

EVOLUCIÓN DE PACIENTE TRANSPLANTADO PULMONAR CON HALLAZGO DE AUTOPSIA

EVOLUTION OF LUNG TRANSPLANT PATIENT WITH AUTOPSY RESULTS.

Discusión: Dra. López AM. Servicio de Neumonología. Hospital Privado - CMC

Moderadora: Dr. Caeiro E. Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado - CMC

Patología: Dra. Medic M. Servicio de Anatomía Patológica - CMC

Resumen de Historia Clínica: Dra. Garzón MI. Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado - CMC

Historia Clínica

Hombre de 56 años de edad, ingresa a esta institución por deterioro del estado general y depresión del sensorio.

Entre sus antecedentes, se pueden mencionar: obesidad, carcinoma basocelular facial, tabaquismo severo (32p/y), vasculitis por hipersensibilidad con depósitos de Ig A (biopsia de piel), EPOC muy severo (enfisema centroacinar y paraseptal difuso), con disnea funcional grado III – IV, OCD (oxigenoterapia crónica domiciliaria) desde el año 1995, trasplante pulmonar unilateral derecho en el año 1999, con postoperatorio de 13 días. Manejo inicial con ciclosporina, azatioprina y meprednisona.

Complicaciones post - trasplante

1) Primeros 30 días post - trasplante:

- Hiperglucemia persistente asociadas al uso de esteroides, diagnóstico de diabetes tipo 2 insulinoquiriente.
- Neumonía por Histoplasma y Pseudomona Aeruginosa

2) Entre 1 a 12 meses post - trasplante:

- Neumonía por CMV (diagnosticada por biopsia transbronquial (BTB) y PCR en lavado broncoalveolar (BAL). Bacteriología negativa para gérmenes comunes.
- Colonización de la sutura en anastomosis por pseudomona.
- Trombosis axilo-subclavia de miembro superior izquierdo.
- Neumonía basal derecha.

3) Entre el 1° y 3° año post - trasplante:

- Hiperinsuflación de pulmón nativo con disfunción del graff, que requirió de LVRS (cirugía de reducción volumétrica) del pulmón nativo.
- Estenosis del bronquio intermedio de

recho, con necesidad de dilatación endoscópica con balón y luego colocación de stent endobronquial

- Broncomalasia de bronquio fuente izquierdo. Colocación de colocación stent en otra institución.
- Recurrencia de lesiones granulomatosas intra-stent (a predominio derecho) que requirieron de resección endobronquial con láser
- Herpes Zoster costal.
- Rechazo agudo grado III, tratado con metilprednisolona con cambio del plan inmunosupresor: Inicia micofenolato y tacrolimus, manteniendo prednisona.

4) Más de 3 años post trasplante

- Recidiva de lesión granulomatosa con obstrucción del bronquial (LSD y bronquio fuente izquierdo). Nueva resección endobronquial por láser.
- Múltiples internaciones por neumonía bacteriana (Pseudomona Aeruginosa, SAMR, Stenotrofomona Malthophila, Cuningamella)
- Desarrollo de IRC, sin requerimiento de HD.
- Al 7° año post trasplante, fue atendido en Londres, para evaluación y tratamiento de sus lesiones obstructivas bronquiales, detectándose además embolia pulmonar del lóbulo superior izquierdo. Se extrajo stent en bronquio intermedio, se realizó dilatación y colocación de nuevo stent.
- Progresión de su insuficiencia respiratoria crónica hipoxémica-hipercápnica con requerimiento de oxigenoterapia crónica y VNI domiciliaria
- Al 9° año post trasplante, se detecta anemia crónica severa refractaria. Se realizó biopsia de médula ósea, que informó: serie mielóide, en la maduración con dismegacariopoyesis.
- Trombosis de la vena central de la retina (for-

ma de presentación con amaurosis e inestabilidad a la marcha)

Se observó, deterioro progresivo de su estado general en los últimos 6 meses, con internaciones frecuentes. Medicación inmunosupresora: micofenolato mofetil, prednisona, tacrólimus. Cuatro días luego de ser dado de alta, presentó mayor deterioro clínico, depresión neurológica, y exacerbación de su insuficiencia respiratoria crónica. Al ingreso: mal estado general, sopor, escasa respuesta a órdenes simples, acrocianosis, mala dinámica respiratoria, hipoventilación generalizada, roncus bilaterales, taquicardia (fc 120 x min), yugulares ++ edema en MMII ++, abdomen blando depresible, globuloso. Glasgow 12/15.

