

## Fenotipos de disfunción crónica del injerto pulmonar

**Autores:** Curbelo Pablo<sup>1</sup>, Cánave Jorge<sup>2</sup>, Chao Cecilia<sup>1</sup>, Ossés Juan M.<sup>2</sup>, Vigliano Carlos<sup>2</sup>, Tommasino Nicolás<sup>1</sup>, Bertolotti Alejandro<sup>2</sup>, Musetti Ana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clínica Neumológica, Facultad de Medicina, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

<sup>2</sup>Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Clínica Neumológica, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

### Introducción

En la actualidad el rechazo crónico en el trasplante pulmonar incluye diferentes formas de presentación clínica englobadas bajo el término “disfunción crónica de injerto”, por sus siglas en inglés (*CLAD*, *Chronic lung allograft dysfunction*).

Se han diferenciado dos fenotipos de CLAD, expresión de rechazo crónico, con presentación clínico-imagenológica, anatomo-patológica y evolutiva diferente. La disfunción crónica del injerto pulmonar con fenotipo obstructivo, correspondiente a la bronquiolitis obliterante (BO) / síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), y la de fenotipo restrictivo correspondiente al síndrome restrictivo del injerto (RAS, *restrictive allograft syndrome*)<sup>1</sup>.

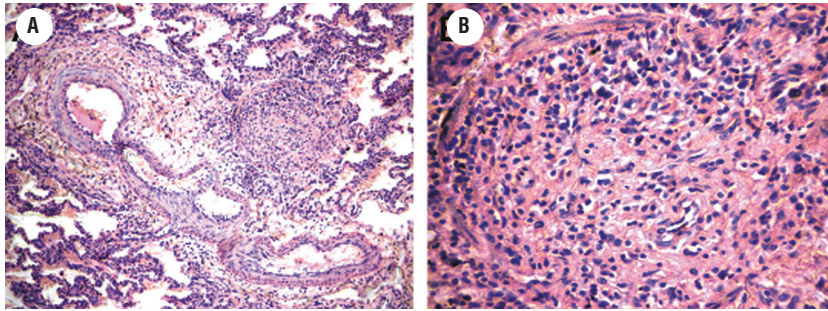
Se presentan dos casos clínicos de trasplante bipulmonar con disfunción crónica del injerto pulmonar que ejemplifican los fenotipos de rechazo crónico bajo las formas de SBO y RAS, respectivamente. Ambos pacientes recibieron un retrasplante pulmonar. La anatomía patológica de los pulmones explantados confirmó el diagnóstico en ambos casos.

### Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino de 32 años de edad, portadora de fibrosis quística (FQ). El 30/11/2009 recibió trasplante bipulmonar con buena evolución y normalización de función pulmonar (CVF 3.85 L, 106%; VEF<sub>1</sub> 3.4 L, 112% del predicho; VEF<sub>1</sub>/CVF 88%).

Luego del primer año se constató deterioro funcional progresivo con patrón funcional obstructivo; se diagnosticó SBO. Los estudios microbiológicos reiterados resultaron negativos. La biopsia transbronquial (BTB) descartó rechazo agudo. Se descartaron otras posibles causas de disfunción del injerto. La tomografía computada (TC) de tórax confirmó atrapamiento aéreo y patrón de mosaico en espiración. Recibió tratamiento con azitromicina con respuesta parcial, durante dos años. Posteriormente, evolucionó con deterioro funcional con patrón espirométrico obstructivo muy severo (VEF<sub>1</sub> 0.63 L, 21%, VEF<sub>1</sub>/CVF 48%) e insuficiencia respiratoria. Recibió un retrasplante bipulmonar a los 3 años del primer trasplante.

La anatomía patológica de los pulmones explantados confirmó bronquiolitis obliterante (BO) (**Figura 1**), asociada a infiltrado linfocitario perivascular, expresión de rechazo agudo moderado.



**Figura 1.** Anatomía patológica: Bronquiolitis obliterante. A) Bronquiolitis obliterante. Oclusión de la luz bronquiolar por fibrosis subepitelial e infiltrado inflamatorio intenso. Hematoxilina eosina Hematoxilina-Eosina  $\times 40$ . B) Bronquiolo de la imagen A), con mayor magnificación. Hematoxilina-Eosina  $\times 400$ .

