

# Complicaciones pulmonares en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

## Pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation

Irrazábal CL

*Instituto Alexander Fleming*

clirrazabal@gmail.com



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA

Volumen 21 n° Extraordinario: 57-62  
1<sup>er</sup> Congreso Argentino de Trasplante  
de células progenitoras hematopoyéticas  
2<sup>do</sup> Congreso del LABMT

**Palabras claves:** complicaciones pulmonares, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, injuria pulmonar.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplant  
pulmonary complications  
lung injury

### Introducción

Entre las complicaciones del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), las pulmonares tienen una incidencia del 40-60%<sup>(1)</sup>. Son las más temidas porque su alta morbilidad puede limitar el éxito del tratamiento. Una amplia variedad de causas infecciosas y no infecciosas desencadenan una reacción inflamatoria que tiene a los pulmones como blanco, dañando su función.

Un estudio retrospectivo<sup>(2)</sup> de 50 autopsias de pacientes con trasplante de médula ósea analizó las complicaciones pulmonares, su contribución como causa de muerte y su relación con los cultivos de sangre y respiratorios. Se concluyó que las complicaciones pulmonares son una causa importante de muerte en los receptores de trasplante de médula ósea y que el

hallazgo de cultivos negativos en casi la mitad de los casos sugiere que las complicaciones no infecciosas son una importante causa de muerte.

La persistencia de los síntomas respiratorios y/o el deterioro del funcional respiratorio a pesar del tratamiento anti-infeccioso correcto, pone en evidencia la presencia de afecciones pulmonares no infecciosas. Esta revisión tiene como objetivo actualizar las principales entidades no infecciosas que comprometen la función respiratoria después del TCPH.

### Desarrollo de complicaciones pulmonares

La secuencia de aparición de las complicaciones pulmonares posteriores al TCPH está detallada en la línea del tiempo publicada por Soubani<sup>(1)</sup>. Son

clasificadas como tempranas o tardías, según ocurren antes o después de los primeros 100 días post trasplante. En el periodo temprano, durante los primeros 30 días, predominan las causas infecciosas, el edema pulmonar (EP), la hemorragia alveolar difusa (HAD) y el síndrome de *engraftment* (SE). Entre los días 30 y 100 se describe el síndrome de neumonía idiopática (SNI) y las manifestaciones de enfermedad injerto contra huésped (GVH) aguda. En la fase tardía predominan las infecciones oportunistas, la bronquiolitis obliterante (BO), la toxicidad por drogas y las manifestaciones de la GVH crónica. La toxicidad por drogas y la HAD pueden presentarse en cualquier etapa y superponerse con otros diagnósticos.

### **Evaluación de la función pulmonar previo al TCPH**

El índice de comorbilidad específico del TCPH<sup>(3)</sup> es una herramienta que valora el riesgo del procedimiento según las comorbilidades. Este índice define como patológico el nivel de DLCO y FEV1 menores de 90%, junto con el nivel de disnea según la actividad. El grado leve puede ser subclínico y el más severo (DLCO y/o FEV1 <65%), puede tener disnea de reposo y/o requerir oxígeno suplementario. La evaluación respiratoria previa al TCPH permitirá detectar el riesgo y adecuar el régimen de condicionamiento.

### **El paciente con deterioro de la función respiratoria luego del TCPH**

El primer paso es realizar un examen clínico completo y determinar si el compromiso pulmonar es aislado o forma parte de un cuadro sistémico. También es muy importante, si la forma de comienzo es subaguda, aguda o crónica, cuál es el nivel de deterioro de la función pulmonar y en qué momento aparece. El segundo paso será elaborar una estrategia diagnóstica. Dado que el tratamiento etiológico precoz permite mejorar la sobrevida<sup>(4)</sup>, parece crucial documentar la etiología infecciosa y su coexistencia con alguna complicación pulmonar no infecciosa. Sin embargo, no hay acuerdo en realizar estudios invasivos, por los riesgos asociados, en especial de la ventilación mecánica.

Azulay E.<sup>(5)</sup> propone la utilización de la estrategia "DIRECT" -acrónimo en inglés- que se aplica como una guía para seleccionar el tratamiento antibiótico

inicial y la estrategia apropiada tanto en pacientes con TCPH como con cáncer. La "D" representa el tiempo desde el TCPH a la aparición de la complicación, la "I" el patrón de la deficiencia inmune, "R" representa la apariencia de la radiografía de tórax, la "E" la experiencia clínica y la bibliografía, la "C" es el cuadro clínico y finalmente la "T" es la tomografía computada (TC) de tórax de alta resolución.

