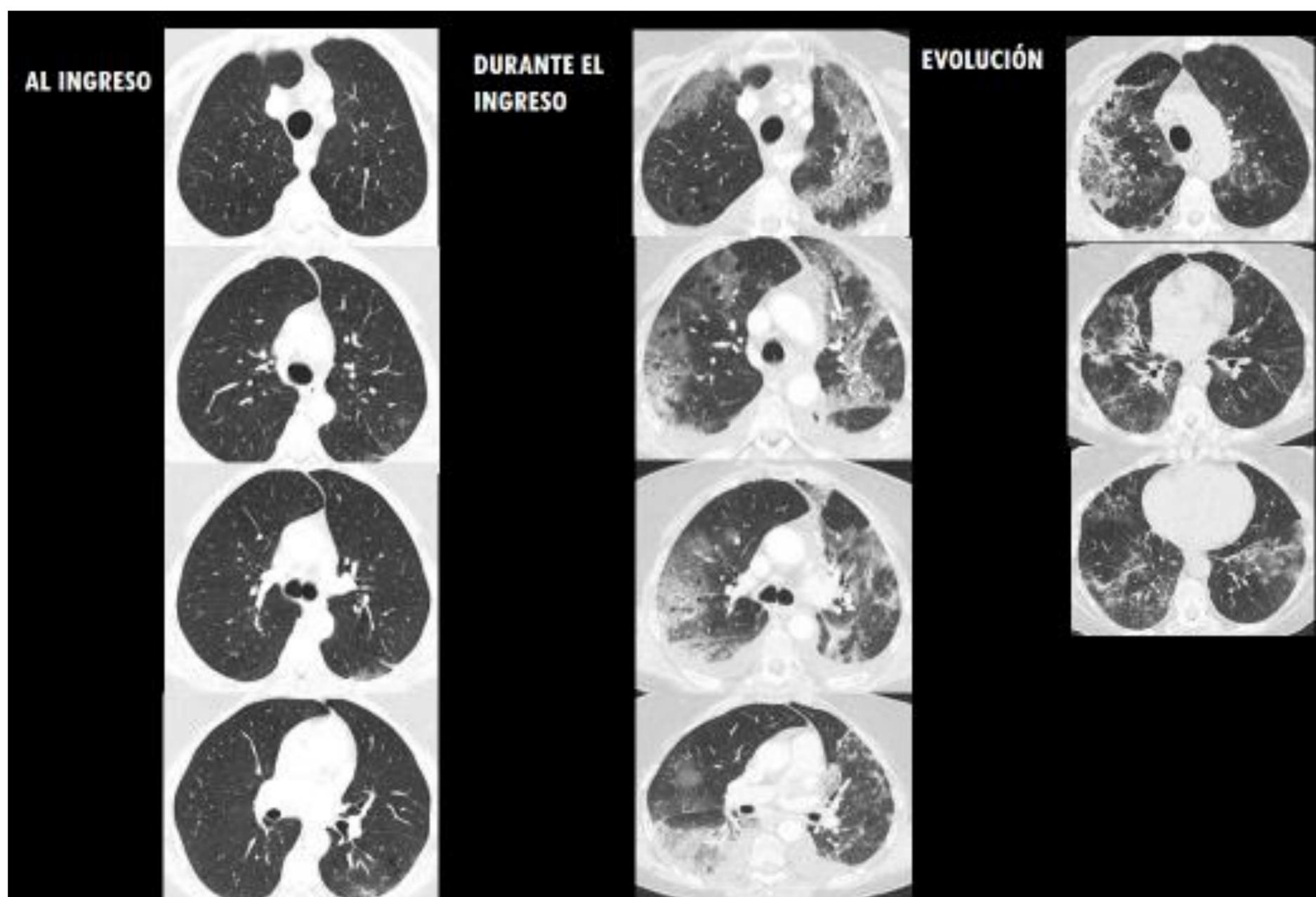


Fig.2: Mujer de 67 años tratada por linfoma no Hodgkin (LNH) folicular. La inmunoterapia consistía en Rituximab y CHOP. Tras iniciar el octavo ciclo de Rituximab acude a urgencias por fiebre persistente y disminución de murmullo vesicular, al ser una paciente inmunodeprimida es ingresada sin embargo todas las pruebas microbiológicas obtenidas (Hemocultivos, Frotis) incluidos PCR para virus eran negativos. En un TC de tórax inicial en ventana pulmonar se observaba pequeñas áreas en vidrio esmerilado en lóbulo inferior izquierdo, tratado de forma empírica con Piperacilina-Tazobactam; Dos semanas posterior al ingreso la paciente presenta empeoramiento respiratorio con necesidad de ventilación mecánica manteniendo documentación microbiológica negativa en las muestras también en serología, en el TC de tórax de control se observó consolidaciones en ambas bases pulmonares mayor en lado derecho, además de opacidades en "vidrio esmerilado" difuso y parcheado en ambos campos pulmonares con dudoso patrón en mosaico, hallazgos superpuestos a enfisema centroacinar y aparente distorsión de la arquitectura del parénquima pulmonar en lóbulo superior izquierdo con signos de fibrosis incipiente. Derrame pleural bilateral mayor en lado izquierdo. Se realizó un lavado Broncolaveolar que reveló inflamación crónica con algunos focos de inflamación aguda, sin células malignas. Ante la ausencia de foco infeccioso clínico-analítico se sugiere como posible diagnóstico toxicidad pulmonar relacionada a Rituximab vs. Neumonía Organizada Criptogénica, paciente es tratada con antibióticos de amplio espectro y Corticoides observando mejoría radiológica en los controles posteriores.

