

NOTA CLÍNICA

Bronquiolitis obliterante tras trasplante de progenitores hematopoyéticos

A. Roca Noval, M. Erro, M. Hernández, C. Acosta, L. Diab, R.M. Girón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Rev Patol Respir. 2017; 20(3): 97-100

Resumen

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es un tratamiento establecido con un alto potencial curativo para varias enfermedades hematológicas. La enfermedad del injerto contra huésped (EICH) crónica es una complicación mayor de este procedimiento y es la principal causa de mortalidad tardía tras el trasplante. La bronquiolitis obliterante es una complicación particularmente grave que ocurre en el 10-15% de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped extensa y con frecuencia es refractaria a tratamiento. Si no hay respuesta al tratamiento inmunodepresor convencional tras 3-6 meses de tratamiento, el pronóstico de estos pacientes es infausto.

Presentamos el caso de una mujer de 57 años diagnosticada de un síndrome linfoproliferativo crónico T, que desarrolló bronquiolitis obliterante un año después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Palabras clave: Bronquiolitis obliterante; Trasplante de progenitores hematopoyéticos; Enfermedad injerto contra huésped crónica.

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation is an established treatment with a high curative potential for various hematological diseases. Chronic graft-versus-host disease is a major complication of this procedure and is the leading cause of late mortality after transplantation. Bronchiolitis obliterans is a particularly serious complication that occurs in 10-15% of patients with extensive graft-versus-host disease and is often refractory to treatment. If there is no response to conventional immunosuppressive treatment after 3-6 months of treatment, the prognosis of these patients is unfortunate.

We report the case of a 57 year old woman diagnosed with a chronic T lymphoproliferative syndrome who developed bronchiolitis obliterans one year after an hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: Bronchiolitis obliterans; Hematopoietic stem cell transplantation; Chronic graft-versus-host disease.

Introducción

La enfermedad del injerto contra huésped (EICH) es una complicación importante de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y médula ósea. Puede afectar a cualquier tejido, y cuando afecta a los pulmones, órganos diana de especial relevancia, acarrea insuficiencia respiratoria crónica secundaria al desarrollo de bronquiolitis obliterante¹.

La bronquiolitis obliterante (BO) secundaria al TPH es una complicación grave, potencialmente mortal. La presentación clínica suele ser insidiosa y los síntomas inespecíficos (tos, disnea), aunque un 20% de los pacientes pueden estar asintomáticos. No hay un consenso universal sobre los criterios

diagnósticos de esta entidad². La BO ocurre en el 10-15% de los pacientes con EICH. El manejo de estos pacientes incluye tratamiento inmunosupresor como corticoides, ciclosporina, azatioprina, así como azitromicina. Si no hay respuesta a los 6 meses de tratamiento, el pronóstico empeora. La tasa de mortalidad, a pesar del tratamiento inmunosupresor, es superior al 50% en la mayoría de las series publicadas¹.

Caso clínico

Paciente de 57 años diagnosticada en 2014 de una leucemia prolinfocítica T variante de célula pequeña. Recibió tratamiento con alemtuzumab durante 12 semanas y encon-

Correspondencia: Dra. Ana Roca Noval. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid. E-mail: anaroca14@hotmail.com

