

Fenotipos de disfunción crónica del injerto pulmonar: experiencia de un centro de referencia

Correspondencia:

Matías R Mazzucco
e-mail: matiasmazzucco@hotmail.com

Recibido: 20.12.2015

Aceptado: 29.03.2016

Autores: Matías R Mazzucco¹, Juan M Ossés², Julio Trentadue³, Franco D Marinucci¹, Adriana R Martínez¹, Rosalía Ahumada¹, Graciela Wagner¹, Jorge Cáneva², Alejandro Bertolotti², Roberto Favaloro²

¹Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Trasplante Intratorácico. Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: El trasplante pulmonar es una opción terapéutica válida para enfermedades pulmonares en estadio terminal. La supervivencia se encuentra relacionada al desarrollo de rechazo crónico que se presenta en el 50–55% de los pacientes a los 5 años del trasplante. Los fenotipos de disfunción pulmonar crónica del injerto pulmonar (DPCI) son el síndrome de bronquiolitis obliterante y el síndrome restrictivo.

Objetivo principal: Demostrar nuestra experiencia en pacientes con diferentes fenotipos de rechazo pulmonar crónico.

Objetivo secundario: Dar a conocer las diferencias clínicas y hallazgos tomográficos que diferencian los diferentes fenotipos DPCI.

Materiales y métodos: Se procedió a revisar las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados pulmonares con sospecha clínica o diagnóstico histológico de DPCI y se las analizó. Dicha sospecha se estableció en base a la espirometría. Para el síndrome de bronquiolitis obliterante, una caída de VEF1 mayor o igual al 20% del valor máximo, registrado en 2 tomas separadas por al menos 3 semanas. Para el síndrome restrictivo, una caída persistente de a CVF mayor o igual al 10% asociado o no a caída de VEF1, registrado en 2 tomas separadas por al menos 3 semanas.

Resultados: De 359 trasplantes pulmonares realizados en 21 años se estableció el diagnóstico de DPCI en 59 pacientes (16,4%).

Se identificó gran predominio del síndrome de bronquiolitis obliterante en el 93% de los pacientes; el restante 7% correspondió al síndrome restrictivo.

Pudimos establecer que el mayor porcentaje de pacientes trasplantados pulmonares desarrollan DPCI a los 3 años post cirugía (31%) y el tiempo medio de mortalidad desde el diagnóstico fue de 2 años.

Ninguno de nuestros pacientes presentó reversibilidad del SBO con el tratamiento con azitromicina.

De los 59 pacientes con DPCI, 7 de ellos fueron re trasplantados, lo que representa el 12% de los casos.

Palabras clave: rechazo, disfunción, crónico, trasplante, pulmonar, experiencia.

Abstract

Phenotypes of Pulmonary Chronic Graft Dysfunction: Experience of a Reference Center

Introduction: Lung Transplantation is a valid therapeutic option for end-stage lung diseases. The survival is related to the development of chronic graft dysfunction, which occurs in 50–55% of patients at 5 years after transplantation.

The phenotypes of chronic rejection are bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive syndrome.

Main objective: Describe our experience in patients with different phenotypes of pulmonary chronic graft dysfunction.

Secondary objective: Identify the CT findings and clinical differences which distinguish the different phenotypes of pulmonary chronic graft dysfunction.

Materials and Methods: We proceeded to review and analyze the medical records of all patients with lung transplant and suspected pulmonary chronic graft dysfunction. The clinical manifestations and spirometry parameters or histological diagnosis of chronic rejection were registered.

Results: The study included 359 lung transplants performed in 21 years. Pulmonary chronic graft dysfunction diagnosis was established in 59 patients (16.4%).

Bronchiolitis obliterans syndrome was present in 93% of these patients; restrictive syndrome was present in the remaining 7%.

The highest percentage of lung transplant patients who developed pulmonary chronic graft dysfunction took place at 3 years after surgery (31%) and the median time to death from diagnosis was 2 years.