Dentro los patrones radiológicos mas frecuentemente descritos, por orden de frecuencia decreciente, se encuentra:

- **Neumonía organizada:** Secundaria a cualquier injuria pulmonar , se presenta como consolidaciones subpleurales migratorias + Nódulos pulmonares de distribución broncocéntrica “ Morfología en banda” + Signo del Atolón (No especifico pero muy sugerente: consiste en área central en vidrio deslustrado, rodeada al menos tres cuartas partes por un área de consolidación parenquimatosa) y/o fibrosis progresiva. [Fig.2.](#)
- **NINE:** Asociada a colagenopatías y fármacos. Parece NIU pero mejor pronóstico, existen 2 formas : celular o fibrótica, y se presenta con áreas en vidrio esmerilado y patrón reticular fino de predominio basal , la panalización solo esta presente en un tercio de estos pacientes.
- **NIA:** De todas las neuropatías intersticiales, es la única de presentación rápida como manifestación de daño alveolar difuso: Se presenta como áreas bilaterales y parcheadas en vidrio deslustrado que generalmente progresan a patrón alveolar difuso, asocia disnea e hipoxemia.
- **Neumonitis por hipersensibilidad:** Fenotípicamente puede ser fibrótico o no, El patrón típico es: la afectación del parénquima en forma de opacidades en vidrio deslustrado +/- patrón en mosaico, afectación de la vía aérea pequeña (Nodulillos centrolobulillares mal definidos) y afectación difusa con preservación de bases. [Fig.3,4,5.](#)
- **NIU:** Patrón reticular de predominio basal y subpleural con distorsión lobular + panalización + Bronquiectasias de tracción.

