

Complicaciones pulmonares no infecciosas en el trasplante de células hematopoyéticas

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: David Romero Alonso, Jose L. Abraldes, María Isabel Padin ., María Carmen Aguilar Hurtado

Objetivos Docentes

- Familiarizarse con el espectro de complicaciones no infecciosas
- Conocer la cronología de cada una de las entidades así como la incidencia de cada una de ellas según el tipo de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) al que haya sido sometido el paciente.
- Una pequeñas nociones de cuales son los síntomas y el manejo clínico de las complicaciones no infecciosas pulmonares y de esta forma entender que un acertado y pronto diagnóstico es primordial para el pronóstico de los pacientes.

Revisión del tema

Fundamentos del Trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) es una opción de tratamiento para diversas enfermedades oncológicas y hematológicas.

Existen diferentes tipos de trasplantes;

Trasplante autólogo de células hematopoyéticas, consiste en obtener células madre hematopoyéticas del propio paciente, para que posteriormente se le vuelvan a administrar tras un régimen de inducción.

Trasplante alogénico de células hematopoyéticas, en el que las células madre son donadas por otro individuo.

Las células hematopoyéticas pueden ser obtenidas de la médula ósea, de sangre periférica o pueden ser cultivadas de sangre de cordón umbilical, por esta razón se ha abandonado el término de trasplante de médula ósea y se ha introducido el término de **trasplante de células madres hematopoyéticas TCMH**.

Antes del trasplante, el receptor es sometido a un régimen preparativo, llamado régimen de inducción. Existen, en líneas generales, dos tipos de terapias

Terapias mieloablativas: Consisten en altas dosis de quimioterapia con o sin radiación total para ablación de la médula ósea.

Terapias nomieloablativas: Este tipo de terapias se han desarrollado para extender este tipo de tratamiento a pacientes que presentes comorbilidades o que sean de una edad avanzada.

Introducción al TCMH.

Las complicaciones pulmonares en los pacientes que son sometido a TCMH varían entre en un 25-50% de los pacientes, se dividen en complicaciones infecciosas y no infecciosas. Estas complicaciones están asociadas con importante tasas de morbi-mortalidad.

Clásicamente, las complicaciones pulmonares han sido atribuidas a infecciones. Este hecho ha cambiado debido al uso de antibioterapia de amplio espectro, el avance en el manejo de las complicaciones infecciosas después de TCMH ha llevado a un **aumento** relativo en la **incidencia de complicaciones pulmonares no infecciosas**.

Cronología de las complicaciones pulmonares:

Las complicaciones pulmonares no infecciosas siguen una cronología predecible. A continuación en esta tabla se divide las fases posteriores al tranplante en tres fases.

| -Edema pulmonar. -Hemorragia alveolar difusa -Síndrome postimplante. | EICH aguda: -Neumonitis postradica aguda - Síndrome de neumonia idiopática. | EICH crónica: -Bronquiolitis obliterante. -Neumonía organizativa -Fibrosis pulmonar |
|--|---|--|
| Postratamiento inmediato 0-30 días | Postratamiento temprano 31-100 días. | Postratamiento tardío 100 días. |

1. Complicaciones pulmonares tempranas.

Las complicaciones pulmonares tempranas ocurren en los primeros 100 días postransplante. Este periodo a su vez se subdivide en :

1. Periodo neutropénico
2. Periodo de post-transplante temprano.

1.A. Periodo neutropénico.

El periodo neutropénico abarca los 30 primeros días post-transplante, cuando la médula ósea todavía no

esta funcionando y el paciente permanece neutropénico.

- **Síndrome post-implante.**

El síndrome postimplante se describe clínicamente por fiebre, rash cutáneo y edema no cardiogénico.

Los criterios específicos que sugieren el diagnóstico de síndrome post-implante se dividen en criterios mayores y menores:

Existen tres criterios mayores:

- Temperatura $>38^{\circ}$ sin etiología infecciosa identificable.
- Rash cutáneo que afecta a más del 25% de la superficie epitelial, no siendo atribuible a una reacción alérgica.
- Edema no cardiogénico manifestándose con infiltrados pulmonares e hipoxia.