### **La fibrobroncoscopia (FB), el lavado broncoalveolar (BAL) y la biopsia transbronquial (BTB)**

La FB con BAL puede realizarse antes de iniciar el tratamiento antibiótico o después de detectarse la falta de respuesta. Es la herramienta diagnóstica más frecuentemente utilizada si los infiltrados pulmonares son difusos, y su morbilidad es muy baja. Su principal valor es el diagnóstico etiológico de la infección o la detección de la HAD<sup>(6)</sup>. Su rendimiento diagnóstico es del 55%, el 70% de etiología infecciosa, y dentro de ellos la más frecuente es la bacteriana. En cambio, tiene bajo rendimiento para complicaciones no infecciosas<sup>(7)</sup>, tal vez porque se subutiliza el examen citológico y porque la plaquetopenia limita la posibilidad de utilizar la FB para realizar múltiples tomas de BTB<sup>(8)</sup>. La BTB tiene mejor rendimiento que el BAL en la patología no infecciosa<sup>(1)</sup>, su indicación debe surgir del balance riesgo-beneficio.

### **Punción con aguja fina**

La punción con aguja fina tiene un buen rendimiento diagnóstico para las imágenes focales y periféricas, especialmente en la aspergilosis pulmonar. Las complicaciones son de gravedad moderada y tienen una incidencia de 25%<sup>(9)</sup>.

### **Biopsia quirúrgica**

La biopsia realizada por videotoracoscopia es el estudio de mayor rendimiento para el diagnóstico de las complicaciones pulmonares. Tiene menor morbilidad que la biopsia a cielo abierto. Dado que su información puede modificar el tratamiento<sup>(10)</sup>, este procedimiento se reserva para pacientes que tengan posibilidades de mejorar.

### **El tratamiento inicial**

La inmunodeficiencia presente siempre obliga al tratamiento antibiótico empírico inicial. Las complicaciones no infecciosas deben ser consideradas

siempre y en especial por la falta de respuesta al tratamiento anti-infeccioso.

Es de notar que el edema pulmonar puede estar presente a lo largo de toda la evolución, ya que es la consecuencia del aumento de la permeabilidad alveolar secundaria al proceso inflamatorio local o sistémico y a los grandes volúmenes de hidratación e infusión de drogas. Por tal motivo, la restricción hidrosalina e inclusive el uso de diuréticos pueden ser necesarios. Además, la disminución del número de transfusiones, la leuco-reducción y el uso de plaquetas con aditivos distintos al plasma<sup>(11)</sup> podrían controlar los estímulos proinflamatorios.

### **Complicaciones pulmonares no infecciosas**

#### **Síndrome de engraftment (SE)**

En 1995 Lee<sup>(12)</sup> describió al SE caracterizado por fiebre no infecciosa, eritema cutáneo, edemas e infiltrados pulmonares, junto con la recuperación de los neutrófilos en un grupo de pacientes con trasplante autólogo. La aparición del SE en pacientes con TCPH alogénicos obliga a hacer el diagnóstico diferencial con la GVH aguda<sup>(13,14)</sup>. El SE puede ocurrir hasta en el 33% de los pacientes con SNI<sup>15</sup>. El diagnóstico se establece con la identificación de tres criterios mayores, o dos mayores y uno o más menores<sup>16</sup>. Los criterios mayores son: la temperatura  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  sin infección demostrada, erupción eritematosa -no atribuible a drogas- que cubre más del 25% de la superficie cutánea y edema pulmonar, infiltrados pulmonares e hipoxia. Los criterios menores son: la disfunción hepática, la insuficiencia renal, una ganancia de peso  $\geq 2.5\%$  del peso basal y encefalopatía transitoria no explicable por otras causas. Aunque la etiología es desconocida, parece relacionarse con la producción de citoquinas proinflamatorias posterior a la recuperación de neutrófilos. La utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos puede agravar este mecanismo, provocando el aumento de la permeabilidad alveolar y la migración de neutrófilos. Aunque en muchos casos es leve y resuelve espontáneamente, la restricción hidrosalina y el tratamiento con corticoides es necesario, especialmente si hay compromiso pulmonar.