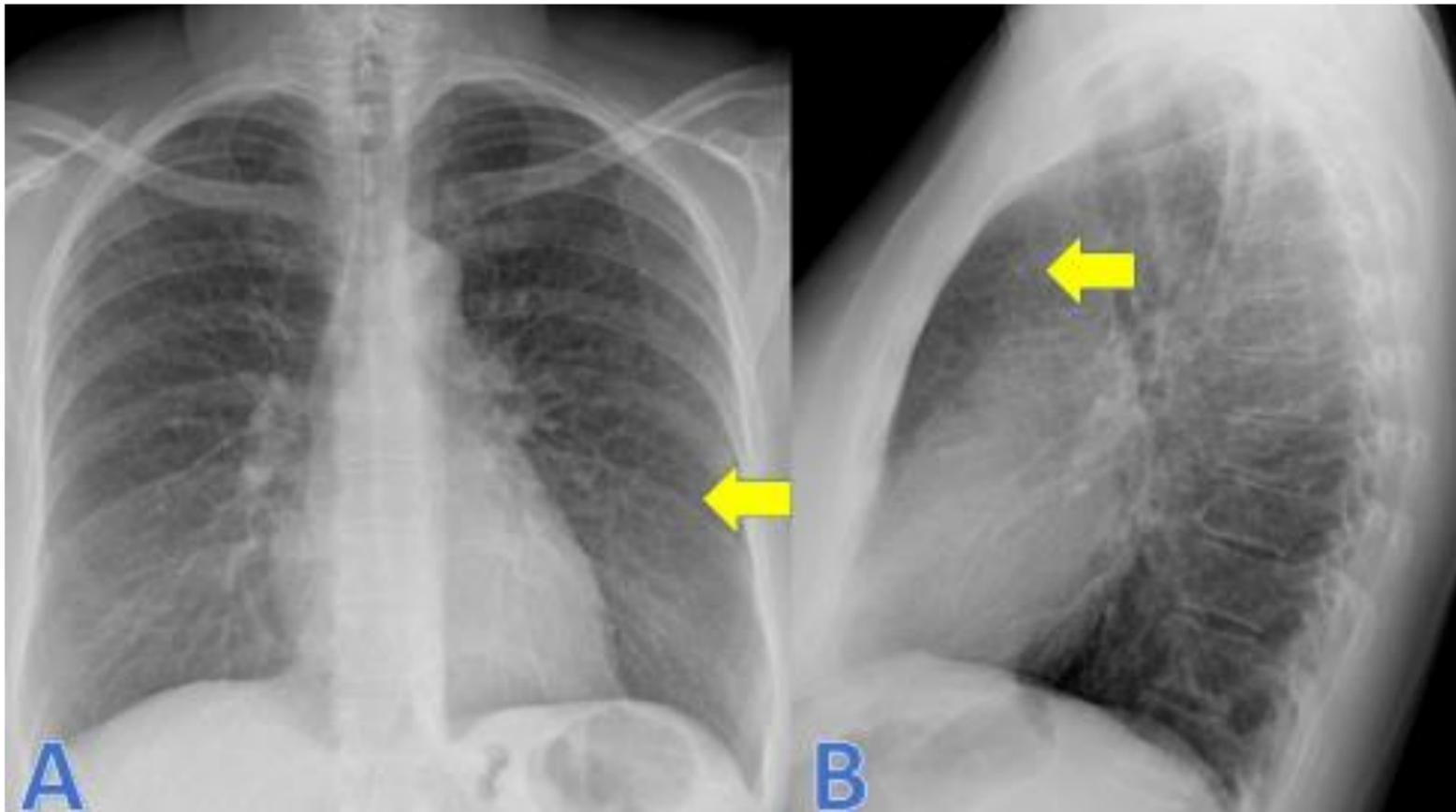


Fig.3: Mujer de 54 años con colitis ulcerosa en tratamiento con Infliximab. Acude a urgencias por tos y disnea de 2 meses de evolución. Radiografía de Tórax muestra patrón reticular