Recibido: 20 de junio de 2017; *Aceptado:* 15 de agosto de 2017

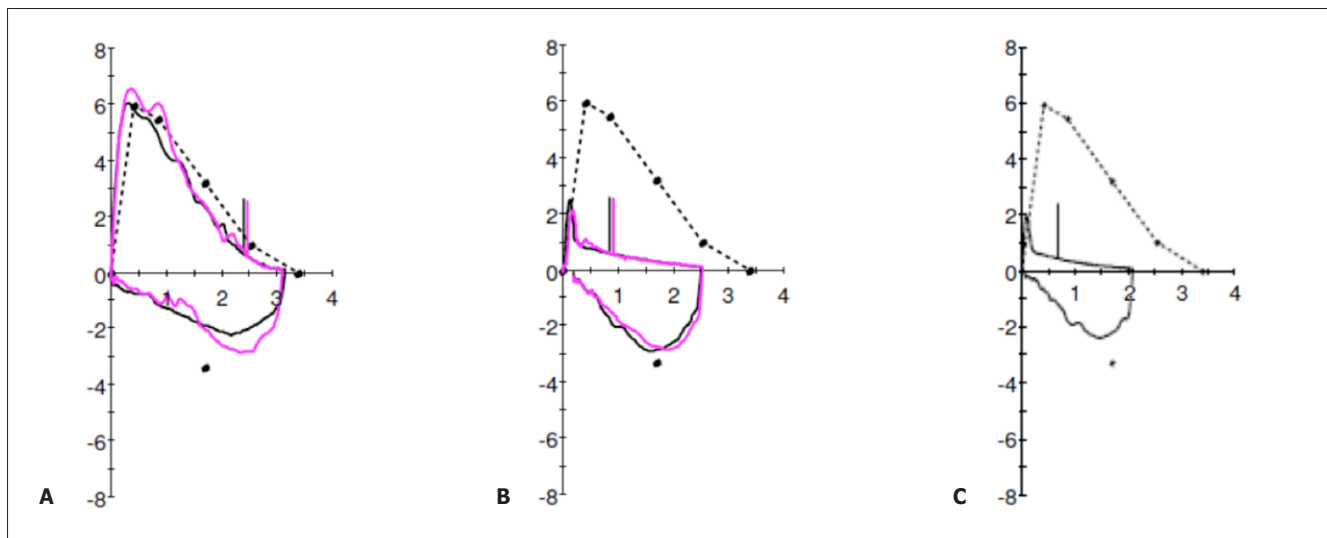


Figura 1. A) Espirometría de septiembre de 2015. Capacidad vital forzada (FVC): 3.100 ml (92%); volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV₁): 2.470 ml (97%); FEV₁/FVC: 77%. B) Espirometría de agosto de 2016. Capacidad vital forzada (FVC): 2.510 (74%); volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV₁): 870 (34%); FEV₁/FVC: 33%. C) Espirometría de septiembre de 2016. Capacidad vital forzada (FVC): 2.080 (61%); volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV₁): 680 (27%); FEV₁/FVC: 30%.

trándose en la primera remisión completa, con serologías y Mantoux negativos. Se llevó a cabo TPH alogénico de hermana HLA idéntica en agosto de 2015. También se realizó acondicionamiento pre-trasplante de intensidad reducida fludarabina y melfalán, así como, profilaxis de EICH con ciclosporina y metotrexato. Como complicaciones agudas tras el trasplante presentó un herpes oral por lo que hubo que poner tratamiento con valaciclovir. En septiembre de 2015 se detecta EICH cutáneo tipo liquenoide en cara y tronco, iniciando tratamiento con prednisona 0,5 mg/kg/día, habiendo descartado previamente EICH pulmonar con pruebas funcionales respiratorias (PFR) dentro de la normalidad (Fig. 1A); capacidad vital forzada (FVC): 3.100 ml (92%), volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV₁): 2.470 ml (97%), FEV₁/FVC: 77% y tomografía computarizada (TC) torácica sin alteraciones significativas (Fig. 2A). Se mantiene el tratamiento con corticoides y ciclosporina hasta marzo de 2016.

En agosto de 2016, tres meses después de la retirada de corticoides, consulta por aumento progresivo de disnea y tos seca de unas semanas de evolución, sin fiebre ni otra sintomatología asociada. Se realizan nuevas PFR donde se objetiva un claro empeoramiento de la función pulmonar (Fig. 1B); FVC: 2.510 (74%), FEV₁: 870 (34%) y FEV₁/FVC: 33%. Se amplían las PFR con difusión de monóxido de carbono, que se encuentra disminuido (49%), y pletismografía donde se detectan atrapamiento aéreo con una capacidad pulmonar total (TLC): 126% y volumen residual (RV): 215%. RV/TLC: 126%. Se repite la TC torácica con aparición de bronquiectasias no presentes en estudio previo (Fig. 2B), descartándose las causas infecciosas (serologías y cultivos negativos) y con estos hallazgos se diagnostica de BO secundaria al alo-TPH y se inicia tratamiento con ciclosporina A 75 mg/24 horas, prednisona 50 mg/24 horas y broncodilatadores inhalados. Al mes de iniciar este tratamiento el control de los síntomas es

escaso y progresa la pérdida de función pulmonar (Fig. 1C) por lo que hay que aumentar la dosis de prednisona a 75 mg/24 horas y se añade azitromicina 500 mg tres días a la semana, a días alternos. Durante 5 meses se intentó descender sin éxito la dosis de corticoides por lo que se decidió iniciar tratamiento adyuvante con fotoféresis corporal cada 15 días con lo que se consigue disminuir la dosis de prednisona hasta 5 mg al día, así como un control de los síntomas y la estabilización de la función pulmonar tras seis meses con dicho tratamiento.

