

Bronquiolitis obliterante acinar, inducida por sirolimús, en postrasplante de hígado

Carlos Ignacio Guerra-Meza, Margarita Ramírez-Aguilar, José Arturo Ávila-Armendáriz

RESUMEN

Se ha observado que con el uso de sirolimús (rapamicina) como inmunodepresor en el trasplante de hígado también se han incrementado las neumonitis intersticiales inexplicables. La neumonitis ocurre después de la retirada del fármaco pero también se ha manifestado después de la simple reducción de la dosis.

Presentamos el caso de una mujer de 56 años, con antecedente de trasplante hepático, con tos no productiva seguida de disnea progresiva hasta volverse disnea en reposo; sin fiebre. En la tomografía de tórax de alta resolución se observaron extensos infiltrados en forma de vidrio despulido distribuidos en forma de parches, en ambos campos, con predominio en la periferia de ambos pulmones y acompañados de engrosamiento de los septos interlobulillares. Se realizó broncoscopia con toma de biopsia transbronquial y el diagnóstico histopatológico fue: daño difuso del ácino pulmonar con hiperplasia de epitelio tipo II y formación de tapones fibrosos en los conductos alveolares concordantes con bronquiolitis obliterante inductora de neumonía.

Palabras clave: bronquiolitis, sirolimús, trasplante hepático.

ABSTRACT

It has been observed that with the use of sirolimus (rapamycin) as an immunosuppressant in liver transplant there has also been an increase in inexplicable interstitial pneumonitis. Pneumonitis occurs after the drug is withdrawn but it has also manifested after merely reducing the dose of sirolimus.

We present the case of a female patient age 56 years, with antecedent of liver transplant, with unproductive cough followed by progressive dyspnea evolving into dyspnea at rest; without fever. In the high-resolution chest tomography we observed extensive infiltrates in the form of ground glass distributed in patches, in both fields, with predominance on the periphery of both lungs and accompanied by thickening of the interlobular septa. A bronchoscopy was performed with transbronchial biopsy and the histopathologic diagnosis was: diffuse damage to the pulmonary acinus with type II hyperplasia of epithelium and formation of fibrous plugs in the alveolar ducts concordant with pneumonia inducing bronchiolitis obliterans.

Key words: bronchiolitis, sirolimus, liver transplant.

INTRODUCCIÓN

El sirolimús es una lactona macrocíclica que interrumpe la proliferación del ciclo celular. Es un agente inmunodepresor potente y se utiliza con frecuencia como una alternativa a la ciclosporina o tacrolimús en el trasplante

renal. A diferencia de los inhibidores de la calcineurina (ICN) no es nefrotóxico. Aunque actualmente no se tiene licencia para su uso en el trasplante de hígado se está empezando a utilizar con más frecuencia en Europa y Estados Unidos. Al igual que otros agentes similares tiene muchos efectos secundarios. Sin embargo el problema cada vez más reconocido es la neumonitis inducida por sirolimús, que es una complicación potencialmente grave y bien descrita en el trasplante renal. El diagnóstico de esta complicación puede resultar difícil ya que los hallazgos clínicos y patológicos pueden ser inespecíficos.

Los síntomas de tos, disnea, fatiga y fiebre, en ausencia de cualquier organismo causante, son indicativos de neumonitis inducida por sirolimús.

Departamento de Radiología e Imagen del Hospital San José Tec de Monterrey.

Hospital San José Tec de Monterrey. Av. I. MoronesPrieto No. 3000 Pte., Col. Los Doctores, 64710, Monterrey, N. L.