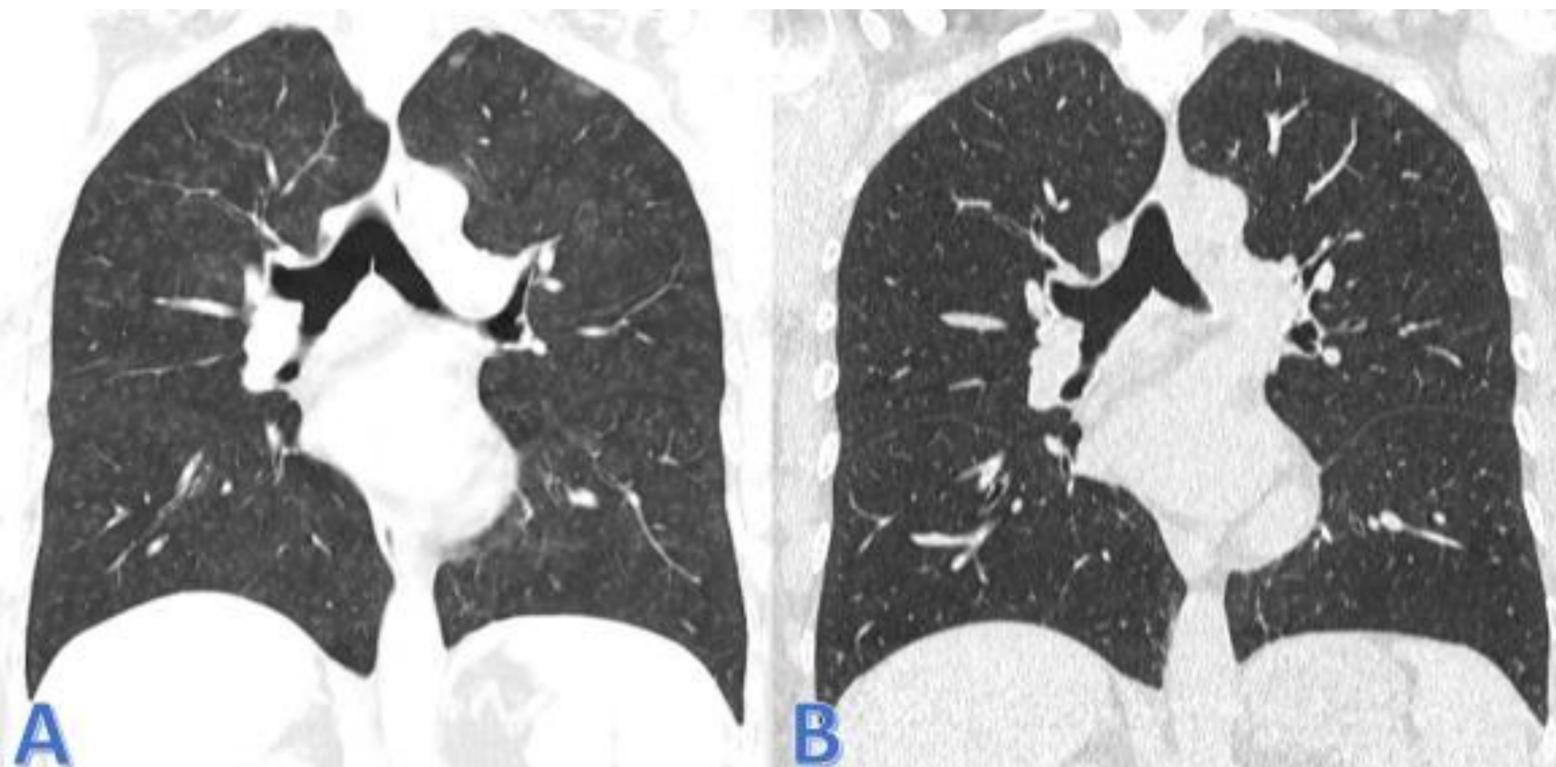


Fig 4: TC de tórax en ventana pulmonar corte coronal en paciente de figura 3 , A (inicial): Se objetiva nodulillos centrilobulillares de distribución bilateral en campos pulmonares superiores, medios e inferiores e infiltrados en vidrio deslustrado en regiones apicales bilaterales. En ausencia de clínica infecciosa los hallazgos radiológicos sugerían neumopatía intersticial con un patrón radiológico de bronquiolitis (neumonía por hipersensibilidad) secundaria a tratamiento farmacológico con infliximab. Estudio anatomopatológico de lavado Broncolaveolar: Muestra con un componente inflamatorio agudo con polimorfonucleares: neutrófilos. Negativo para células malignas en el material examinado, compatible con inflamación aguda. Serologías: QFN 2021 (-), PPD 2021 (-), HBsAc negativo VHA/VHC/VIH 2021 (-), VEB IgG (+), VVZ IgG (+), CMV IgG (-).
B:TC de tórax de control tras suspensión de Infliximab e inicio de ciclo de corticoides: En comparación con TC previo se confirma la desaparición de los nódulos centrilobulares con densidad en vidrio deslustrado descritas previamente siendo en la actualidad una exploración normal. Se concluye que fue un reacción medicamentosa aguda tras Infliximab.