El laboratorio al ingreso informó: Na 142, K 6, Cl 106, Creatinina 2.54, gases 7.15/80/27/-2.6/62, glucosa 185, PCR 1.3, Hb 7.9, Htc 27.5, Plaquetas 245, TP 39.5, RIN 3.7, KPTT 50.

Se realizó Tomografía Axial Computada (TAC) de cráneo con contraste EV que no evidenció lesiones agudas.

En guardia externa, se realizó VNI (Bi-PAP con máscara facial con IPAP de 14 cm H₂O, y EPAP de 5 cm H₂O). Apoyo con oxígeno a 6 litros/mm. Tolerancia regular. Mala respuesta VNI. El paciente persistió con depresión neurológica, Glasgow 11/15, mala gasometría. Se decidió colocación de TET y ARM. Finalmente, se pasó el paciente a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

Discusión

He titulado enfisema en toda su evolución, porque atendimos a este paciente durante 20 años. Atendimos en plural, porque fue asistido por casi todos los servicios de este hospital y lo hemos visto en su etapa pre-transplante y post-transplante.

Para un mejor enfoque, porque son muchos los temas a analizar, y para hacerlo en forma abreviada, hemos separado la presentación en lo que es pre-transplante, el transplante y sus indicaciones, es decir, el momento de la derivación, luego si el transplante es unilateral o bilateral. Las complicaciones, en la literatura ya están separadas como: perioperatorias del día 30 a 1 año, a mediano plazo, y a largo

plazo. Después haremos algunos comentarios acerca del episodio final y de las características de este paciente en particular. Veremos la historia natural de la EPOC, si es posible modificarla y porqué no se pudo modificar en él.

Como dato importante, es una enfermedad altamente prevalente del 7% al 19%. En el mundo hay 280 millones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, siendo esta enfermedad subdiagnosticada y subtratada.

Hay pacientes que tienen la EPOC y no lo saben, por eso, probablemente la prevalencia sea mayor. A lo largo del tiempo hemos ido aprendiendo que hay un nuevo paradigma, que la EPOC es una enfermedad prevenible, tratable y además no sólo compromete el pulmón, sino que es una enfermedad multicomponente. No se debe pensar en la EPOC como una enfermedad que afecta únicamente a los pulmones, sino como una enfermedad sistémica.

Para entender qué es lo que pasa y qué limita a estos pacientes debemos saber que hay una pérdida o ruptura del tejido elástico, se pierden así, los anclajes que mantienen dilatadas las vías aéreas. En el enfisema estas uniones se rompen y no sólo se producen espacios aéreos, que constituyen el enfisema, fundamentalmente centriacinar en los fumadores, sino que también hay una bronquitis crónica inflamatoria con infiltrados de macrófagos, neutrófilos, y linfocitos T CD8. En el enfisema, el vaciamiento es incompleto porque estas uniones, estos anclajes de la vía aérea están flojos y la vía aérea en espiración se colapsa más. Es decir, hay un colapso espiratorio dinámico. Por lo tanto, hay dos componentes en el enfisema, un componente parcialmente reversible que es el aumento del tono bronquial colinérgico, la acumulación de secreciones y el edema de la pared bronquial. Se trata entonces de una obstrucción endoluminal. El componente irreversible, esta dado por la destrucción del tejido elástico, la resultante es la limitación del flujo espiratorio y con la hiperinflación secundaria al colapso de la vía aérea, por pérdida del sostén elástico.

Eso es lo más importante que hemos descubierto en los últimos años: el impacto que tiene la hiperinflación en la clínica. Así vemos que cuando el paciente hace ejercicio, la

capacidad residual funcional aumenta, debido a la taquipnea, porque se acorta la espiración. Se va incrementando el aire atrapado, se reduce así, la capacidad inspiratoria. Es decir, hay una disminución de los volúmenes operativos, que es la capacidad inspiratoria que no tiene lugar en el tórax porque ya se aumentó el volumen de reserva espiratoria al responder a la demanda ventilatoria ante un ejercicio físico. Entonces, al producirse este atrapamiento aéreo, se incrementa la disnea y el paciente reduce su actividad, se des acondiciona, tiene limitada la resistencia física, no solamente de tipo ventilatoria sino también, por disfunción muscular periférica, debida a atrofia por desuso, desnutrición y efecto sistémico. Esto altera la calidad de vida.