Discusión

La enfermedad bronquiolar o bronquiolitis corresponde a un proceso inespecífico, inflamatorio o fibrótico, de múltiples orígenes que involucra a los bronquiolos y alvéolos, se manifiesta por síntomas respiratorios inespecíficos y compromiso funcional variable. El término "bronquiolitis constrictiva u obliterante" fue empleado inicialmente para describir lesiones bronquiolares caracterizadas por fibrosis peribronquial y de la submucosa, sin proliferación de fibroblastos, asociados a células mononucleares y neutrófilos³. Se consideran factores relacionados con su aparición la edad adulta, las infecciones virales, la presencia de reflujo gastroesofágico, la irradiación corporal total, la historia de EICH aguda (meses 1-2 post-trasplante), la administración de células madre en lugar de médula ósea y la historia de neumonía intersticial¹, pero el factor de riesgo más importante es la presencia de una EICH crónica². Nuestra paciente presentaba una EICH crónica cutánea, por lo que se sospechó BO desde el comienzo de la sintomatología respiratoria.

La BO tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ocurre entre el 10 y el 15% de los pacientes con EICH, sin que esté aún clara la causa. Se ha atribuido a la aloinmunización contra antígenos del epitelio bronquiolar

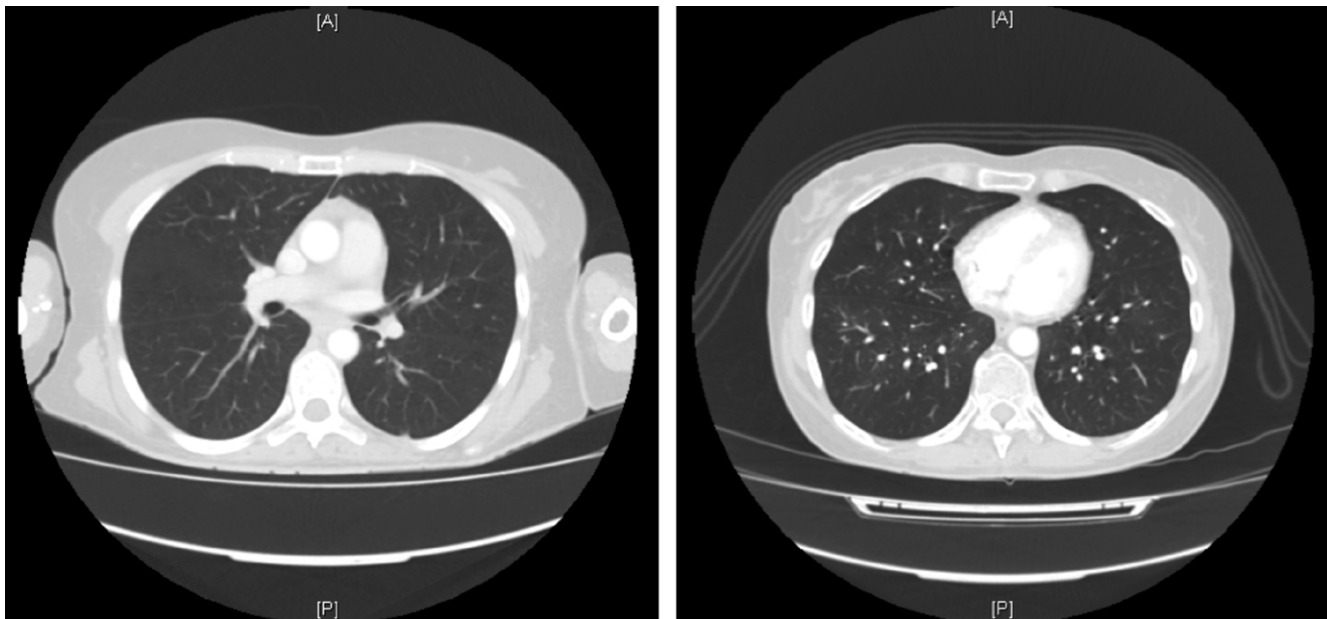


Figura 2. A) Tomografía computarizada torácica de septiembre de 2015: sin alteraciones en parénquima pulmonar. B) Tomografía computarizada de agosto 2016: No se aprecian adenopatías torácicas radiológicamente significativas. En ambos pulmones se observan dilataciones bronquiales cilíndricas periféricas leves.