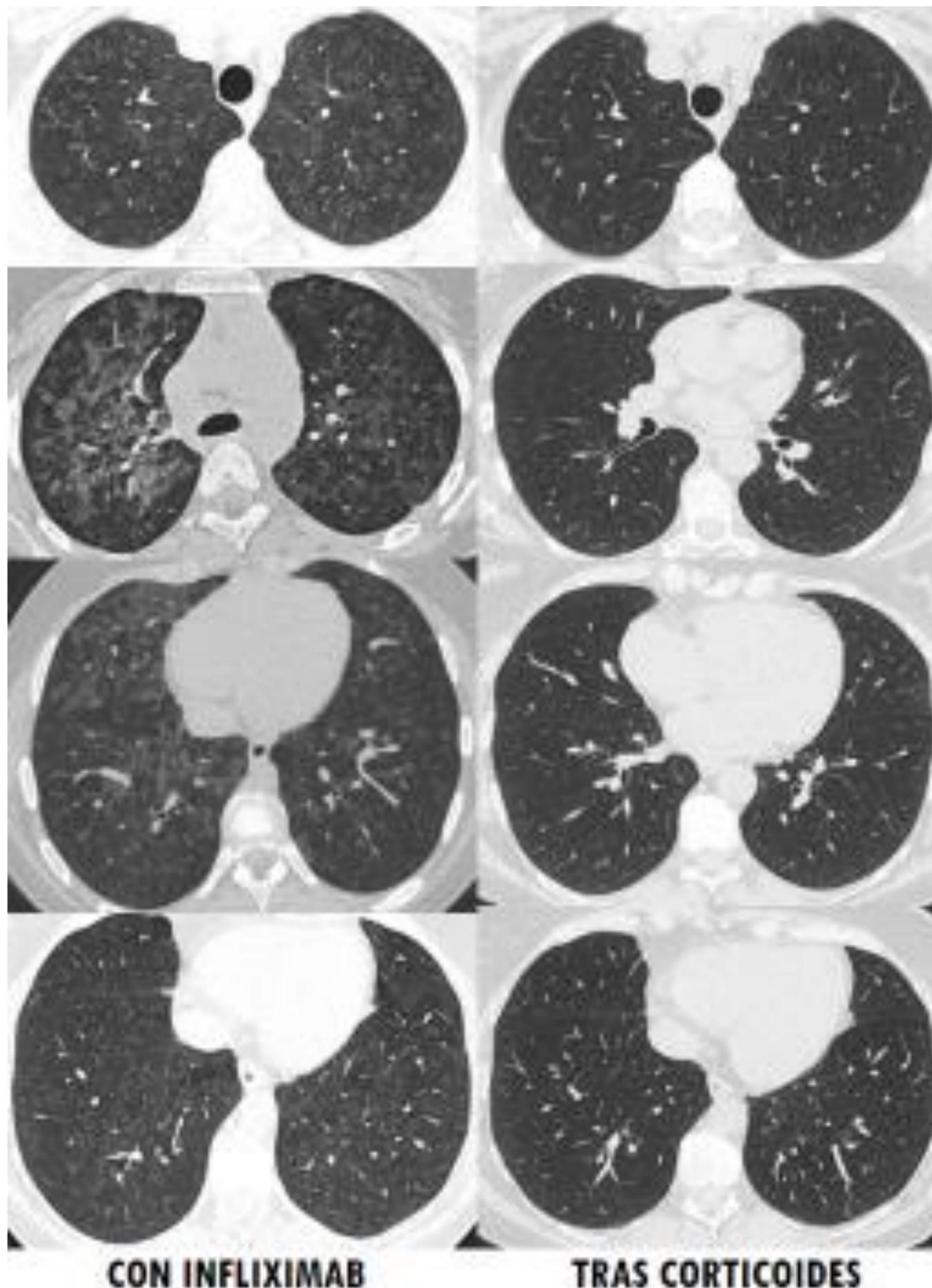


Fig 5: TC de tórax en ventana pulmonar corte axial en paciente de figura 3 , A (inicial): Se objetiva nodulillos centrilobulillares difusa en ambos hemitórax. En ausencia de clínica infecciosa los hallazgos radiológicos sugerían neumopatía intersticial con un patrón radiológico de bronquiolitis (neumonía por hipersensibilidad) secundaria a tratamiento farmacológico con infliximab. Estudio anatomopatológico de lavado Broncolaveolar: Muestra con un componente inflamatorio agudo con polimorfonucleares: neutrófilos. Negativo para células malignas en el material examinado, compatible con inflamación aguda. TC de tórax de control tras suspensión de Infliximab e inicio de ciclo de corticoides: En comparación con TC previo se confirma la desaparición de los nódulos centrilobulares con densidad en vidrio deslustrado descritas previamente siendo en la actualidad una exploración normal. Se concluye que fue un reacción medicamentosa aguda tras Infliximab.

Diagnósticos diferenciales

1. **Infecciones oportunistas:** Los fármacos inmunosupresores y la nueva generación de agentes biológicos favorecen la infección por gérmenes oportunistas, siendo más frecuentes pneumocystis jiroveci, neumonía bacteriana, vírica (Citomegalovirus, rinovirus) o por micobacterias. **Fig.6** El patrón característico aunque no específico de la infección por P. Jirovecci son las opacidades en vidrio esmerilado de predominio central perihiliar bilateral
2. **Progresión de la enfermedad basal:** La progresión linfomatosa con afectación pulmonar, el cual puede manifestarse con cualquier patrón, siendo lo más frecuente las consolidaciones similares a una masa > 1 cm con o sin cavitaciones o broncograma además de masas de origen pleural, engrosamiento peribronquial, adenopatías. **Fig.7**
3. **Reactivación de la EPID basal.**