Existen 4 criterios menores:

- Disfunción hepática.
- Insuficiencia renal.
- Aumento del peso en al menos un 2,5% del peso base
- Encefalopatía que no puede ser explicada por otras causas.

Se requieren tres criterios mayores o dos mayores y uno menor o más para hacer un diagnóstico de síndrome postimplante.

Cronología:

Se desarrolla más frecuentemente dentro de los 4-5 días post-implante, esta entidad es más común en el trasplante autólogo.

Hallazgos en la imagen:

El hallazgo predominante es un engrosamiento de los septos interlobulillares, lo cual suele venir asociado con áreas de vidrio deslustrado de forma bilateral con una distribución parahiliar y derrame pleural.

Pronóstico:

El pronóstico de los pacientes con síndrome post-implante es generalmente muy favorable, teniendo una respuesta muy satisfactoria al tratamiento con corticoides sistémicos desde el primer día de inicio de la corticoterapia.

[Fig. 2](#)

- **Hemorragia Alveolar difusa. (HAD)**

La fisiopatología es desconocida. Las autopsias de la mayor parte de los pacientes muestran un daño alveolar difuso.

El diagnóstico se realiza normalmente con lavado broncoalveolar, el cual debe presentar al menos un 20% de macrófagos con hemosiderina en el líquido del lavado broncoalveolar (LBA)

Cronología:

HAD normalmente ocurre en el primer mes postransplante con una media de inicio entre el 12º y 15º día postransplante.

Hallazgos en la imagen:

Se observan grados variables de opacidad en el espacio aéreo que van desde opacidades en vidrio deslustrado hasta consolidaciones. Las opacidades en vidrio deslustrado deben ser el principal hallazgo.

A pesar de que también presenta una distribución parahiliar y central como el edema pulmonar, el tamaño cardíaco es normal y no existe derrame pleural asociado.

Pronóstico:

Los índices de mortalidad en la HAD son extremadamente altos, entre el 75-100%. No existe un tratamiento estandarizado. Algunas series y estudios indican que altas dosis de corticoides aumentan los índices de supervivencia.

1.B. Periodo de postransplante temprano.

El periodo de transplante temprano se extiende desde los 30 días hasta los 100 días después del transplante.

- **Edema pulmonar.**

El edema de pulmón es la complicación no infecciosa pulmonar más frecuente en el postransplante temprano.

Los dos mecanismos fisiopatológicos, que están involucrados en el edema agudo de pulmón son:

1) **Incremento de la presión hidrostática** debido a una sobrecarga hídrica y una disfunción cardíaca debido a la quimioterapia y/o al fallo renal.

2) **Incremento de la permeabilidad** causado por una toxicidad pulmonar inducida por la quimioterapia, radiación holo-corporal o a reacciones postransfusionales.

Cronología:

El pico de incidencia es entre la 2ª y la 3ª semana después del transplante aunque puede tener lugar en cualquier momento dentro de los 100 primeros días, por esta razón puede ocurrir tanto en el periodo neutropénico como en el periodo temprano postransplante.

Hallazgos en la imagen:

Los hallazgos en imagen son los típicos descritos para el edema pulmonar tales como engrosamiento de los septos interlobulillares y bronquiales, opacidades en vidrio deslustrado de distribución central, engrosamiento de los vasos pulmonares asociado a cardiomegalia y a derrame pleural.

[Fig. 3](#)

- **Síndrome de neumonía idiopática. (SNI)**

El síndrome de neumonía idiopática es otra importante complicación no infecciosa de daño pulmonar tras TCMH.

El SNI es descrito como un daño pulmonar difuso tras TCMH en el que una etiología infecciosa no es identificada.