None of our patients presented reversibility of bronchiolitis obliterans syndrome after treatment with azithromycin.

Re-transplantation was performed in 7 (12%) of the 59 patients with pulmonary chronic graft dysfunction.

Key words: rejection, dysfunction, chronic, transplant, lungs

Introducción

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica válida para enfermedades pulmonares en estadio terminal; entre ellas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis quística y la hipertensión pulmonar idiopática, entre otras¹. Sin embargo, su sobrevida se encuentra muy relacionada al desarrollo de DPCI, el cual es más precoz que el de otros órganos sólidos trasplantados. El mismo se presenta en el 50-55% de los pacientes a los 5 años de la cirugía, lo que representa, además, el 30% de las causas de mortalidad en estos pacientes²⁻⁴.

Se identificaron múltiples factores de riesgo para el desarrollo de DPCI. Entre ellos, episodios reiterados de rechazo agudo, edad del receptor, infecciones virales, colonización por pseudomonas, isquemia por reperfusión y reflujo gastroesofágico, entre otros^{1, 5, 6}.

El rechazo crónico pulmonar estaba representado históricamente por la bronquiolitis obliterante, la cual se manifiesta con un síndrome obstructivo con caída del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1). Desde 2011 y hasta la actualidad, un nuevo fenotipo de rechazo crónico fue introducido por Sato M. et al; el cual se manifiesta clínicamente mediante un síndrome restrictivo con

caída de la CVF (capacidad vital forzada) asociado o no a caída del VEF1³.

El diagnóstico de estas entidades se realiza mediante la clínica, espirometría y la anatomía patológica; donde las imágenes, un método incruento, puede acercarse al diagnóstico y diferenciación de las mismas mediante sus hallazgos^{2, 4}.

El propósito de este trabajo es dar a conocer nuestra experiencia en estas patologías como así también sus características clínicas, espirométricas e imagenológicas.

Objetivo principal

Demostrar nuestra experiencia en pacientes con diferentes fenotipos de rechazo pulmonar crónico.

Objetivo secundario

Dar a conocer las diferencias clínicas y hallazgos tomográficos que diferencian los diferentes fenotipos de rechazo crónico pulmonar.

Materiales y métodos

Se procedió a revisar las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados pulmonares con sospecha clínica o diagnóstico histológico de DPCI y se las ana-

lizó. Dicha sospecha se estableció en base a la espirometría. Para el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), una caída de VEF1 mayor o igual al 20% del valor máximo, registrado en 2 tomas separadas por al menos 3 semanas. Para el síndrome restrictivo (SRE), una caída persistente de CVF mayor o igual al 10% asociado o no a caída de VEF1, registrado en 2 tomas separadas por al menos 3 semanas.

Resultados

De 359 trasplantes pulmonares realizados en 21 años, se estableció el diagnóstico clínico y/o histológico de DPCI en 59 pacientes, lo que representa una prevalencia del 16,4% en nuestra institución. Gráfico 1

Los fenotipos identificados mostraron un gran predominio del SBO, el cual se evidenció en 55 pacientes (93%); mientras que el (SRE) se objetivó en solamente 4 pacientes (7%). Gráfico 1

La distribución por edad y sexo fue de 29 mujeres y 30 hombres, con un promedio de edad de 44.42 años (extremos 15-69 años). Gráfico 2

Los pacientes que llegaron al trasplante tuvieron una variedad de patologías como causa del mismo. Así, las 4 principales causas de trasplante de pacientes que presentaron SBO fueron el enfisema, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis quística y las bronquiectasias; lo que representa el 82% de las causas de trasplante con este fenotipo de DPCI. Las 3 causas de trasplante en los pacientes que presentaron SRE fueron el enfisema, la fibrosis quística en 2