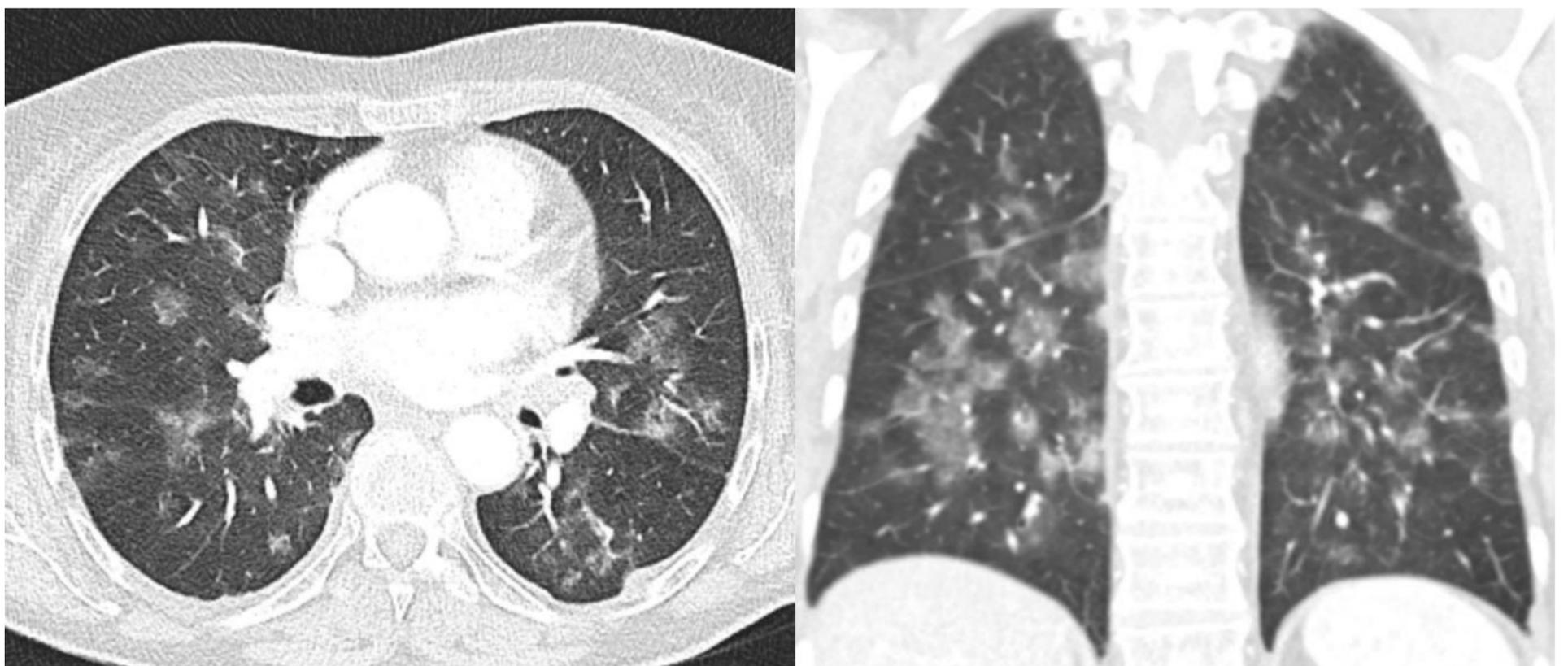


Fig.6: Paciente femenina con antígeno lúpico positivo en seguimiento por hematología, acude a urgencias por fiebre, tos y expectoración de aspecto blanquecino de 2 días de evolución. En TC de tórax se observa: infiltrados de aspecto parcheado tanto periféricos como centrales en vidrio deslustrado planteándose diagnóstico diferencial entre proceso infeccioso neumónico atípico vs. Neumonía lúpica (menos común), PCR de exudado nasofaríngeo positivo para Rinovirus.



Fig.7: Paciente con Linfoma no Hodgkin B variante difuso de células grandes, con infiltración medular que estaba en remisión y que acude a urgencias por fiebre y leucocitosis sin neutropenia; TC de tórax en ventana pulmonar y partes blandas, corte axial, donde se objetiva: Múltiples imágenes de consolidaciones pulmonares nodulares con tendencia a confluir algunas con broncograma hallazgos sospechosos de afectación linfomatosa como primera posibilidad sin poder descartar cuadro infeccioso. Biopsia confirma afectación pulmonar linfomatosa.

Conclusiones

- La neumonitis intersticial aguda secundaria al uso del Rituximab es un efecto adverso raro, llegar a esta conclusión por imagen no es fácil ya que los hallazgos pueden solaparse con infecciones o progresión de la enfermedad de base.

Bibliografía