Los criterios específicos que han sido descritos par el SNI son:

1)Evidencia de daño alveolar difuso y disfunción pulmonar aguda.

2)Ausencia de infección en el tracto respiratorio inferior tras una adecuada evaluación que incluya un LBA que sea negativo para bacterias y otros patógenos no bacterianos.

Los pacientes que padecen el SNI normalmente presentan disnea, fiebre, tos no productiva, incremento de los requerimientos de oxígeno e infiltrados difusos en la radiografía de torax.

Cronología:

El SNI normalmente ocurre entre el día 20º y 42º postransplante.

Hallazgos en la imagen:

Los hallazgos en la TC son opacidades parenquimatosas en un paciente con un rápido y progresivo empeoramiento de la función respiratoria, después de un TCMH en ausencia de infección (confirmada por LBA).

Pronóstico:

La mortalidad es alta, varía entre rango del 60-80%, a parte de medidas de soporte vital avanzado, no existe ningún otro tratamiento probado para el SNI.

2.Complicaciones pulmonares tardias.

Las complicaciones tardias tienen lugar tres meses después del transplante. Las siguientes tres patologías ocurren con mayor frecuencia en los trasplantes de tipo alogénico. La razón que subyace a este hecho es porque las tres patologías están incluidas como manifestaciones de la enfermedad de injerto contra huésped crónica a nivel pulmonar.

- **Bronquiolitis obliterante:**

Bronquiolitis obliterante es la complicación tardía no infecciosa pulmonar más frecuente tras un HSCT, se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo de inicio subagudo.

Cronología:

Es característico que esta entidad se de dentro de 6 a 12 meses tras el transplante.

Hallazgos en la imagen:

Se recomienda que el TC de torax se realice en inspiración y expiración en todos lo pacientes en los que se sospeche bronquiolitis obliterante. El hallazgos típico es un patrón en mosaico en el que las áreas de menor atenuación se acentuan en fases expiratorias debido al atrapamiento aéreo, así mismo este patrón en mosaico suele asociar bronquiectasias.

Pronóstico:

A día de hoy no existe un tratamiento probado con base científica, los tratamientos están basados en pequeños estudios. Actualmente el manejo se basa en altas dosis de corticoterapia con el aumento o reintroducción de tratamiento inmunosupresor.

[Fig. 4](#)

- **Neumonía organizativa.**

La neumonía organizativa es un patrón de respuesta inflamatoria que se da en difernetes tipos de daño pulmonar

Cronología:

El inicio varía entre 1 mes y 13 meses tras el tranplante.

Hallazgos en la imagen:

La TC en estos pacientes muestra areas parcheadas de consolidación con distribución periférica y peribronquial. Las áreas de consolidación suelen tener unos márgenes bien definidos y a menudo contiene bronquios dilatados. Otro hallazgo muy sugestivo de neumonía organizativa son las **consolidaciones en halo invertido** en la que se observa un área central en vidrio deslustrado rodeada por un área de consolidación con forma de circular.

Pronóstico:

En líneas generales podemos decir que los pacientes con neumonía organizativa tienen una respuesta favorable a la corticoterapia.

[Fig. 5](#)

- **Fibrosis pulmonar:**

Hay pacientes que tras el TCMH desarrollan fibrosis pulmonar que no es clasificable dentro de otra complicaión pulmonar tardía.

La causa de la fibrosis es probablemente multifactorial, el paciente típicamente padece enfermedad crónica de injerto contra huesped, por esta razón esta entidad es más frecuente tras transplante alogénico.

Está afección ocurre en supervivientes de larga duración, es decir se desarrolla años tras el transplante.

Hallazgos en la imagen:

Los hallazgos en la imagen son los típicos de la fibrosis pulmonar tales como patrón reticular, pérdida de volumen, bronquiectasias por tracción con una distribución predominantemente peribronquial. La mayoría de los pacientes muestran progresión en el seguimiento.