No obstante, debemos cambiar, además, nuestra imagen previa de un paciente que no tiene autonomía, que necesita ser asistido o ayudado por la de un de un paciente que puede, incluso con oxígeno terapia estar incorporado a una vida más normal. Debemos avanzar más allá del VEF1, debemos tener una visión integradora, donde se evalúe la calidad de vida, el estado de salud, la nutrición, el peso, la capacidad de ejercicio, entender el significado de los volúmenes operativos y el impacto que tienen las exacerbaciones agudas. La enfermedad progresa en un período de 20 a 30 años.

¿De qué manera podemos lograr nosotros evitar la progresión de la enfermedad? Por medio de intervenciones, de las cuales las más importante es la cesación del tabaco, el uso de medicación, la vacuna antigripal, la cirugía de reducción de volumen y la rehabilitación. Destacamos que no se mencionó el trasplante pulmonar, más adelante veremos por qué.

Hay individuos que fuman y no desarrollan EPOC, no son susceptibles al humo del cigarrillo. El fumador susceptible, alrededor de los 60 años tiene la caída de la función pulmonar y posteriormente síntomas, como la disnea. Si deja de fumar, la caída se reduce al ritmo de los no fumadores. Siempre es útil dejar de fumar. En la historia natural de la EPOC, a medida que se va reduciendo el VEF1 se produce disnea, exacerbaciones, hospitalización, hipoxemia e hipertensión pulmonar. Hay dife-

rentes genotipos, unos desarrollan enfisema, otras bronquitis crónicas.

El tratamiento es escalonado, lo primero es el cese del tabaquismo, ejercicio, colocación de vacunas, uso de broncodilatadores, rehabilitación, y en una escalera progresiva, la reducción de volumen, la ventilación mecánica domiciliaria y el trasplante.

¿Qué le pasó a este paciente con su función pulmonar?

Normalmente el VEF1 cae 50 ml por año. Entre el año 1991-1996 tuvo una caída anual de 170 ml por año. No pretendo excusarnos, porque nosotros fracasamos con él en lo que se refiere al cese del tabaquismo. Seguía fumando, y se lo advertíamos, pero fue una decisión que tomó la de seguir fumando. Fuimos espectadores y no pudimos modificar la historia natural de la enfermedad. En la radiografía de tórax, pre-trasplante, hay gran aplanamiento de los diafragmas, aumento del espacio claro retroesternal, TAC de tórax de alta resolución (HRCT): severo enfisema paraseptal, y panacinar, bilateral, extenso.

Ante este deterioro de la función pulmonar, se planteó la posibilidad quirúrgica del enfisema, reducción volumétrica pulmonar o trasplante. El candidato especial para reducción de volumen es el que tiene enfisema predominante en los lóbulos superiores, es decir, un enfisema heterogéneo. Este paciente tenía un enfisema difuso y estaba demasiado comprometido funcionalmente para este procedimiento. La reducción de volumen sí mejora la sobrevida en especial en pacientes que tienen capacidad de ejercicio bajo y enfisema de lóbulos superiores.

El trasplante pulmonar mejora la calidad de vida en el enfisema pero no la sobrevida. La sobrevida en lista de espera del trasplante pulmonar es la más alta en relación a otras patologías en la lista de espera, pero los resultados post-trasplante en sobrevida, son los peores. Hay indicaciones nuevas de trasplante, que han incorporado el índice de B.O.D.E, considerando que la EPOC es una enfermedad sistémica, incorpora 4 variables .B: bode Mass Index, la O expresa el grado de obstrucción, la D, la disnea, y la E, la capacidad de ejercicio evaluada por el test de caminata. A todo eso se le ha dado puntaje. El que

tiene 10 es el que peor está. Nuestro paciente tenía un puntaje de 9.

¿Cuándo derivar el paciente a trasplante? Si está demasiado bien nos estamos adelantando, si esta mal estamos llegando tarde, puede morir en la lista de espera. Pero siempre que se decide enviar a un paciente al trasplante, se tiene que pensar en términos de sobrevida en la lista de espera, y de sobrevida post trasplante. Y esto es importante, hacer énfasis en la sobrevida y no en la calidad de vida. Hay una ventana de oportunidades para tomar esta decisión pero una vez que tomamos la decisión, la mortalidad post trasplante a los 5 años, es del 50%. Una vez trasplantado el reloj empieza a andar.