#### **Hemorragia alveolar difusa**

La HAD se manifiesta con taquipnea, tos seca, con o sin fiebre y rara vez presenta hemoptisis. La incidencia global es del 2-14%, con igual frecuencia

en los autólogos que alogénicos<sup>(17)</sup>. Los factores de riesgo son la edad ( $>40$  años), la radioterapia corporal total, los tumores sólidos, la fiebre, la mucositis severa, la recuperación de glóbulos blancos y la insuficiencia renal. Aunque la plaquetopenia es frecuente y la transfusión de plaquetas forma parte del tratamiento de soporte, no está directamente relacionada con el desarrollo de la HAD. Los criterios diagnósticos son: la evidencia de gran injuria alveolar difusa, los infiltrados pulmonares multilobares, síntomas y signos de neumonía y aumento del gradiente A-a; recuperación progresivamente sanguinolenta de tres bronquios subsegmentarios separados en el BAL y el hallazgo de más del 20% de macrófagos cargados con hemosiderina<sup>(18)</sup> o en una muestra de biopsia quirúrgica más del 30% y ausencia de hallazgos compatibles con infección. El tratamiento es metilprednisolona (MP) 10–15 mg Kg/día por 3 ó 4 días y luego el descenso lento en 2 a 4 semanas. Otras propuestas como el ácido aminocaproico o rFVIIa no han mostrado beneficios. La mortalidad oscila entre 60-100%, puede ocurrir dentro de las 3 semanas siguientes al diagnóstico por disfunción multiorgánica.

#### **Síndrome de neumonía idiopática (SNI)**

El síndrome de neumonía idiopática se refiere a un cuadro clínico compatible con neumonía pero sin etiología infecciosa demostrada<sup>(19)</sup>. En el año 2010 una reunión de expertos de la Asociación Americana de Tórax actualizó la definición de la SNI basada en: el compromiso pulmonar difuso, la alteración de la función pulmonar con aumento del gradiente A-a, y evidencia de enfermedad restrictiva en el funcional respiratorio. La exclusión de etiología infecciosa, de disfunción cardíaca, de insuficiencia renal y de sobrecarga de fluidos iatrogénica sugieren el diagnóstico. La biopsia pulmonar habitualmente muestra daño alveolar difuso o neumonitis intersticial<sup>(20)</sup>. La incidencia en los pacientes con TCPH autólogos es baja<sup>(21)</sup> respecto de los alogénicos y el período de instalación es mayor. Los factores de riesgo en los autólogos son la edad y la mucositis severa. Tienen buena respuesta a corticosteroides y un pronóstico favorable. En cambio, en los alogénicos, los factores de riesgo son el régimen de condicionamiento, la radioterapia corporal total, la GVH aguda, la edad y el diagnóstico subyacente de leucemia o síndrome mielodisplásico<sup>(22)</sup>, la respuesta a esteroides es mala

y es común que evolucione a insuficiencia respiratoria y muerte. El curso clínico del SNI es típicamente rápido, dos/tercios de los pacientes evolucionan con insuficiencia respiratoria progresiva y requieren ventilación mecánica. El tratamiento consiste en MP 2 mg/kg/día; es de notar que la administración de dosis más altas no mostró beneficios<sup>(23)</sup>. EL uso concomitante de etanercept, inhibidor del TNF $\alpha$ , fue asociado con una mejoría significativa de la función pulmonar. En dos/tercios de los pacientes la respuesta fue completa luego de 7 días de iniciado el tratamiento<sup>(24)</sup>. Para algunos especialistas, aunque el nivel de evidencia es bajo, debería ser considerado en pacientes TCPH alogénico.

El SNI puede superponerse con otras entidades como HAD, SE o el síndrome tardío de toxicidad por drogas. Éste último es más frecuente en quienes recibieron BCNU, cisplatino y ciclofosfamida, puede presentarse hasta 45 días post trasplante y tiene buena respuesta a MP 1-2 mg/kg.

### **Bronquiolitis obliterante post trasplante**

Siempre ha sido difícil reconocer a los pulmones como órgano blanco de la GVH, especialmente por la escasa documentación de la apoptosis epitelial como lesión característica.

Entre las complicaciones pulmonares en pacientes con GVH crónica, la BO ocupa un 1.7%<sup>(25)</sup>. Los factores de riesgo son la edad >20 años, la obstrucción al flujo aéreo, la infección por virus respiratorios en los primeros 100 días del TCPH y las microaspiraciones por esofagitis.