[Fig. 6](#)

Pistas prácticas para el diagnóstico:

Los hallazgos radiológicos deben ser interpretados teniendo en cuenta una serie de factores: :

- Tiempo desde el trasplante.
- Tipo de trasplante en relación con el origen de las células madres.
- Tipo de regimen de acondicionamiento al que ha sido sometido el paciente.
- Tipo y duración de los síntomas.

Una amplia y completa información clínica ayuda a acotar el diagnóstico diferencial permientiendo al radiologo proporcionar una interpretación que sea clínicamente relevante.

Imágenes en esta sección:

| | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> -Edema pulmonar. -Hemorragia alveolar difusa -Síndrome postimplante. | <p>EICH aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Neumonitis postradica aguda - Síndrome de neumonia idiopática. | <p>EICH crónica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bronquiolitis obliterante. -Neumonía organizativa -Fibrosis pulmonar |
| <p>Postratamiento inmediato 0-30 días</p> | <p>Postratamiento temprano 31-100 días.</p> | <p>Postratamiento tardío 100 días.</p> |

Fig. 1: Tabla de la cronología.

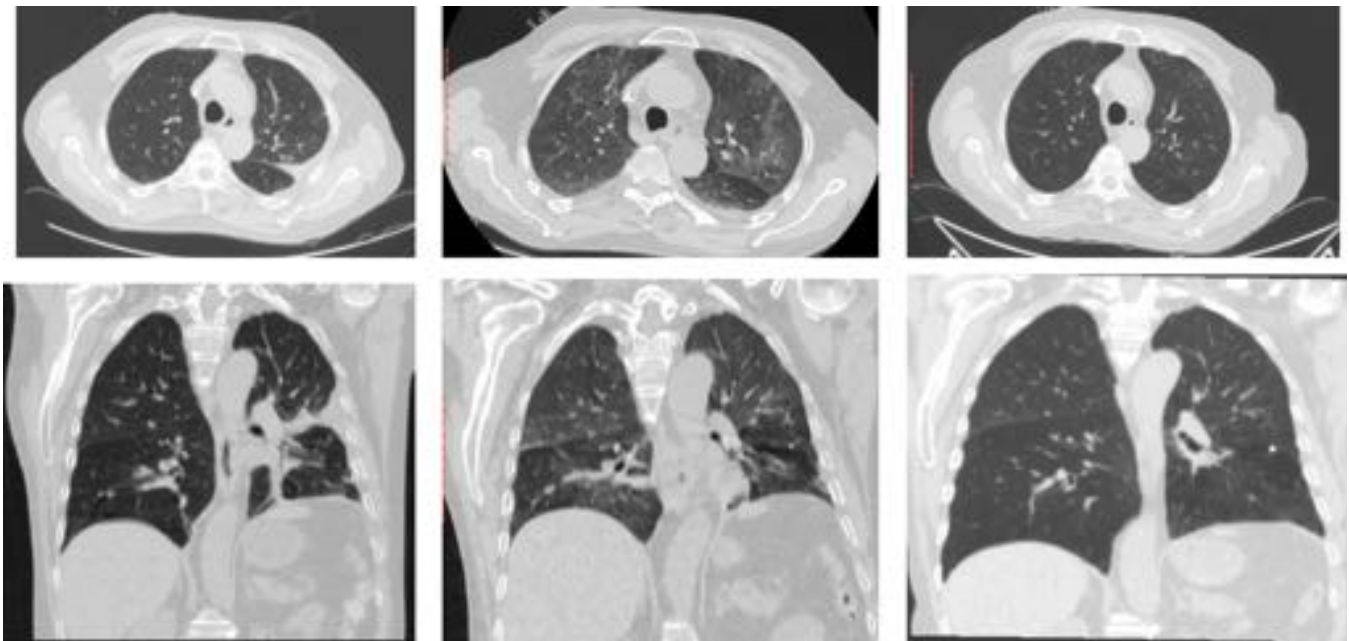


Fig. 2: S° postimplante en un de 66 años que presenta disnea y fiebre en la 2° semana post TCMH. La secuencia de imágenes muestra una progresión del 10°, 12° y 23° postransplante. La secuencia comienza por la izquierda, en el que se ven un engrosamiento de los septos interlobulillares y derrame pleural izq. , las segundas muestra un notable empeoramiento radiológico evidenciándose opacidades en vidrio deslustrado bilaterales. En las imágenes de la última TC se observa una completa resolución del cuadro.