Correspondencia: Dr. Carlos Ignacio Guerra Meza. Correo electrónico: drguerra10@hotmail.com

Recibido: 22 de noviembre 2012

Aceptado: 27 de enero 2013

Reporte de caso

Mujer de 56 años de edad, con antecedente de trasplante hepático por cirrosis hepática debida a virus de hepatitis C de 6 años de evolución. Sin tabaquismo ni alcoholismo pero múltiples transfusiones, diabetes mellitus tipo 2. El trasplante hepático se realizó hace 3 años y permanecía en tratamiento con sirolimús. Inició su padecimiento actual hace 3 semanas con tos no productiva, seguida de disnea progresiva hasta volverse disnea en reposo, sin fiebre. Motivo por el cual acudió al servicio de urgencias. Signos vitales: FC: 64 LPM; FR: 40 RPM; TA: 130/70; T: 37; saturación de O_2 : 92%. Exploración física, campos pulmonares con hipoventilación basal y estertores crepitantes. Tiros intercostales, aleteo nasal, disociación toracoabdominal. Laboratorio: VHC (+); herpes simplex (+); BH (normal); PFH (normal); QS (normal). Concentración de sirolimús (19 ng/ml; normal 7.5-13).

Estudios de imagen

Telerradiografía de tórax y lateral de tórax al ingreso: zonas de consolidación basales bilaterales asociadas con infiltrados intersticiales parchados, con franco predominio en los lóbulos inferiores (imágenes 1 y 2).

Tomografía computarizada simple de tórax: se observaron extensos infiltrados en vidrio despolido distribuidos en

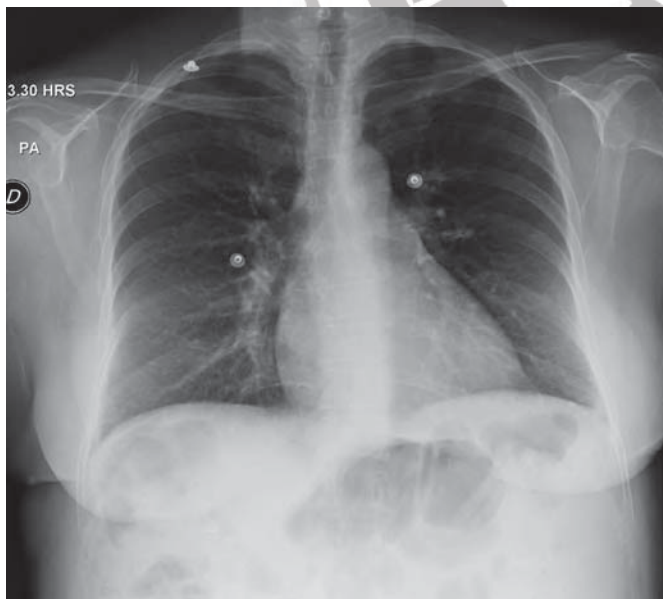


Imagen 1. Telerradiografía de tórax, pretrasplante, 24 meses antes del ingreso donde los pulmones no muestran alteraciones.

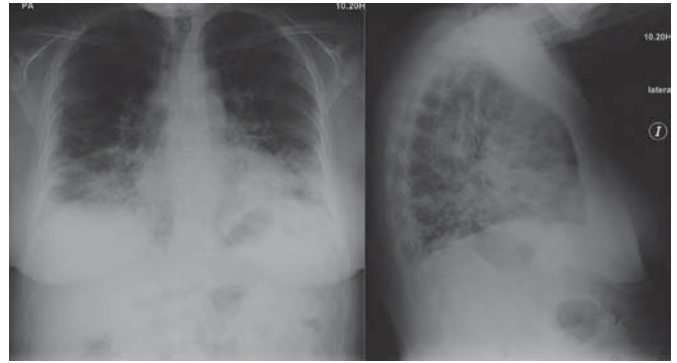


Imagen 2. Telerradiografías posteroanterior y lateral de tórax al ingreso. Zonas de consolidación basales bilaterales asociadas con infiltrados intersticiales parchados, con franco predominio en los lóbulos inferiores.

forma de parches en ambos campos, con predominio en la periferia de ambos pulmones; se acompañaban de engrosamiento de los septos interlobulillares. En los lóbulos inferiores también existían infiltrados intersticiales gruesos y bronquiectasias cilíndricas. No había neumotórax ni derrames pleurales. Granuloma calcificado de 3 mm en la base izquierda. No existían nódulos o masas pulmonares o pleurales de otro tipo, tampoco adenopatías mediastinales. Únicamente se observaron algunos ganglios de menos de 6 mm de diámetro como hallazgo inespecífico. Prótesis valvular cardíaca. Hernia hiatal. Prótesis mamarias.