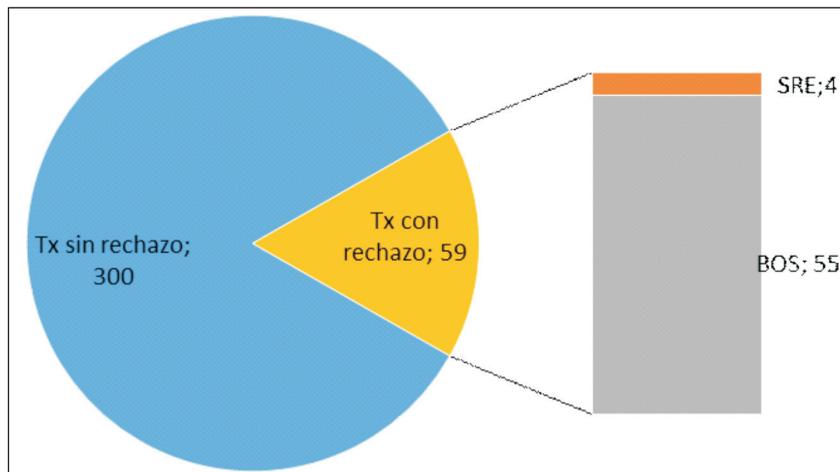


Gráfico 1. Distribución de la DPCI y sus fenotipos en relación al total de trasplantes pulmonares realizados en nuestra institución.

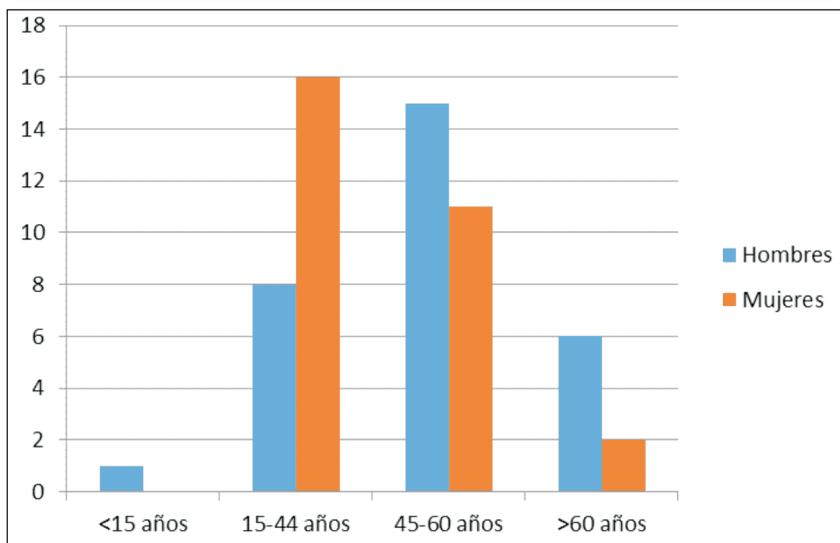


Gráfico 2. Distribución de la DPCI según edad y sexo.

casos y el síndrome de Kartagener. Tabla 1, Gráfico 3

Respecto al tiempo transcurrido entre el trasplante y el diagnóstico de DPCI, pudimos establecer que el mayor porcentaje de pacientes trasplantados pulmonares lo desarrollan a los 3 años post cirugía (31%); siendo el intervalo de presentación detectados de 6 meses y 11 años. A los 5 años de trasplante el 85% de los pacientes ya tenía presente DPCI. Tabla 2, Gráfico 4

Ninguno de nuestros pacientes presentó reversibilidad del SBO con el tratamiento con azitromicina, siendo el tiempo de mortalidad media de estos

pacientes de 2 años con un mínimo de 1 mes y un máximo de 9 años post diagnóstico.

En el caso específico del SRE, el diagnóstico en nuestros 4 pacientes se realizó a los 3, 6 meses y 3 años para 2 de ellos.