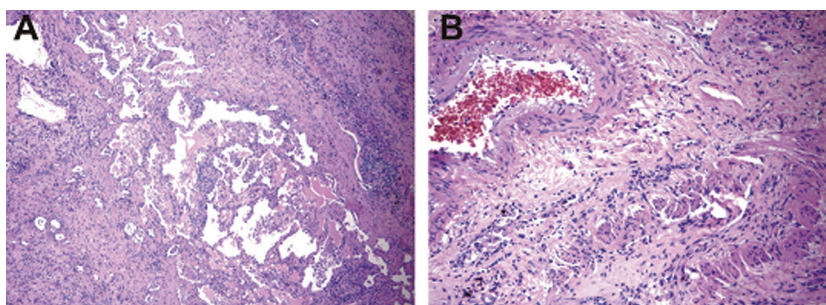
## Caso clínico 2

Paciente de sexo femenino, de 25 años de edad, portadora de FQ. El 26/2/2012 recibió un trasplante bipulmonar, con buena evolución con normalización de la función pulmonar (CVF 2.56 L, 81%; VEF<sub>1</sub> 2.19 L, 78%, VEF<sub>1</sub>/CVF 85%).

A los 9 meses del trasplante mostró deterioro espirométrico obstructivo con leve descenso de VEF<sub>1</sub>, constatándose estenosis del bronquio intermedio con luz residual de 3 mm que se corrigió con dilatación y colocación de *stent* autoexpandible metálico no recubierto. La función pulmonar se normalizó (CVF 2.79 L, 87%; VEF<sub>1</sub> 2.28 L, 82%; VEF<sub>1</sub>/CVF 81%).

A los 3 años se inició un cuadro de deterioro funcional rápidamente progresivo, con insuficiencia respiratoria. Los estudios funcionales revelan un patrón restrictivo que evoluciona a severo en el curso de 2 meses (CVF 1.3 L, 39%). Los estudios microbiológicos reiterados resultaron negativos. La BTB no mostró signos histológicos de rechazo agudo, pero sí se observó evidencia de daño alveolar difuso. La TC de tórax mostró un patrón intersticial reticular con áreas en vidrio esmerilado. A los 6 meses del diagnóstico recibió un retrasplante bipulmonar con buena evolución.

La anatomía patológica de los pulmones explantados confirmó la presencia de fibrosis pleural e intersticial y áreas de bronquiolitis asociada, confirmando el patrón histológico de RAS asociado a BO (**Figura 2**).



**Figura 2.** Anatomía patológica Caso 2: Síndrome restrictivo del injerto asociado a bronquiolitis obliterante. A) Parénquima pulmonar con engrosamiento pleural fibroso irregular con extensión a septos interalveolares (Síndrome restrictivo del injerto). Hematoxilina-Eosina  $\times 100$ . B) Bronquiolo con obliteración casi completa de la luz por tejido fibroso denso (Bronquiolitis obliterante). Hematoxilina-Eosina  $\times 200$ .

## Discusión

El acrónimo CLAD se ha introducido recientemente para clasificar pacientes con rechazo crónico, siempre que se hayan descartado otras causas de disfunción del injerto pulmonar. Inicialmente el rechazo crónico solo era considerado ante el desarrollo de una alteración funcional obstructiva persistente, definida como un SBO / BO. En años recientes se ha observado que la instalación de una afección restrictiva persistente también puede ser expresión de rechazo crónico. Ambas formas se incluyen en el término CLAD.

El rechazo crónico está presente en el 55% de los pacientes a los 5 años del trasplante, continúa siendo un gran desafío y la principal causa de muerte a largo plazo en el trasplante pulmonar.

CLAD, como expresión de rechazo crónico, se define como el deterioro funcional espirométrico con descenso del  $VEF_1$  o  $CVF > 20\%$  del predicho que persiste por más de 3 semanas, en ausencia de causas específicas de fallo del injerto como el rechazo agudo, infecciones, complicaciones de sutura, disfunción frénica, hiperinsuflación del pulmón nativo, patología pleural o recurrencia de la enfermedad de base<sup>1</sup>.