En las porciones visibles del abdomen se observaron grandes vasos por circulación colateral esplenorrenal (imágenes 3-7).

Conclusión por imagen: extensos infiltrados intersticiales en ambos campos pulmonares consistentes con neumonitis intersticial. Por los antecedentes clínicos deberá sospecharse que ésta esté relacionada con el uso de sirolimús. Circulación colateral esplenorrenal probablemente relacionada con hipertensión portal, se aconseja correlación clínica.

Otros análisis y decisiones terapéuticas

Lavado bronquial: abundantes macrófagos vacuolados y exudado inflamatorio mixto. No hay gérmenes oportunistas. CMV (-); adenovirus (-); VSR (-); influenza A y B (-); parainfluenza 1, 2 y 3 (-); perfil microbiológico (-); candida (-); BAAR (-); hongos (-); cultivo (-). Toma de biopsia transbronquial.

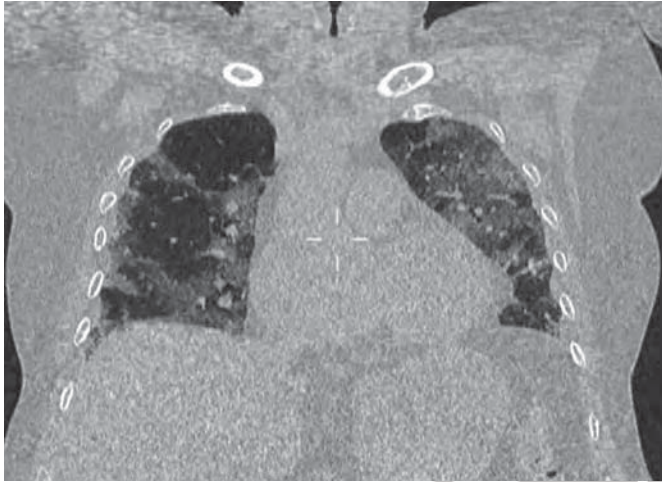


Imagen 3. Tomografía de tórax, alta resolución. Cortes coronales en los que se observan múltiples infiltrados en vidrio despulido difusos y de distribución periférica.

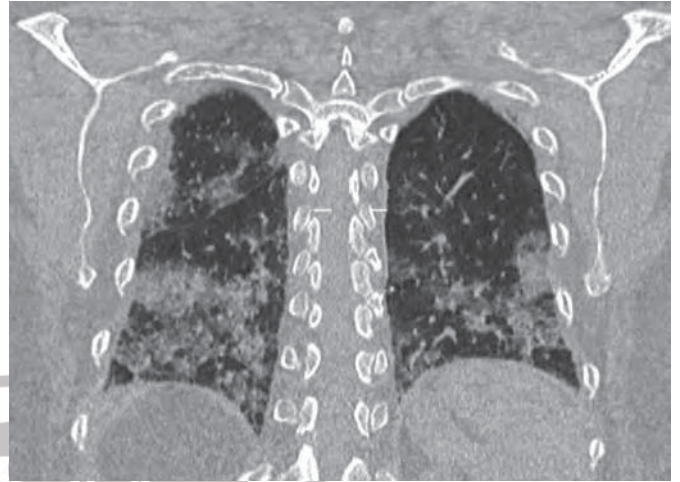


Imagen 5. Tomografía de tórax, alta resolución. Cortes coronales con franco predominio basal de los infiltrados en vidrio despulido.