¿Trasplante unilateral o bilateral?

Los registros de Instituto Nacional de Trasplante de Corazón Pulmón, muestran que en la EPOC, el mayor porcentaje de trasplantes es unilateral, aunque en los últimos años incrementó el bilateral, pero la mayoría sigue siendo unilateral en EPOC.

El porcentaje de sobrevida a los 5 años, en el trasplante pulmonar, es el más reducido en relación a otros trasplantes de órganos; es del 46% en el trasplante unilateral y del 50% en el bilateral. Para comparar, la sobrevida a 5 años en otros trasplantes es del 82% en el renal cadavérico y del 91% en el donante vivo, en el hepático del 74%, en el cardíaco del 69%.

Complicaciones perioperatorias: hiperglucemia que requirió insulina, y neumonía por histoplasma y pseudomona.

Entre el día 30 al primer año, entre 2º y 5º mes: neumonitis por CMV con biopsia transbronquial compatible y PCR positivo. Aparece colonización de la sutura en el lugar de la anastomosis por pseudomona. Neumonías recurrentes en lóbulo inferior derecho, por obstrucción granulomatosa del bronquio intermedio. Estas complicaciones de la vía aérea que se deben a mala perfusión, la cual produce una isquemia mucosa, con colonización bacteriana por alteraciones de los mecanismos de defensa locales, también excesivo tejido de granulación con estenosis posterior. Se colocó en nuestra institución, un stent en bronquio in-

termedio, en el que desarrolló granulomas que le obstruían la vía aérea; requiriendo sesiones de láser terapia para permeabilizar la luz bronquial. Esta aplicación de láser, se realizaba en Bs. As. También en Bs. As. le colocaron un stent en el bronquio fuente izquierda del pulmón nativo.

A mediano plazo, se produjo hiperinflación del pulmón nativo, con compresión del pulmón trasplantado derecho. Por este motivo, se requirió una cirugía de reducción de volumen pulmonar del pulmón nativo izquierdo.

Al 2º año, tiene la mejor función pulmonar, recién al 3º y ½ años comenzó el deterioro funcional.

Complicaciones a largo plazo: a partir del 3 año.

La obstrucción del bronquio intermedio trajo como consecuencia colonización de la vía aérea por pseudomonas y SAMR (estafilococo meticilino resistente) con infecciones canaliculares y neumonías recurrentes, asociadas a deterioro funcional y del intercambio gaseoso.

Al 7º año post-trasplante, requería oxigenoterapia, y a partir del 9º año, Ventilación mecánica no invasiva (VNI), debido a insuficiencia respiratoria hipercápnica. En el 8º año, fue derivado al Saint George Hospital, en Londres para tratamiento de la patología de la vía aérea. Un Ecocardiograma mostró dilatación de cavidades derechas, cultivos positivos para SAMR, en nariz y esputo. Se encontró gran embolia en arteria pulmonar del lóbulo superior izquierdo e hiperinflación del pulmón izquierdo.

Había una estenosis del 80% del bronquio intermedio, con remanentes de stent adherido a la mucosa, lesiones granulomatosas proximales al stent; además, obstrucción distal del stent y de dos bronquios segmentarios del lóbulo inferior derecho. Se aplicó láser endobronquial, extracción en partes del stent, dilatación y colocación de nuevo stent en bronquio intermedio.

En el pulmón izquierdo (nativo) se dejó el stent que estaba adherido a la mucosa bronquial. El médico tratante en Inglaterra, consideró oportuno dejar el stent del bronquio fuente izquierdo por estar incorporado a la mucosa, pensando además que el lóbulo superior izquierdo (LSI) debido a la gran embolia en la

arteria del LSI, éste lóbulo no estaba entonces contribuyendo a la función, porque no tenía perfusión sanguínea. Por otro lado, razonaba, que si le mejoraba la función del lado izquierdo, se iba a hiperinflar más el pulmón nativo izquierdo, con mayor compresión del implante.