Como adelantamos, recientemente se han diferenciado dos fenotipos diferentes de CLAD por rechazo crónico, la forma clásica de BO y el RAS que corresponde a un 30% de los casos<sup>1</sup>.

La BO se manifiesta clínicamente por deterioro funcional con patrón espirométrico obstructivo progresivo, los estudios de imagen muestran mosaico y atrapamiento aéreo en la TC de tórax con cortes en espiración y las alteraciones histológicas confirman la bronquiolitis obliterante.

El rendimiento de la biopsia transbronquial para el diagnóstico de BO es muy bajo por lo cual se ha recurrido a un marcador de diagnóstico clínico subrogante de la misma como el SBO caracterizado por el descenso progresivo del  $VEF_1$ , sin otra causa que lo explique.

La evolución de la BO suele ser progresiva, la sobrevida media luego del diagnóstico de 3 a 5 años y la respuesta al tratamiento limitada. Sin embargo del 35 al 40% cursan con neutrofilia en el lavado broncoalveolar (bronquiolitis neutrofílica) y pueden estabilizarse o aun mejorar transitoriamente con el tratamiento con azitromicina<sup>2, 3</sup>.

Más recientemente, el tratamiento profiláctico con azitromicina, ha demostrado la reducción de la prevalencia de SBO<sup>4</sup>.

El RAS se manifiesta por deterioro funcional progresivo con patrón espirométrico restrictivo. Los hallazgos imagenológicos en la TC de tórax muestran afección intersticial pulmonar dado por engrosamiento de septos interlobulillares, áreas en vidrio esmerilado, consolidación subpleural a predominio en campos superiores y disminución volumétrica. La histología evidencia fibrosis pleuro-pulmonar, daño alveolar difuso (DAD), asociados o no a bronquiolitis obliterante.

La sobrevida media del RAS suele ser peor que en la BO, habitualmente de 6 a 18 meses<sup>5, 6</sup>.

Los casos clínicos expuestos ejemplifican los dos fenotipos de CLAD por rechazo crónico descritos en la actualidad y fueron confirmados por la histología del pulmón explantado.

En el primer caso se realizó el diagnóstico clínico de SBO dado el deterioro funcional obstructivo progresivo sin otra causa que lo explique. La evolución inicial mostró estabilidad con el tratamiento con azitromicina por un plazo de 2 años luego del diagnóstico y deterioro progresivo posterior en el año siguiente. La histología del pulmón explantado confirmó la BO con elementos de rechazo agudo asociado.

En el segundo caso, en forma alejada y resuelta la complicación de vía aérea (estenosis bronquial), se constató deterioro funcional restrictivo. La evolución clínica fue más rápida y progresiva sin respuesta al tratamiento y con indicación inmediata de retrasplante que la paciente recibió a los 6 meses del diagnóstico de RAS. La histología del pulmón evidenció fibrosis pleuro-parenquimatosa y BO que pueden coexistir en el RAS como fue demostrado por algunos autores<sup>6</sup>. La CLAD por rechazo crónico determina la mayor morbimortalidad a largo plazo y es la principal causa de retrasplante pulmonar a nivel mundial, siendo este último, el único tratamiento eficaz hasta el presente en esta entidad<sup>7</sup>.

## Referencias

1. Verleden G M, Raghu G, Meyer K C, Glanville A R, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 127-133.
2. Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation*. 2004; 77: 1465-1467.
3. Corris P, Ryan VA, Small T, Lordan J, Fisher AJ, Meachery G, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) post lung transplantation. *Thorax*. 2015; 70: 442-450.
4. Ruttens D, Verleden S E, Vandermeulen E, Bellon H, et al. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial, *American Journal of Transplantation*. 2016; 16: 254-261.
5. Sato M, Waddell T K, Wagnetz U, Roberts H C, Hwang D M, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J HeartLungTransplant*. 2011; 30: 735-742.
6. Pakhale SS, Hadjiliadis D, Howell DN, et al. Upperlobe fibrosis: a novel manifestation of chronic allograft dysfunction in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1260-1268.
7. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; for the International Society for Heart and Lung Transplantation, *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(10).