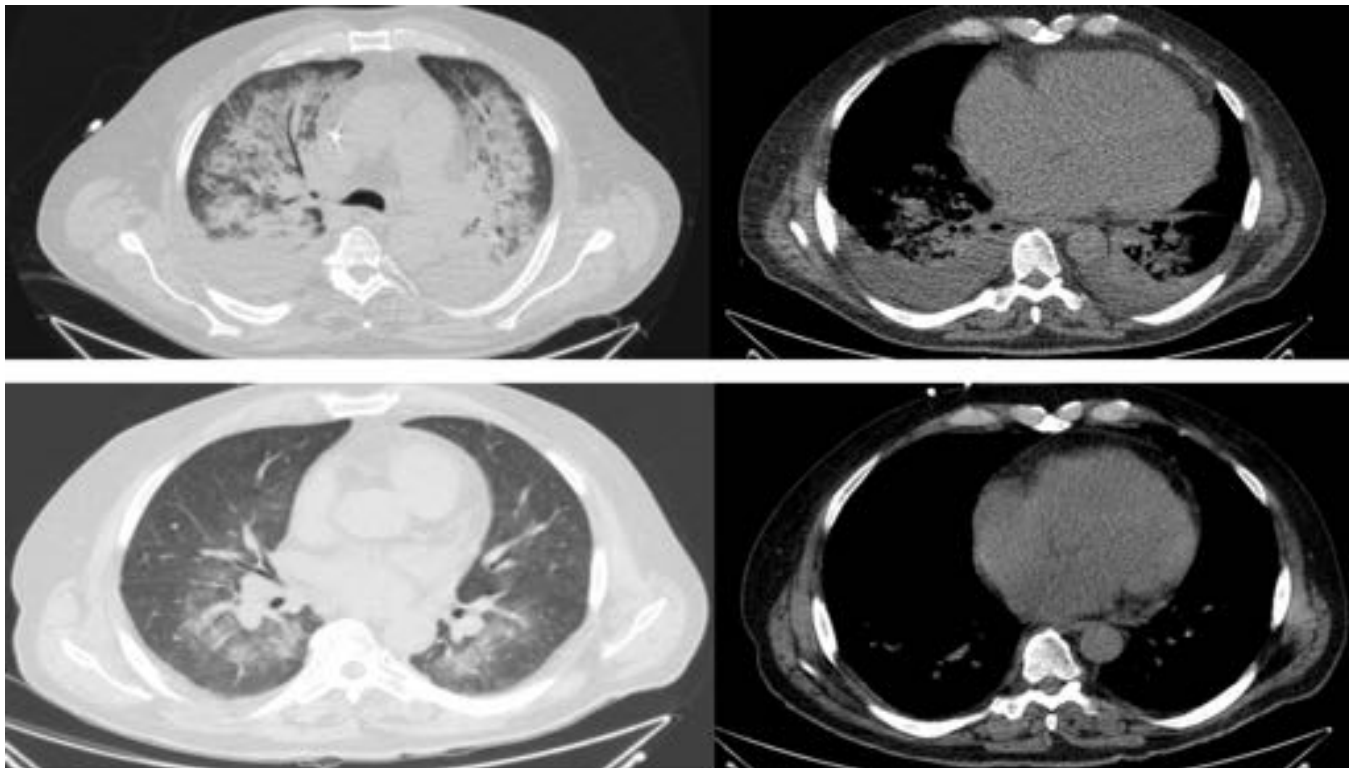


Fig. 3: Edema pulmonar en un hombre de 57 años el cual presenta un deterioro subagudo de la función pulmonar, 2 semanas después de ser sometido a un TCMH. Las dos imágenes inferiores corresponden al 15° día postransplante, opacidades en vidrio deslustrado de distribución central. Las dos imágenes

superiores corresponden a una TC realizado 4 días después del primero. Se observa un drástico empeoramiento con derrame pleural bilateral, opacidades centrales y cardiomegalia.

