

Montevideo, 8 de mayo de 2012

Trasplante alogénico

Complicaciones tardías de vía aérea y pulmón

Dra. Alicia Magariños

Servicio de Hematología

Hospital Maciel

Los alotransplantes de médula ósea (AloTMO) son procedimientos con criterio curativo de ciertas enfermedades hematológicas y no hematológicas que vienen realizándose a nivel mundial desde hace más de 40 años con 25.000 procedimientos calculados para el año 2010. Con la mejoría de la técnica y de los tratamientos de sostén se calcula que para el año 2020 habrá más de 500.000 sobrevivientes de AloTMO. A pesar de estar potencialmente curados de la enfermedad original, los individuos trasplantados son un grupo de pacientes que muestran un 4-9% más de mortalidad que la población ajustada a la edad y un 30% menos de expectativa de vida que una persona de su misma edad no trasplantada.

Entre las causas de muerte de este grupo de pacientes se incluyen la recaída de la enfermedad original, la enfermedad injerto versus huésped, las infecciones, la segunda neoplasia, las complicaciones pulmonares y la enfermedad cardiovascular.

Dentro de las causas de muerte y enfocándonos al tema de hoy vamos a desarrollar las complicaciones respiratorias.

Los llamados Síndromes de Neumopatía Idiopática según la American Review of Respiratory Diseases (1993) comprenden el daño alveolar diseminado que ocurre en el tracto respiratorio del paciente trasplantado de médula ósea no vinculado a infección activa pulmonar ni a enfermedad cardiovascular. Están incluidos la neumonía intersticial, el síndrome de goteo capilar no cardiogénico, el síndrome de stress respiratorio periinjerto, la hemorragia alveolar difusa, la bronquiolitis obliterante (BO) y la neumonía obliterante con neumopatía organizativa (BOOP). Algunas de estas entidades han sido identificadas y reclasificadas en los últimos años. Según los autores tienen una incidencia de 25 a 55% de los pacientes trasplantados, puede ser aguda o crónica. Esta vinculada al 50% de las muertes relacionadas al ALO TMO; su incidencia es del 3-5% tras condicionamientos mieloablativos. Desde el punto de vista histopatológico presentan una alveolitis difusa con infiltrados linfocitos, membranas hialinas y proliferación obliterante de los bronquiolos.

Entre los factores que favorecen su aparición esta fundamentalmente vinculada a la presencia de enfermedad injerto vs. huésped (GVH) aguda y crónica, al uso de busulfán e irradiación corporal total en el condicionamiento y al BCNU en los tratamientos previos, la edad y la disparidad donante/recipiente entre otras. Con el paso de los años y la utilización de condicionamientos menos agresivos es la presencia de GVH el factor más importante vinculado a su aparición.

El tema que vamos a tratar especialmente en el curso de hoy son las complicaciones respiratorias de comienzo tardío en el paciente alotrasplantado (LONPIC en inglés) (BJH 1998 Vol. 100) . Estas incluyen a las enfermedades respiratorias que se inician aproximadamente tres meses post AloTMO (día + 100) y que incluye a la neumonía intersticial, el daño intersticial difuso, la neumonía linfocitaria intersticial, la bronquiolitis obliterante y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. La incidencia es mayor en esas dos últimas entidades por lo que la vamos a enfocar de manera especial.

Se destaca que el paciente trasplantado tiene un 30-60% mas de riesgo de muerte por complicaciones respiratorias de éste tipo durante toda la vida y que la disminución de la fracción expiratoria (VEF1) del funcional respiratorio (FR) de 5% en el primer año post AloTMO esta vinculado a la mortalidad tardía que oscila entre 9-40% (Blood 2011, 117).

Dentro de los trabajos realizados sobre este tema hemos traído el de Hematologica 2006, 91: se analizan 498 pacientes trasplantados estudiados de los cuales el 10% desarrollaron LONPIC porcentaje que es similar al de otros trabajos, con un tiempo de desarrollo de la entidad de 10 meses post AloTMO y de cuatro meses aproximadamente desde la instalación de la GVH siendo ésta progresiva en un 58% y extensa en un 85%. De la afectación pulmonar predomina la BO como entidad.

La BO es una enfermedad de instalación insidiosa y progresiva y en su mayoría fatal producida por aloreactividad luego de un transplante de medula ósea. Cuando la enfermedad GVH afecta al pulmon produce una BO con una

sobrevida de los pacientes que oscila en los diferentes trabajos pero que es aproximadamente del 40% a los dos años y de 13% a los cinco años. La muerte se produce por sobreinfección o por deterioro progresivo de la función pulmonar. En la patogenia se vinculan aparte de la GVH las infecciones respiratorias sobre todo virales y el reflujo gastro esofágico. No hay tratamiento específico. El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en algunos pacientes.

Del punto de vista clínico se presenta como tos y disnea progresiva con sibilancias como elemento de broncoespasmo en apirexia con elementos obstructivos en el funcional respiratorio. Puede no tener mucha representación del punto de vista imagenológico. Su inicio se sitúa entre los 3 y los 24 meses post ALOTMO. Es una entidad de diagnóstico clínico ya que la demostración histológica es difícil de obtener en estos pacientes y a veces se logra recién en la autopsia.

La BOOP es de incidencia menor. Su presentación clínica es similar y el tiempo de presentación también. En la imagenología se ven gruesos parches y en la histología infiltrados alveolares y peribronquiales.

Estos pacientes con este tipo de complicación postrasplante exigen la intervención de un neumólogo y el seguimiento en común. Dentro de los estudios a realizarse se destacan:

- el FR que debe hacerse en todo paciente trasplantado a los tres y doce meses. Algunos autores incluyen a los seis meses.
- Tomografía de alta resolución inspiratoria y expiratoria.

- Ser muy cuidadoso e insistente con el seguimiento de las infecciones respiratorias sobre todo citomegalovirus.
- Hacer un buen seguimiento y tratamiento de la GVH crónica si existiera.
- Ecocardiograma para medir presión arterial pulmonar
- Test de esfuerzos de 6 minutos.

El tratamiento es escaso y muchas veces desalentador. Se utilizan corticoides a dosis similares que para la GVH. Profilaxis antibiótica y antiviral sistemáticamente. Inhalación con corticoides y el uso de azitromicina inhalatoria cuyo beneficio se ha visto en el trasplante de pulmón.

La literatura publica casos aislados de trasplante pulmonar en pacientes trasplantados de médula ósea (Arch Bronconeumol. 2006;42:151-3) con buenos resultados sobretodo en aquellos pacientes que fueron tratados previamente por GVH: la aloreactividad producida por la misma más el tratamiento inmunosupresor pudieron estar vinculados con la mejor aceptación del trasplante

.....