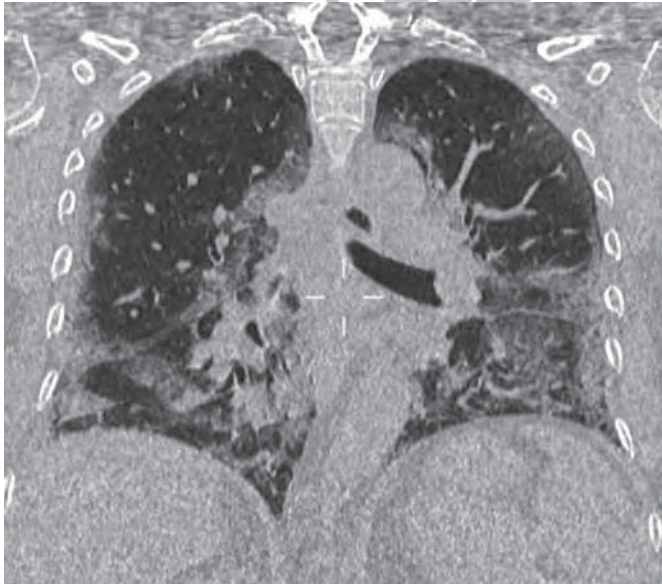


Imagen 4. Tomografía de tórax, alta resolución. Cortes coronales donde se observan zonas basales de consolidación con dilatación bronquial y broncograma aéreo; distribución periférica de los infiltrados intersticiales en vidrio esmerilado.

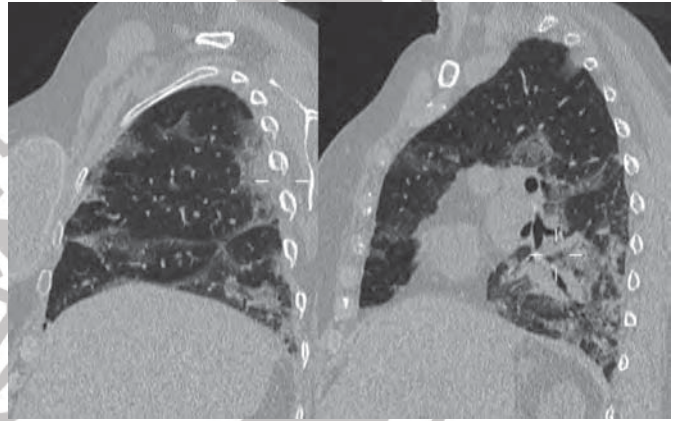


Imagen 6. Tomografía de tórax, alta resolución. Cortes sagitales del pulmón derecho: distribución periférica de los infiltrados, zona de consolidación basal, con broncograma aéreo y dilatación bronquial asociada.

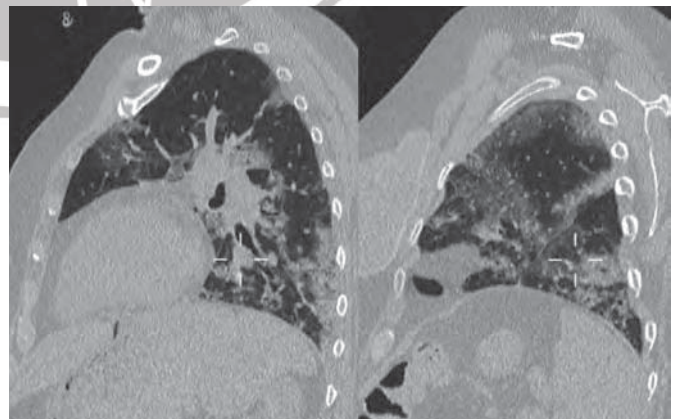


Imagen 7. Tomografía de tórax, alta resolución. Cortes sagitales del pulmón izquierdo: engrosamiento de los septos interlobulares parahiliares, así como la zona de consolidación basal.

Se suspendió el sirolimús (Rapamune®) 2 días después del ingreso. Se iniciaron esteroides: metilprednisolona 500 mg IV cada 24 horas + prednisona 75 mg vía oral cada 24 horas. Nebulizaciones con salbutamol/ipratropio 2.5/0.5 mg 1.25 ml + budesonida 0.5 mg 1 ml + 3 cm³ de solución fisiológica.

La paciente continuó con lenta mejoría de los síntomas respiratorios y fue dada de alta 20 días después (imagen 8).