por linfocitos T del donante con compromiso de la vía aérea pequeña³. Es la complicación pulmonar no infecciosa más frecuente del TPH¹. En general, la bronquiolitis obliterante asociada al trasplante de médula ósea es progresiva en comparación con la bronquiolitis obliterante postinfecciosa que no suele ser progresiva⁴.

La clínica es insidiosa e inespecífica. El síntoma más frecuente encontrado es tos recurrente y persistente inexplicable¹. Puede aparecer disnea y signos de obstrucción bronquial que no revierten con el uso de broncodilatadores³. El 20% de los pacientes no presenta síntomas en el momento del diagnóstico².

El deterioro progresivo del FEV₁ en la espirometría constituye un elemento diagnóstico y pronóstico ya que, a mayor caída de FEV₁, peor es el pronóstico. También puede aparecer una disminución de la capacidad difusión si el daño alveolar es extenso³.

Anteriormente se consideraba la biopsia pulmonar como patrón oro para el diagnóstico. Sin embargo, actualmente la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) está sustituyendo la biopsia pulmonar como técnica de diagnóstico precoz de esta entidad. Son características las áreas de patrón en mosaico, zonas de atrapamiento aéreo con distribución irregular, la atenuación vascular, las bronquiectasias, la obliteración de la luz bronquial y la hipotenuación del parénquima pulmonar⁴. La TC dinámica en inspiración (TCi) y espiración (TCe) incrementa la capacidad para detectar atrapamiento aéreo y patrón en mosaico, por lo que hay autores que recomiendan realizarla en todos los pacientes sometidos a TPH para una detección precoz de la BO²⁻⁴.

No existen unos criterios diagnósticos universalmente aceptados, pero el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos sugiere los siguientes criterios⁵:

1. FEV₁/ FVC < 0,7 o por debajo del percentil 5 del predicho.
2. FEV₁ < 75% del predicho o una disminución igual o mayor al 10% en dos años. El FEV₁ no se debe corregir con broncodilatadores.
3. Ausencia de infección en la vía respiratoria documentada clínica, radiográfica o microbiológicamente.
4. Al menos uno de los siguientes:
 - a. Evidencia de atrapamiento aéreo en la TCe o presencia de bronquiectasias en la TCAR.
 - b. Evidencia de atrapamiento aéreo en las pruebas funcionales respiratorias: RV > 120% del predicho.

Si un paciente presenta criterios de EICH crónica, sólo es necesario presentar el primero de los criterios para el diagnóstico. Si la clínica de bronquiolitis obliterante es la única manifestación en un paciente sin diagnóstico previo de EICH, es necesario realizar una biopsia pulmonar⁵. Nuestra paciente presenta EICH crónica cutánea y un FEV₁/FVC del 33%, un FEV₁ del 34%, además de bronquiectasias en la TC torácica y un RV del 215%, por lo que se puede establecer el diagnóstico de bronquiolitis obliterante tras alo-TPH.

Se deben realizar serologías y cultivos para descartar las causas infecciosas e iniciar profilaxis contra la infección por *Pneumocystis jjiroveci* antes de iniciar el tratamiento, ya que este consiste en el uso de corticoides sistémicos en dosis altas e inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus o azatioprina. El tratamiento de primera línea es con corticosteroides, como prednisolona 1 mg/kg más terapia inmunosupresora, como los inhibidores de calcineurina en donde las respuestas clínicas pueden observarse en uno de cada cinco pacientes. Puesto que el éxito del tratamiento en pacientes con bronquiolitis obliterante no suele ser pro-

longado existe la necesidad de agregar otros medicamentos como inmunosupresores o inmunomoduladores.