Los hallazgos histológicos más comunes incluyen infiltrados linfocíticos peribronquiales y la infiltración mononuclear perivascular y en septa alveolares. El mecanismo propuesto que asocia la BO con la GVH es que los linfocitos T del injerto atacan las células epiteliales de los bronquiolos produciendo la reacción inflamatoria<sup>(26)</sup>. La manifestación clínica es insidiosa, los principales síntomas son la boca seca (60-100%), disnea (50-70%), sibilancias y sinusitis. La fiebre es rara, al menos que haya un evento infeccioso concomitante. En 1 de cada 5 pacientes asintomáticos se sospecha el diagnóstico por el patrón obstructivo de la espirometría. El curso clínico es variable, puede evolucionar a la insuficiencia respiratoria en pocos meses o en años. En la TC de tórax de alta resolución, tomada en inspiración y espiración, se ve el característico hallazgo de “atrapa-

miento aéreo”. Este diagnóstico no requiere confirmación histológica. El tratamiento inmunosupresor al igual que en la GVH, consiste en MP y tacrolimus durante 3 a 12 meses. También se postula que la azitromicina 250 mg/d 2 veces por semana por 12 semanas, como inhibidor del TNF $\alpha$  y la administración de fluticasona<sup>(27)</sup> inhalada en altas dosis (500 a 1000  $\mu$ g) dos veces al día pueden mejorar la función pulmonar.

La BO y BOOP (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*) o bronquiolitis criptogénica con frecuencia se confunden. La incidencia de BOOP es mucho más baja y su tiempo medio de aparición está en los 100 días posteriores al trasplante. Se presenta con tos, disnea y fiebre. La Tc de tórax muestra parches de consolidación, vidrio esmerilado y opacidades nodulares. El funcional respiratorio tiene patrón restrictivo y la DLCO baja. En el citológico del BAL predominan los linfocitos y una relación CD4/CD8 baja<sup>(28)</sup>. El 80% tienen buena respuesta a esteroides y sólo un pequeño grupo muere con insuficiencia respiratoria.

### **Conclusión**

Dado que las complicaciones pulmonares no infecciosas tienen un curso insidioso, el estrecho seguimiento de las pruebas de función pulmonar posterior al TCPH y la aplicación una adecuada estrategia de estudio para alcanzar el diagnóstico precoz son imprescindibles para mejorar el pronóstico.

### **Declaración de conflictos de interés:**

El autor declara no poseer conflictos de interés.

### **Bibliografía**

1. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*. 1996;109:1066-1077.
2. Roychowdhury M, Pambuccian SE, Aslan DL et al. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129: 366-371.

3. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106: 2912-2919.
4. Dunagan DP, Baker AM, Hurd DD, Haponik EF. Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest*. 1997; 111:135-141.
5. Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2006; 32:808-822.
6. Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25: 975-979.
7. Pisani RJ, Wright AJ. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc*. 1992; 67: 221-227.
8. Martin WJ, Smith TF, Sanderson DR et al. Role of bronchoalveolar lavage in the assessment of opportunistic pulmonary infections: utility and complications. *Mayo Clin Proc*. 1987; 62: 549-557.
9. Dichter JR, Levine SJ, Shelhamer JH. Approach to the immunocompromised host with pulmonary symptoms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7: 887-912.
10. Crawford SW, Hackman RC, Clark JG. Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. *Chest*. 1988; 94: 949-953.
11. Solh M, Morgan S, McCullough J, Shanley R, Weisdorf DJ. Blood transfusions and pulmonary complications after hematopoietic cell transplantation. *Transfusion*. 2016;56:653-661.
12. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16:175-182.
13. A. Maiolino, I. Biasoli, J. Lima et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:393-397.
14. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:469-475.
15. Gorak E, Geller N, Srinivasan R et al. Engraftment syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and effects on survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:542-550.
16. Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:1299-1303.
17. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR et al. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:641-645.
18. Salih ZN, Akhter A, Akhter J. Specificity and sensitivity of hemosiderin laden macrophages in routine bronchoalveolar lavage in children. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1684-1686.
19. Clark JGHJ, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1601-1606.
20. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1601-6.
21. Carlson K, Backlund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14:805-811.
22. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:2777-2785.
23. Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation*. 1997;63:1079-1086.

24. Yanik GA, Ho VT, Levine JE et al. The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112:3073-3081.
25. Santo Tomas LH, Loberiza FR, Jr., Klein JP et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest*. 2005;128:153-61.
26. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol*. 1995;26:668-75.
27. Williams KM, Cheng GS, Pusic I et al. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:710-716.
28. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:749-759.