Este paciente, desarrolló también, Bronquiolitis Obliterante (BO), que tiene incidencia del 55% entre el 3° al 5° año post trasplante; se expresa por tos, disnea y expectoración e infecciones recurrentes por bacterias colonizantes de la vía aérea.

Anatomopatológicamente es una bronquiolitis difusa pero constrictiva fibrociatral. Desde el punto de vista funcional, da un patrón obstructivo, progresivo. Hay perfusión en el mosaico en la Tomografía de Tórax de alta resolución. Se trata con pulsos de esteroides y habitualmente se modifica el plan de inmunosupresión.

Entre los factores de riesgo de la BO, que se considera un rechazo crónico, está la isquemia bronquial, que este paciente tuvo, y fue la causa de la obstrucción granulatomosa con estenosis del bronquio, intermedio, con neumonías recurrentes basales derechas, post obstructivas. También se menciona al reflujo gaseoesofágico, neumonitis por CMV, y al daño inmunológico.

Aparece anemia severa que requería transfusiones de glóbulos rojos sedimentados, con 7 grs de Hemoglobina. Posteriormente, hace trombosis de la vena central de la retina, poco antes del del episodio final. Se diagnosticó enfermedad vascular cerebral.

El episodio final fue del Insuficiencia Respiratoria Hipercápnica en EPOC muy severo, en un paciente con imbalance entre demanda y reserva funcional respiratoria. Tenía desventaja mecánica, por un diafragma aplanado por la hiperinflación crónica, a lo que se suma una mayor demanda por la hiperinflación dinámica aguda asociada a la taquipnea del episodio de descompensación final (¿Nueva infección respiratoria?).

En resumen, este paciente ha tenido una insuficiencia respiratoria hipercápnica como episodio final. Compromiso de vía aérea, que tiene una incidencia de 10.6% en pacientes trasplantados, debido a mala perfusión bronquial. Neumonías recurrentes con vías

aéreas colonizadas, infecciones oportunistas y también, insuficiencia renal crónica. La inmunosupresión produjo un carcinoma espinocelular de piel, al 9° año. Por la anemia, se realizó una biopsia de médula ósea, que descartó enfermedad linfoproliferativa.

También presentó hipertensión arterial, síndrome metabólico y endocrinológico: diabetes, obesidad y osteoporosis. Enfermedad arterial vascular cerebral, episodios de amaurosis, del que se recuperó. Rechazo pulmonar crónico expresado como bronquiolitis obliterante. Lo más lamentable, es que todo se podría haber evitado, si hubiera dejado de fumar. Esta es la cronología de la historia natural de la enfermedad. Recordar además, que el trasplante de pulmón no mejora la sobrevida, mejora sólo la calidad de vida del paciente.

Anatomía patológica

Esta es la autopsia número 3 de este año realizada en nuestro servicio, y corresponde al paciente con los antecedentes descritos.

Empezando por el examen externo, el paciente presentó una herida contusa a nivel del tabique nasal.

A la apertura de la cavidad torácica, mostró extensas y firmes sinequias bilaterales que impidieron el despegamiento pulmonar.

El bloc cardiopulmonar presentó pulmón derecho trasplantado de menor tamaño 194mm de longitud mayor y el izquierdo nativo de 255mm. Con respecto al pulmón nativo izquierdo, la pleura era opaca y con signos de antracosis, presentaba múltiples bullas en la superficie de diferentes tamaños, algunas vacías y otras repletas de material mucinoso, blanquecino brillante. Al corte se pudo ver, a nivel del bronquio fuente izquierdo, la presencia de un stent cuya luz se encontraba ocupada por material purulento.

A la microscopia se observó un intersticio prominente, con aumento de la celularidad a predominio mononuclear y espacios alveolares irregulares, con ruptura de septos correspondientes al diagnóstico en el pulmón nativo a Fibrosis intersticial severa y enfisema bulloso.

A nivel del pulmón derecho, también

se encontró un stent de menor longitud colocado en el bronquio, por lo tanto la estenosis de las vías aéreas mayores tanto del pulmón transplantado como en el nativo descrito en la literatura, ocurre en el 3,3% de los casos y es de probable origen isquémico, rechazo o infección sobreagregada. A la microscopia se corresponde con tejido de granulación endoluminal en el momento agudo y luego reemplazado por fibrosis.