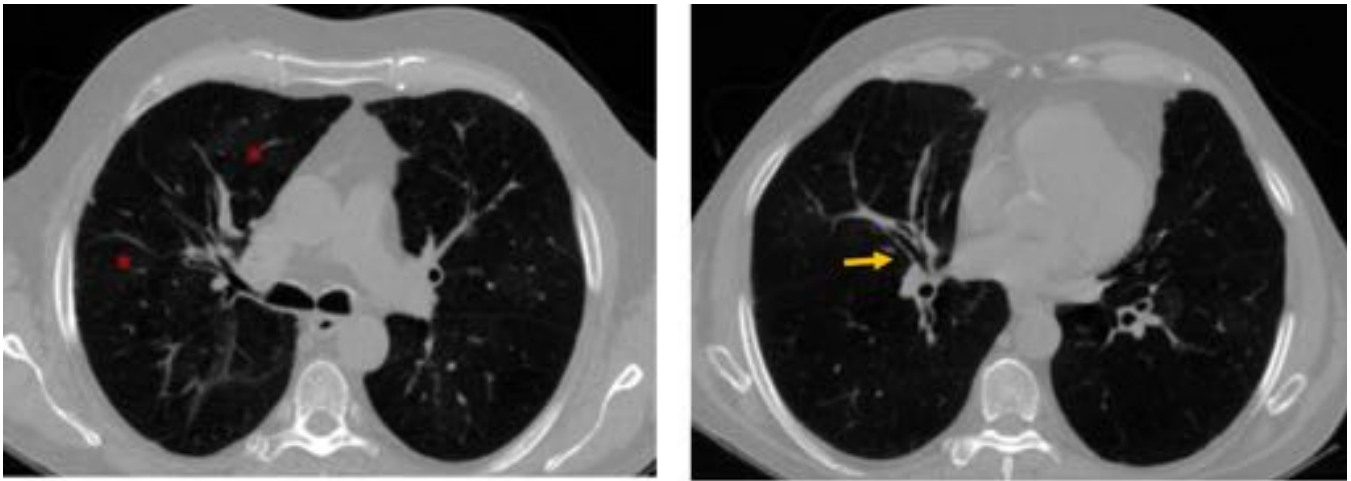


Fig. 4: Bronquiolitis oliterante en una mujer de 54 años que presenta un deterioro progresivo de la función respiratoria, fue sometida a TCMH 6 meses antes. Cortes axiales de TCAR en el se muestran áreas parcheadas de vidrio deslustrado (asterísco rojo) y bronquiectasias (flecha amarilla)