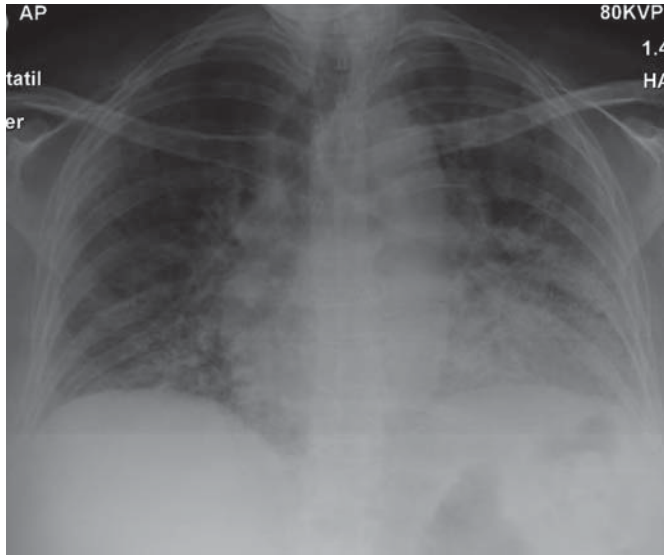


Imagen 8. Telerradiografía anteroposterior al egreso. Disminución de infiltrados en la base derecha; sin embargo, persisten los del lóbulo inferior izquierdo.

La concentración de sirolímús al momento del egreso fue de 12.5 ng/ml. El resultado de la anatomía patológica fue: daño difuso del ácino pulmonar con hiperplasia de epitelio tipo II, formación de tapones fibrosos en los conductos alveolares (cuerpos de Masson) así como incremento de las fibras musculares lisas terminales (imagen 9).

Todo lo anterior fue consistente con bronquiolitis obliterante inductora de neumonía que, en ausencia de gérme-

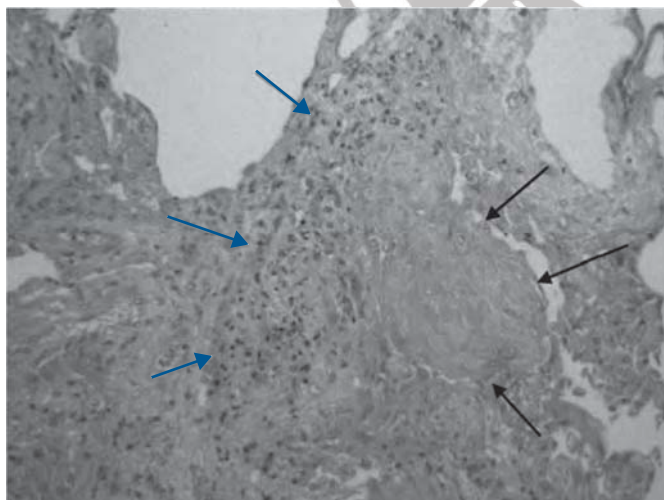


Imagen 9. Muestra histológica pulmonar con tinción HE (10'). Ocupación de los espacios alveolares por tapones fibroblásticos (cuerpos de Masson) [flechas en negro], así como el infiltrado inflamatorio del espacio intersticial [flechas en azul].

nes infecciosos oportunistas y exudados inflamatorios activos, pudo deberse al efecto tóxico de inmunodepresores.

DISCUSIÓN

La toxicidad pulmonar inducida por fármacos es una causa poco común y subdiagnosticada de enfermedad pulmonar aguda y crónica. Las manifestaciones histopatológicas son variadas pero a menudo estereotípicas: daño alveolar difuso (DAD), neumonía intersticial inespecífica (NSIP), bronquiolitis obliterante inductora de neumonía (BOOP), neumonía eosinofílica y hemorragia pulmonar.¹

En la bronquiolitis obliterante inductora de neumonía los pacientes tienen edad promedio de 55 años, presentan grados variables de tos y disnea, pérdida de peso, sudoración, escalofríos, fiebre intermitente y mialgias.² Los pacientes reportan infecciones respiratorias que preceden a los síntomas, por lo que se les prescriben antibióticos en consultas previas.³ La mayoría de los pacientes se recuperan completamente después de la administración de esteroides pero padecen recaídas frecuentes.³

La característica histológica de la BOOP son pólipos de tejido de granulación en los conductos alveolares. Las proliferaciones de fibroblastos resultan de exudados inflamatorios intraalveolares. Generalmente hay involucramiento pulmonar en forma de parches pero con preservación de la arquitectura pulmonar.⁴ Las radiografías de tórax presentan consolidaciones en parche, uní o bilaterales, que simulan infiltrados neumónicos en 69% de los casos.⁵ Muchos pacientes muestran opacidades nodulares.⁶