La sutura vascular microscópicamente no presentó lesiones a destacar y a la microscopia tuvo fibrosis marcada y reacción gigantomitocondrial de tipo a cuerpo extraño.

El parénquima pulmonar derecho mostró la luz bronquial rodeada por fibrosis submucosa que podría llevar a una oclusión parcial o completa de su luz y así, a mucostasis o neumonía postobstructiva. La fibrosis estuvo acompañada de infiltrado mononuclear llegando al diagnóstico de rechazo crónico severo activo.

Además, nuestro paciente en ambos pulmones evidenció múltiples áreas donde los espacios alveolares se encontraron completamente ocupados por exudado fibrinoleucocitario entre las paredes alveolares engrosadas llegando al diagnóstico de bronconeumonía aguda bilateral severa.

En el aparato cardiovascular, los grandes vasos mostraron signos de aterosclerosis leve. El corazón presentó 590 g para un normal de 300 g. Las paredes ventriculares se encontraron aumentadas de espesor por lo que el diagnóstico fue cardiomegalia global hipertrófica.

A la microscopia vemos un área rosada, hialina mas densa del subendocardio que se destaca con la técnica de Masson que se corresponde con el diagnóstico de fibrosis subendocárdica.

El bloc genitourinario-vascular muestra ambos riñones de superficie opaca, irregular y microgranular. A la microscopia vemos la corteza con irregularidad en su arquitectura, intersticio con fibrosis e infiltrado mononuclear, tiroidización tubular y algunos glomérulos obsoletos y el diagnóstico fue nefroangioesclerosis.

El hígado pesó 2100g y a la microscopia se ve dilatación de los espacios sinusoides

desde la vena central correspondiente a hepatomegalia congestiva.

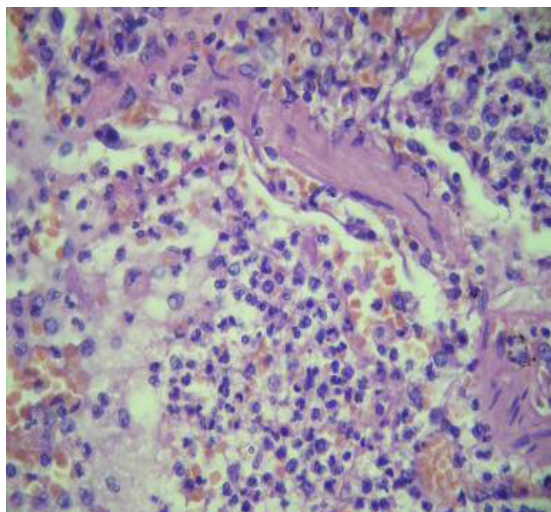
Diagnósticos

-Estado post-transplante pulmonar tardío:

- rechazo crónico activo severo
- estenosis de vía aérea mayor
- bronconeumonía aguda bilateral severa
- enfisema bulloso
- fibrosis intersticial severa
- mucostasis

-Enfermedad de base:

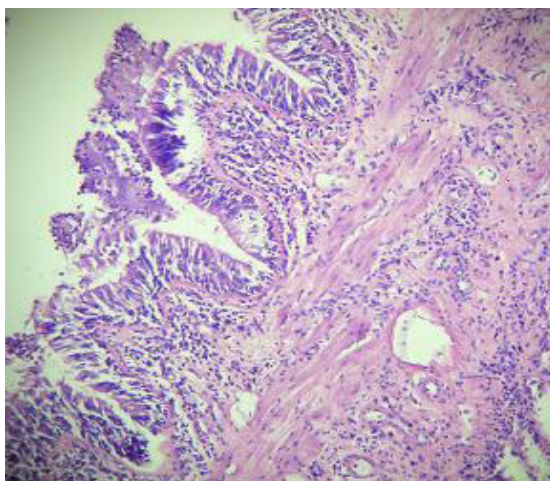
- aterosclerosis
- cardiomegalia global hipertrófica (590g)
- fibrosis subendocárdica
- nefroangioesclerosis
- Hepatomegalia congestiva (2100g)
- esplenomegalia congestiva (270g)
- diverticulosis colónica
- adenoma folicular tiroideo



Bloc Pulmonar: Pulmón izquierdo nativo y derecho transplantado



Ambas vías aéreas con stent incorporado a la pared.



Rechazo crónico: infiltrado inflamatorio mononuclear con fibrosis submucosa.