1. Naqibullah M, Shaker SB, Bach K, Bendstrup E. Enfermedad pulmonar intersticial inducida por rituximab: reportes de cinco casos. Eur Clin Respir J. 2015; 2: 10-3402/ecrj.v2.27178. DOI: 10.3402/ecrj.v2.27178
2. Herishanu Y, Perry C, Polliack A . Toxicidad pulmonar relacionada con rituximab. En: Azoulay, E. (eds) Afectación pulmonar en pacientes con neoplasias hematológicas 2010: 751-7. Springer, Berlín, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-15742-4_64
3. Pflieger R, Weerakkody Y, Bell D, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 24 Feb 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-32816>
4. Roig Egea, P., Rodriguez Romero, M., Rodriguez Chikri, B. M., Barrero Varon, S. L., Grau Sola, R., & Castell Aulet, J. (2018). Signo del halo invertido en TC.: Más allá de la neumonía organizada. Seram. Recuperado a partir de <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2741>
5. M^a Asunción Nieto Barbero. Tema 13: Impacto de los inmunosupresores-inmunomoduladores en las EPID-EAS. EXPERTO UNIVERSITARIO EN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS
6. Stefanidis K, Konstantelou E, Yusuf GT, Oikonomou A, Tavernaraki K, Karakitsos D, Loukides S, Vlahos L. Patrones radiológicos, epidemiológicos y clínicos de las infecciones virales pulmonares. European Journal of Radiology 2021, 136. 109548. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109548>
7. Franquet T. TCAR Patrones radiológicos en las enfermedades pulmonares difusas. Temis Medical 2018.