De los 59 pacientes con DPCI, 7 de ellos fueron re-trasplantados lo que representa el 12% de los casos. En promedio, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía en estos 7 casos fue de 2.57 años. En los casos de re-trasplantes, la mortalidad de estos pacientes es del 14% (1 de 7).

TABLA 1. Etiologías que motivaron el trasplante pulmonar en pacientes con diagnóstico de SBO

Motivo Tx	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Enfisema	22	40%	40%
FPI	11	20%	60%
FQ	6	11%	71%
Bronquiectasias	6	11%	82%
Deficit Alfa 1	3	5%	87%
Fibrosis pulmonar	2	4%	91%
Silicosis	1	2%	93%
Bronquiectaias	1	2%	95%
Enfermedad injerto vs husped	1	2%	96%
Hemosiderosis	1	2%	98%
HTTP	1	2%	100%
Total	55		

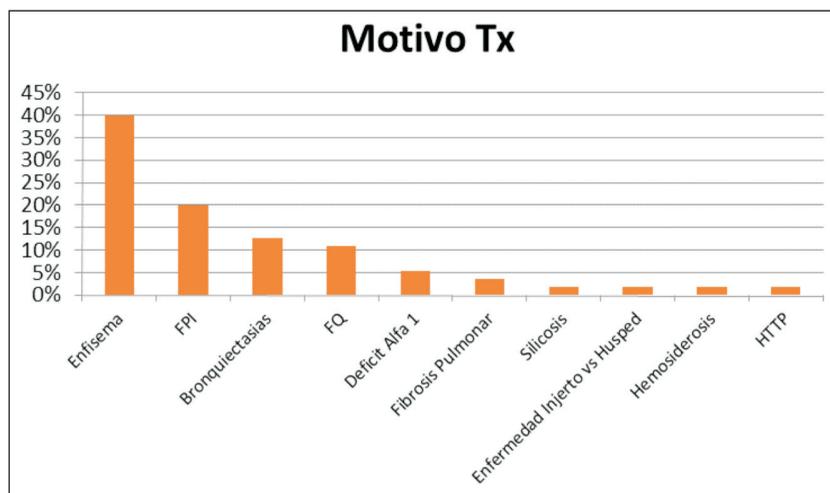


Gráfico 3. Etiologías que motivaron el trasplante pulmonar en todos los pacientes con DPCI.

TABLA 2. Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de DPCI en el total de pacientes

Tiempo Dx	Total	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 1 año	8	14%	14%
1 año	7	12%	25%
2 años	7	12%	37%
3 años	18	31%	68%
4 años	3	5%	73%
5 años	7	12%	85%
6 años	3	5%	90%
7 años	2	3%	93%
8 años	1	2%	95%
10 años	2	3%	98%
11 años	1	2%	100%
Total general	59		

**Gráfico 4.** Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de DPCI en el total de pacientes.

Discusión

En la actualidad y desde el año 2010, el término disfunción pulmonar crónica del injerto está en relación a la disminución de la función pulmonar (caída del VEF1 >10%), que persiste más allá de 3 semanas comparado con el mejor valor espirométrico post trasplante. La DPCI, entonces, no guarda relación con la potencial reversibilidad o irreversibilidad de la función pulmonar e incluye a los diferentes fenotipos de rechazo crónico; el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) y el síndrome restrictivo (SRE)^{2, 3}. Así mismo, esta caída espirométrica no está ligada directamente a

una DPCI, ya que deben descartarse otras probables etiologías de la misma como ser infecciones, complicaciones de la anastomosis, recurrencia de enfermedad, rechazo agudo persistente, alteraciones pleurales, disfunción diafragmática o hiperinsuflación del pulmón nativo (en caso de trasplantes unilaterales por enfisema).

El SBO representa el 70% de las causas de DPCI irreversibles, y es la más frecuente. Cerca del 50% de los pacientes trasplantados pulmonares lo desarrollan a los 5 años post cirugía con una sobrevida media estimada de 32 meses^{1, 4}. En nuestra experiencia, el SBO representó el 93% de las DPCI y el 85% de ellos lo presentaron dentro de los primeros

5 años post trasplante; su mortalidad media se estableció en 24 meses post cirugía.