Las características tomográficas tienen distribución periférica o peribronquial e involucran más frecuentemente los lóbulos inferiores. Los infiltrados varían desde opacidades en vidrio despolido hasta consolidaciones; en este último caso aparece broncograma aéreo y dilatación bronquial cilíndrica.⁷

Aparte de las características de imagen típicas se pueden encontrar opacidades lineares, lesiones solitarias focales o múltiples nódulos que pueden cavitarse. En este caso el diagnóstico debe ser confirmado por biopsia quirúrgica. El papel de la biopsia pulmonar transbronquial para el diagnóstico de BOOP aún está bajo evaluación.⁸

El sirolímús es un macrólido que interrumpe el ciclo de reproducción celular mediante la inhibición del objetivo,

en las células de los mamíferos, de la rapamicina. Es un potente inmunodepresor que bloquea la proliferación de células T. Se utiliza como alternativa a la ciclosporina o al tacrolimús en pacientes con trasplante renal porque no es neurotóxico.⁹

A pesar de no estar autorizado en trasplantes hepáticos en Europa y Estados Unidos está siendo ampliamente usado en los receptores de trasplante hepático con complicaciones por terapia con inhibidores de la calcineurina, particularmente aquellos con disfunción renal. Como otros agentes inmunodepresores tiene un amplio espectro de efectos adversos. De particular interés es su reconocida influencia en el incremento de neumonitis.¹⁰

Una revisión bibliográfica de 1999 a 2005 reportó 66 casos de toxicidad pulmonar asociada con sirolimús, 53 en trasplantes renales, 4 de pulmón, 4 de hígado, 3 de corazón, 1 de pulmón/corazón y 1 en islotes del páncreas. Los factores de riesgo incluyen sexo masculino, dosis altas, largos períodos de uso.

El mecanismo de toxicidad pulmonar no está claro; se ha propuesto toxicidad directa o mediada celularmente.¹¹ La mayoría de los reportes se asocian con altas concentraciones del fármaco (mayores de 15 ng/ml) y mejoría al retirar el medicamento o reducir la concentración a menos de 10 ng/ml. El hallazgo de infiltrado linfocitario en el lavado bronquial, en conjunto con descripción de toxicidad en pacientes con concentraciones bajas, apoya la hipótesis de respuesta inmunitaria. El inicio de los síntomas según la *Food and Drug Administration* es de 6 a 12 meses, aunque en algunos reportes aparecen después de los 26 meses.¹² Los síntomas de tos, disnea, fatiga y fiebre, en ausencia de un organismo causal, son sugestivos de neumonitis por sirolimús.

CONCLUSIONES

La aparición de síntomas pulmonares y de hallazgos radiológicos durante el tratamiento con sirolimús, así como la

falta de respuesta al tratamiento de una neumonía adquirida en la comunidad, con la exclusión de infección y de otras enfermedades pulmonares, así como la resolución de los síntomas y signos radiológicos con el retiro del medicamento, conducen al diagnóstico de neumonitis por sirolimús.

Referencias

1. Rossi S. Pulmonary drug toxicity: Radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-1259.
2. Wittram, C. CT-Histologic correlation of ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2003;23:1057-1071.
3. Myers J. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:611-622.
4. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000;55:318-328.
5. Snyder B. General case of the day. *Radiographics* 1996;16:156-158.
6. Muller N. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology* 1987;162:151-156.
7. Lee KS. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol* 1994;162:543-546.
8. Mueller-Mang C. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2007;27:595-615.
9. Biecker E. Long-term treatment of bile duct-ligated rats with rapamycin (sirolimus) significantly attenuates liver fibrosis: analysis of the underlying mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:952.
10. Montalbano M. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation* 2004;78:264-268.
11. Morelon E. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72:787-790.
12. Chhajed P. Patterns of pulmonary complications associated with sirolimus. *Respiration* 2006;73:367-374.