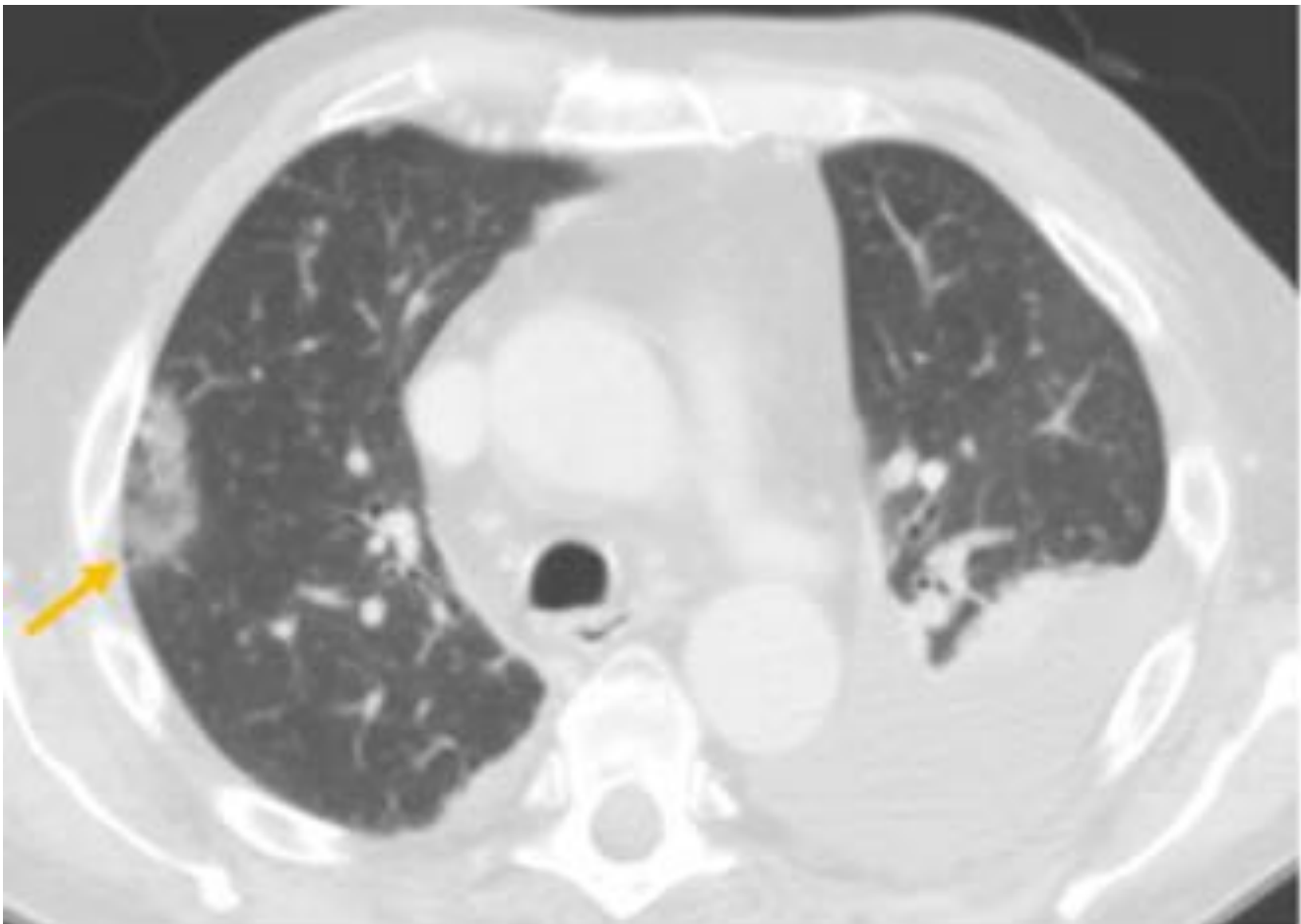


Fig. 5: Neumonía organizativa en un hombre de 55 años diagnosticado de EICH crónica que presenta catarro y fiebre, fue sometido TCMH 8 meses antes. Corte axial de TCAR en el se muestra un area de vidrio deslustrado periferica rodeada por una consolidación circular "signo del halo invertido" (flecha amarilla), derrame pleural izquierdo.