Clínicamente se manifiesta por un síndrome obstructivo crónico con tos, disnea y aumento de la expectoración con caída progresiva del VEF1. Cuando esta caída se establece en 2 tomas separadas por al menos 3 semanas constituyen el criterio espirométrico para su diagnóstico. Su retrato histopatológico está dado por depósitos fibroproliferativos en la pequeña vía aérea en forma parcheada y difusa³.

Una mención aparte merece la forma reversible de SBO, la cual se caracteriza por la presencia de neutrófilos mayor al 15% en el lavado bronquioalveolar (BAL) y en donde se produce mejoría significativa de los valores de VEF1 tras la administración de azitromicina. A estos pacientes se los define espirométricamente por un aumento del 10% o más del VEF1 luego de 3 meses de tratamiento con azitromicina^{2,4}. Eso no fue evidenciado en ninguno de nuestros pacientes.

El SRE representa el otro 30% de las causas irreversibles de DPCI con una presentación más precoz que el SBO y una peor evolución con sobrevida media de 8 meses⁴. Nuestros pacientes concordaron con lo descrito en la bibliografía en que su presentación fue precoz respecto al SBO; de los cuales 2 de ellos siguen vivos tras 5 y 6 años de diagnóstico, uno de los pacientes fue re trasplantado tras de 3,5 años de evolución de este rechazo y un paciente falleció luego de 4 años posterior a la presentación del SRE; lo que demostró mayor sobrevida de los pacientes frente a esta entidad en nuestro centro.

Clínicamente, se manifiesta por un síndrome restrictivo con caída persistente y progresiva de la CVF asociado o no a disminución del VEF1 concomitante, e índice de Tiffeneau normal o aumentado. Se considera de igual manera el criterio espirométrico de SRE cuando esta caída es registrada en 2 tomas separadas por al menos 3 semanas de diferencia².

Histopatológicamente, el SRE está dado por fibroelastosis caracterizada por fibrosis colágena pleuroparenquimatosa predominantemente subpleural y en algunos casos distintos grados de daño alveolar difuso con depósito de exudado en el interior de los mismos^{3,7}.

El diagnóstico histológico de estas etiologías se encuentra muy restringido debido a que la biopsia transbronquial mediante fibrobroncoscopia no siempre es redituable, ya que la afeción de estas

patologías no es homogénea pudiendo de esta manera obtenerse tejido normal, lo que arroja falsos negativos².

Por otro lado, el rédito aumenta muy significativamente cuando la obtención de material se realiza mediante biopsia por toracotomía; este es un medio muy invasivo que el estado clínico de estos pacientes habitualmente no permite afrontar².

Es por ello que junto con la clínica y la espirometría, la tomografía computada multidetector (TCMD) es el método no invasivo de elección a realizar, ya que muestra los signos sugerentes de DPCI y sobre todo permite diferenciar claramente entre SBO y SRE^{1,2,5}.

Los hallazgos tomográficos sugerentes de SBO incluyen patrón en mosaico parcheado y difuso más evidente en las adquisiciones en espiración como expresión de atrapamiento aéreo, atelectasias predominantemente subsegmentarias y marcadas bronquiectasias que afectan la totalidad del parénquima pulmonar. Además, pueden reconocerse opacidades en árbol en brote y peribronquiales como signos de inflamación de la pequeña vía aérea que en caso de la variante reversible remiten tras la administración de azitromicina³⁻⁵. Figura 1

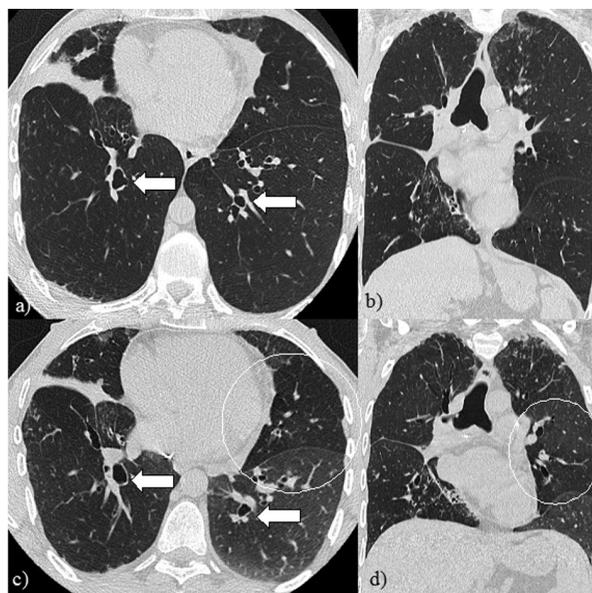


Figura 1. Paciente masculino de 34 años de edad trasplantado bipulmonar por fibrosis quística hace 7 años con diagnóstico de SBO. Tomografía computada de tórax en fase de inspiración, cortes (a) axial y (b) coronal de en la que se visualizan múltiples bronquiectasias de tipo saculares (flechas blancas) y ausencia de patrón en mosaico. (c) y (d) cortes en fase de espiración las cuales muestran áreas de mayor y menor atenuación compatible con patrón en mosaico por atrapamiento aéreo secundario a BOS (círculos blancos). Se menciona también la presencia de atelectasia del segmento lateral del lobulo medio visible en ambos cortes axiales.

El SRE presenta algunas características imagenológicas similares a las enfermedades intersticiales con franca afectación de los lóbulos superiores (aunque en menor medida pueden afectarse otros lóbulos). Se identifican opacidades en vidrio esmerilado e intersticiales que evolucionan con engrosamientos de los septos interlobulillares, bronquiectasias-bronquiolectasias por tracción y panalización con alteración arquitectural asociado a pérdida de volumen del parénquima pulmonar³⁻⁵. Figura 2

Existen reportes de pacientes que iniciaron su clínica con signos y síntomas de BOS que subsecuentemente, en su evolución, desarrollaron cambios fibróticos en la TCMD compatibles con SER, lo que los clasifica dentro de este fenotipo².

El re-trasplante pulmonar es la única alternativa terapéutica para pacientes en estadio final de estos fenotipos de DPCI³. Figura 3

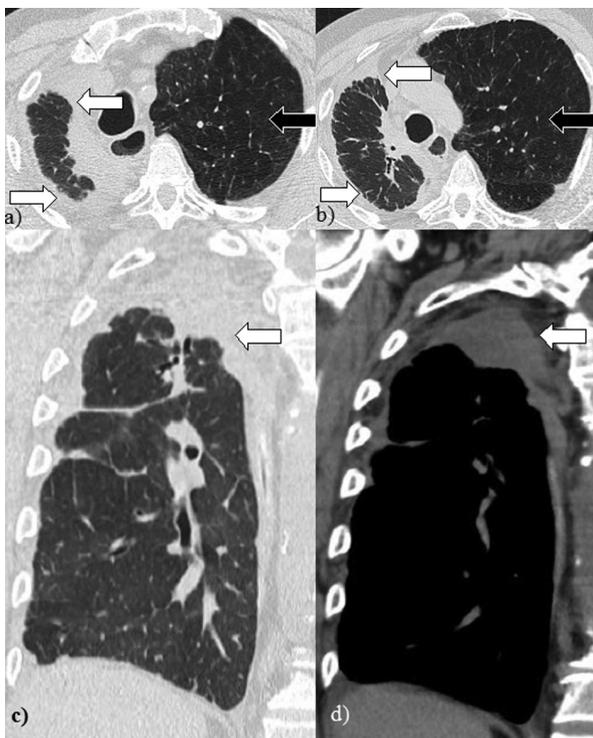


Figura 2. Paciente masculino de 65 años de edad trasplantado unipulmonar derecho por enfisema hace 5 años con diagnóstico de SRE. Tomografía computada de tórax en cortes (a), (b) axiales y (c), (d) coronales de en la que se reconocen engrosamientos de los septos interlobulillares, como también pleurales asociados a bronquiectasias-bronquiolectasias por tracción que afectan la región apical derecha con pérdida de volumen del parénquima pulmonar como signos de SRE (flechas blancas); además se visualiza el marcado compromiso enfisematoso panacinar del pulmón nativo izquierdo (flechas negras)

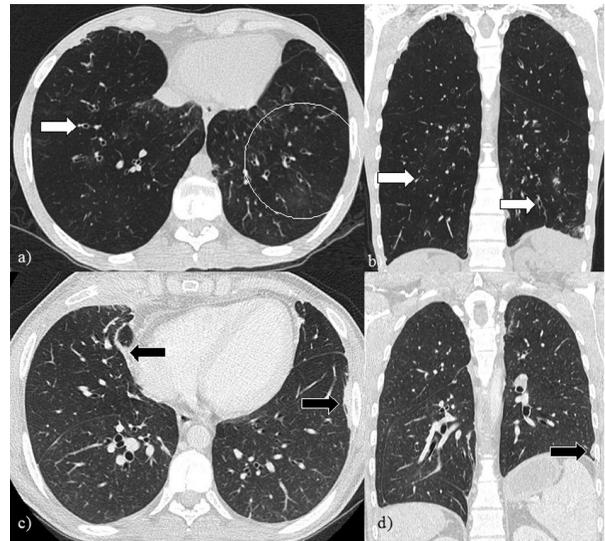


Figura 3. Paciente masculino de 31 años de edad trasplantado bipulmonar por fibrosis quística quien requirió re trasplante a los 2 años de su diagnóstico de BOS. Cortes tomográficos del primer trasplante (a), (b) donde se reconocen múltiples bronquiectasias en ambos campos pulmonares (flechas blancas) y áreas de patrón en mosaico por atrapamiento aéreo (círculo blanco) en pulmones de menor atenuación por hiperinsuflación. Cortes tomográficos del re trasplante (c), (d) donde se reconocen pulmones sin alteración en su densidad solo reconociéndose aislados tractos densos secuenciales (flechas negras).

Conclusión

El conocimiento de los diferentes fenotipos de DPCI, así como su manera de distinguirlos, es de fundamental importancia debido a que estos conllevan una evolución diferente en cuanto a tiempo evolutivo, como así también distintos pronósticos de supervivencia.

Así también, es necesario conocer los hallazgos tomográficos que permiten diferenciar uno de otro ya que es el método no invasivo por excelencia para este fin.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Agradecimientos: A Andrea Carolina Mazzucco por su apoyo técnico estadístico y armado de gráficos.

Bibliografía

1. Madan R., Chansakul T, Goldberg H. Imaging in lung transplants: Checklist for the radiologist. *Indian Journal of Radiology and Imaging* 2014; 24: 4.
2. Verleden G, Raghu G, Meyer K, Glanville A, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2014;33:2.

3. Sato M, Waddell T, Wagnetz U et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011; 30: 7.
4. Verleden S, Jong P, Ruttens D et al. Functional and computed tomographic evolution and survival of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *International Society for Heart and Lung Transplantation* 2014; 33: 270-277.
5. Krishnam M, Suh R, Tomasian A et al. Postoperative Complications of Lung Transplantation: Radiologic Findings along a Time Continuum. *RadioGraphics* 2007; 27: 957-974.
6. Suwara M, Vanaudenaerde B, Verleden S et al. Mechanistic differences between phenotypes of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *Transplant International* 2014; 27: 857-867.
7. Ofek E, Sato M, Saito T et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Modern Pathology* 2013; 26: 350-356.