La eficacia de los inhibidores de calcineurina, como ciclosporina o tacrolimus, inhibidores de rapamicina, como el sirolimus y everolimus o micofenolato de mofetilo se ha demostrado en pacientes con bronquiolitis obliterante posterior a trasplante pulmonar y a trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La terapia de reemplazo, como el cambio de ciclosporina a tacrolimus o terapias combinadas, como ciclosporina más micofenolato de mofetilo o sirolimus más micofenolato de mofetilo han demostrado utilidad en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar postrasplante alogénico de células hematopoyéticas⁶.

La azitromicina, a dosis de 500 mg al día durante tres días, en pacientes con BO postrasplante alogénico de células hematopoyéticas demostró mejoría clínica significativa en el FEV₁ y FVC y del reflujo gastroesofágico, por eso es recomendable en pacientes con obstrucción bronquial aunado a la terapia con ciclosporina y esteroides⁶.

Varios estudios han demostrado que la fotoféresis normaliza el cociente T4/T8, aumenta la población de células NK, induce apoptosis de los linfocitos T patogénicos y disminuye su alorreactividad en estos pacientes. Hasta la fecha no se han publicado estudios randomizados, pero sí numerosas series de pacientes tratados con fotoféresis con formas refractarias al tratamiento inmunosupresor. Una reciente publicación resume los resultados comunicados hasta la fecha en un total de 76 pacientes con EICH aguda y 204 pacientes con EICH crónica. La fotoféresis consigue una mejoría muy significativa en la calidad de vida de los pacientes permitiendo disminuir o retirar el tratamiento inmunosupresor en la mayoría de ellos. En la EICH crónica remiten bien las alteraciones cutáneas (76%), las alteraciones de la mucosa oral (63%), la colestasis hepática (48%) y la afectación pulmonar (39%)⁷. En nuestra paciente el uso de fotoféresis nos permitió disminuir la dosis de corticoides y un mejor control sintomático.

Cuando en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar el tratamiento médico fracasa, el trasplante pulmonar es una posibilidad. Algunos estudios han demostrado su eficacia clínica en enfermedad de injerto

contra huésped crónica postrasplante alogénico de células hematopoyéticas¹⁻⁶.

El pronóstico de esta enfermedad se ha mantenido invariable en las últimas décadas, con una supervivencia del 44% a 2 años y 13% a 5 años. Menos de 20% de los pacientes mejora con el tratamiento inmunosupresor y a los tres años habrán fallecido dos tercios de ellos, siendo nuestra mejor opción lograr estabilizar y prevenir el deterioro de la función pulmonar³.

En nuestro caso, el tratamiento con ciclosporina, broncodilatadores, azitromicina y fotoféresis nos ha permitido el descenso de la dosis de prednisona y un mejor control de los síntomas, así como una estabilización de la FEV₁.

Bibliografía

1. Redel-Montero J, Santos-Luna F, Lama-Martínez R, Algar-Algar J, Salvatierra-Velázquez A, Álvarez-Kindelánb A. Trasplante pulmonar por bronquiolitis obliterante tras trasplante alogénico de médula ósea. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 151-3.
2. Gorospe L, Barrios-Barreto D, Gracia I, Chinea-Rodríguez A. Bronquiolitis constrictiva tras trasplante de progenitores hematopoyéticos: importancia de la tomografía computarizada espiratoria. Arch Bronconeumol. 2017; 53: 346-56.
3. Saldías F, Díaz O, González S, Osses R. Evaluación clínico-radiológica y clasificación de la bronquiolitis del adulto. Rev Med Chile. 2011; 139: 1218-28.
4. Sardon O, Oérez-Yarza E.G, Aldasoro A, Corcuera P, Mintegui J, Korta J. Bronquiolitis obliterante. Evolución a medio plazo. An Pediat. 2012; 76: 58-64.
5. Jagasia MH, Greinix TH, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria For Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 389-401.
6. Fernández-Lara D, Domínguez-Cid M, Ruiz-Delgado GJ. Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos. Rev Hematol Mex 2013; 14: 138-44.
7. Vagaje JM, Alonso N, De Argila D, Vargas P, Melero J, Morán JM, et al. Fotoféresis: nueva terapia inmunomoduladora para enfermedades mediadas por linfocitos T. An Med Interna. 2003; 20: 421-6.