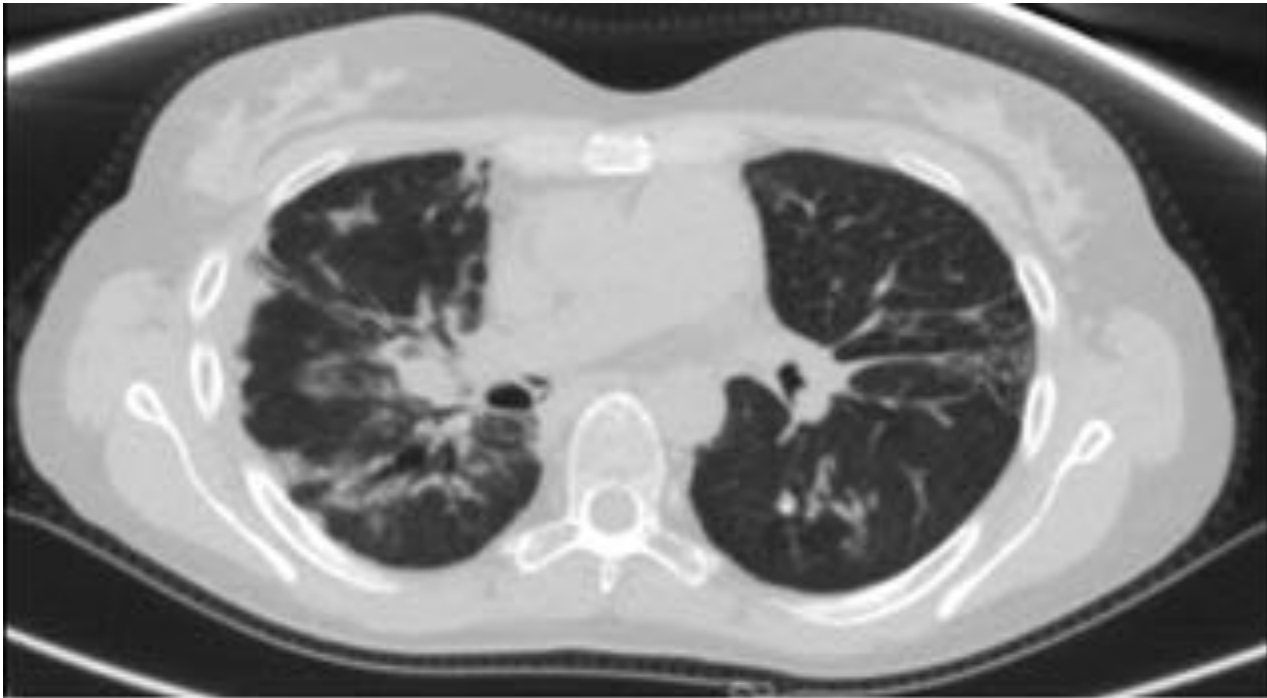


Fig. 6: Fibrosis pulmonar en una mujer de 32 años que presenta disnea progresiva con un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar despues de ser sometido a un TCMH 16 años antes.En el corte axial TCAR muestra un patrón reticular con bronquiectasias por tracción, opacidades en vidrio deslustrado con una distribución peribroncovascular.

Conclusiones

Las complicaciones pulmonares son un problema importante tanto por incidencia como por gravedad en el TCMH.

El uso de antibioterapia de amplio espectro ha llevado a un ascenso relativo de las complicaciones no infecciosas en los pacientes despues de TCMH.

Los esfuerzos futuros deben encaminarse a un mayor conocimiento del mecanismo fisiopatológico de estas complicaciones.

En este esfuerzo, el radiologo debe jugar un papel fundamental en el diagnóstico de la afectación pulmonar y debe estar familiarizado con las complicaciones no infecciosas después de TCMH.

A pesar de que las pruebas de imagen no son específicas, la combinación de una amplia y extensa información clínica y el tiempo desde que se llevo acabo el transplante ,ayudan a acotar el diagnóstico diferencial y permite dar un diagnóstico de presunción en muchos casos.

Bibliografía / Referencias

1. Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Practical Approach to Imaging Diagnosis.
2. Brodoefel H, Faul C, Salih H, Vogel W, Fenchel M, Horger M. Therapy-related noninfectious complications in patients with hematologic malignancies: high-resolution computed tomography findings.
3. Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematolo Oncol Stem Cell Ther* 2010;3(3):143-157.
4. Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society reserch statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation-idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(9):1262-1279
5. Patriarca F, Poletti V, Costabel U, et al. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation.