

Rechazo en trasplante pulmonar: ¿cómo evaluarlo por tomografía computada multidetector?

Correspondencia:

Mariela Grisel Castignola
Domicilio postal: Avenida Belgrano 1746, 2do piso.
CABA (CP 1093), Argentina.
Tel/fax: (54 - 11) 4378 1200 int. 1221
E-mail: mcastignola@hotmail.com

Recibido: 01.06.2015
Aceptado: 08.09.2015

Autores: Mariela Castignola¹, Diego Haberman¹, Hugo Paladini¹, Adriana Martinez¹, Juan Ossés², Jorge Cáneva²

¹Diagnóstico por Imágenes, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Bs As, Argentina

²Neumonología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Bs As, Argentina

Resumen

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica válida para mejorar la supervivencia de pacientes con enfermedades respiratorias en fase avanzada. La supervivencia tras el trasplante de pulmón ha mejorado en gran medida como resultado de los avances en la técnica quirúrgica, la cuidadosa preservación de órganos de donantes, las mejoras en la terapia inmunosupresora y el reconocimiento precoz de complicaciones con el uso de técnicas de imagen.

Nuestro objetivo es proporcionar una guía radiológica del rechazo agudo y crónico del trasplante pulmonar. Se describirán los hallazgos por tomografía computada multidetector (TCMD).

Palabras clave: tomografía computada multidetector, trasplante pulmonar, rechazo agudo, rechazo crónico, síndrome de bronquiolitis obliterante, síndrome del injerto restrictivo

Abstract

Lung Transplant Rejection: How to Evaluate by Multidetector Computed Tomography?

Lung transplantation is a valid therapeutic option to prolong survival in patients with end-stage pulmonary disease. Survival after lung transplantation has greatly improved as a result of advances in surgical techniques, careful preservation of donor organs, progress in immunosuppressive therapy, and the use of imaging techniques for an early recognition of complications.

Our goal is to provide a radiology guide of acute and chronic rejection of lung transplants. The findings of multidetector computed tomography (MDCT) studies are described.

Key words: Multidetector computed tomography, acute rejection, chronic rejection, obliterans bronchiolitis syndrome, restrictive allograft syndrome

Introducción

El estadio avanzado de las enfermedades pulmonares con insuficiencia respiratoria es una condición devastadora, sin tratamiento médico efectivo. El trasplante pulmonar es una opción terapéutica mundialmente aceptada¹.

El número de trasplantes realizados anualmente y la cantidad de centros que realizan trasplantes de pulmón continúan aumentando.

En Argentina, según cifras del INCUCAI, en el 2004 se realizaron 26 trasplantes pulmonares, mientras que en el 2013 el número ascendió a 36. Nuestra institución realizó el 70% de los mismos². La supervivencia tras el trasplante de pulmón ha mejorado en gran medida como resultado de los avances en la técnica quirúrgica, la cuidadosa preservación de órganos de donantes, las mejoras en la terapia inmunosupresora y el reconocimiento precoz de complicaciones con el uso de técnicas de imagen³.

Dentro del espectro de complicaciones postrasplante se encuentra el rechazo del injerto donde juega un rol fundamental el diagnóstico por imágenes. En el presente artículo se describirán los hallazgos por tomografía computada multidetector (TCMD) torácica del rechazo agudo y crónico de los trasplantes pulmonares. El reconocimiento precoz de estas complicaciones contribuye a las mejoras en la supervivencia a mediano y largo plazo.

Técnica de adquisición de imágenes

El estudio de pacientes trasplantados pulmonares es ideal realizarlo en tomógrafos multi detectores debido a dos razones: en primer lugar, estos equipos permiten adquisiciones rápidas, fundamental en estos pacientes que pueden presentar disnea y dificultad para mantener apenas prolongadas (lo que podría generar artificios de movimientos respiratorios si se adquiere el estudio en tomógrafos helicoidales); en segundo lugar la resolución espacial es superior a la de los equipos de generaciones anteriores, lo que facilita evaluar la totalidad del pulmón en alta resolución. En nuestra institución, se utiliza un tomógrafo multicorte de 64 hileras de detectores (Toshiba, Aquilion). Se obtienen imágenes de 0,5 mm de espesor con 0,3 mm de intervalo de reconstrucción, en máxima inspiración. Se adicionan imágenes en espiración forzada sólo cuando se desea descartar rechazo crónico, situación que suele presentarse en 3 escenarios: cuando existe sospecha clínica y espirométrica de rechazo, a los 6 meses o más de antigüedad de trasplante y cuando existen evidencias de rechazo crónico en fase inspiratoria.

No es necesaria la administración de contraste intravenoso, ya que no aporta datos y se trata de un fármaco potencialmente nefrotóxico. Dicho comentario no es menor, teniendo presente que muchos de los pacientes padecen enfermedades sistémicas o eventos adversos farmacológicos que pueden comprometer la función del riñón.

Rechazo agudo

Se presenta con mayor frecuencia en los primeros seis meses del trasplante.

La importancia del rechazo agudo radica en que es considerado el factor de riesgo más importante para el desarrollo de rechazo crónico. Es por eso que se recomienda realizar periódicamente biop-

sias de vigilancia en los primeros meses luego del trasplante⁸.

Para el diagnóstico contamos con la evaluación clínica, las pruebas funcionales, la TCMD y la broncoscopia. La evaluación clínica es inespecífica y muchas veces puede mimetizar una infección. Es así como el rol de la espirometría es controversial ya que no distingue entre rechazo o infección.

En la TCMD, el signo más frecuentemente descrito es la presencia de opacidad en vidrio esmerilado de localización focal o difusa. Este signo es tan sensible (65%) que se considera que su ausencia es casi excluyente del diagnóstico de rechazo agudo^{4, 5, 7, 9}.

Otros signos presentes son las consolidaciones del espacio aéreo de localización basal, engrosamiento peribroncovascular (conocido como el "cuff sign" en la bibliografía anglosajona) a predominio de los lóbulos inferiores, engrosamientos septales, pérdida de volumen y derrame pleural nuevo o el aumento de uno preexistente (Figuras 1 y 2).

No hay un signo que por sí solo sea significativo para el diagnóstico de rechazo agudo, sin embargo la combinación de pérdida de volumen y engrosamiento septal parecería ser un hallazgo bastante específico⁴.

A pesar de que la TCMD no puede discriminar por sí sola entre rechazo y otras complicaciones durante los primeros meses del postoperatorio, cabe señalar que es muy útil para guiar al broncoscopio hacia las áreas pulmonares con mayor compromiso del espacio aéreo.



Figura 1. Trasplante bipulmonar con rechazo agudo confirmado por BTB. TCMD con reconstrucción coronal. Se observan opacidades en vidrio esmerilado bilaterales. Signos de pérdida de volumen de ambos pulmones. Las flechas señalan los engrosamientos septales.

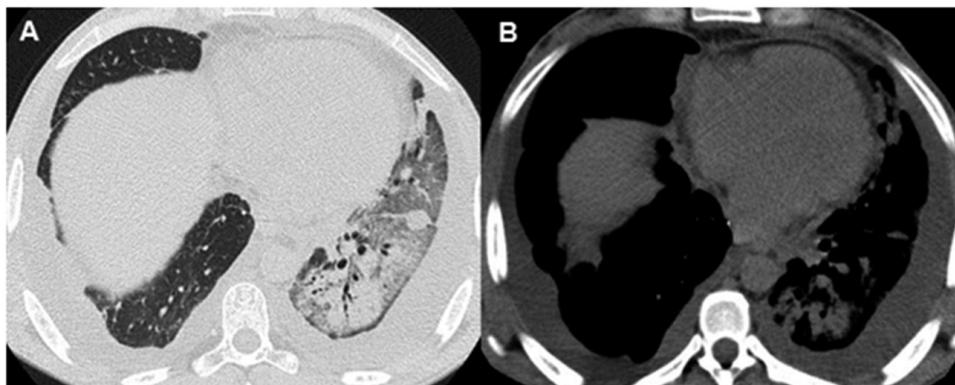


Figura 2. Trasplante bipulmonar con rechazo agudo confirmado por BTB. TCMD cortes axiales a nivel de los lóbulos inferiores. A) Ventana de parénquima pulmonar. Se visualiza consolidación del espacio aéreo del parénquima pulmonar del lóbulo inferior izquierdo. B) Ventana de mediastino que pone en evidencia el derrame pleural bilateral.

El diagnóstico definitivo de rechazo agudo se hace con la histología, obtenida a través de la biopsia transbronquial (BTB), que tiene una sensibilidad de aproximadamente 70-90%, y una especificidad que oscila entre 90-100%⁸.

Rechazo crónico

La disfunción del injerto pulmonar crónica (DIPC) es la principal limitación para el éxito del trasplante pulmonar a largo plazo. Ocurre aproximadamente luego de 6 meses del trasplante. A los 5 años del trasplante el 50-60% de los receptores desarrollan rechazo crónico, independientemente de si presentan o no factores de riesgo⁷.

El principal factor de riesgo es la frecuencia y severidad de episodios de rechazo agudo. En segunda instancia están las infecciones, el reflujo gastroesofágico, denervación pulmonar, edad avanzada del donante, entre otros.

Los pacientes se presentan con disnea, tos crónica y fundamentalmente una caída de la función respiratoria sostenida en el tiempo, la cual puede mejorar con el tratamiento adecuado y temprano, aunque nunca llegan a recuperar la función respiratoria que tenían antes del rechazo.

Anteriormente se consideraba que el DIPC era sinónimo de síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO). Actualmente hay evidencia que demuestra que el DIPC es una condición heterogénea con diferentes mecanismos implicados.

DIPC se define como una caída persistente del $FEV_1 > 20\%$, comparado con el promedio de los

dos mejores resultados de FEV_1 post-trasplante¹⁶. Una vez hecho el diagnóstico de DIPC, tenemos dos grandes grupos: los pacientes con mejora parcial del FEV_1 y los pacientes con caída irreversible del mismo. En el primer grupo se encuentra la disfunción del injerto neutrofílica reversible (DINR); y en el segundo grupo se encuentran el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) y el síndrome del injerto restrictivo (SIR)¹⁶.

Disfunción del injerto neutrofílica reversible

La disfunción del injerto neutrofílica reversible DINR se caracteriza por presentar neutrofilia en la vía aérea (diagnosticado a través del lavado bronquioloalveolar) y mejoría funcional ($> 10\%$ del FEV_1) tras el tratamiento con azitromicina¹⁶.

En la TCMD, se observa el signo de árbol en brote, caracterizado por nódulos centrolobulillares conectados con estructuras lineales que representan a los bronquiolos engrosados. Estos hallazgos se resuelven después del tratamiento.

Síndrome de bronquiolitis obliterante

Histológicamente se manifiesta como bronquiolitis obliterante (BO), que es la inflamación de las vías respiratorias de pequeño calibre que produce obstrucción y destrucción de los bronquiolos pulmonares, lo que genera enfermedad respiratoria obstructiva grave. Sin embargo, con frecuencia la BO tiene una distribución heterogénea, lo que genera que la BTB no sea un método diagnóstico suficientemente sensible. Es por eso que en 1993 la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco

y Pulmonar propuso una descripción clínica para la BO, denominada síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), que se basa en detectar la disminución de la función respiratoria a través de la espirometría^{8,13,17}.

La TCMD es un método simple y reproducible con una alta precisión para el diagnóstico de SBO, que además permite diferenciar las áreas de mayor compromiso de las áreas libres de enfermedad.

Como mencionamos, es fundamental estudiar a estos pacientes con fases en inspiración y espiración ya que cada una nos brindará diferentes signos que nos ayudarán a aproximar el diagnóstico. **Las imágenes en inspiración presentan dos hallazgos típicos: las anomalías bronquiales y la atenuación en mosaico.**

Las dilataciones bronquiales son un buen indicador de SBO, que se encuentran presentes en el 80% de los pacientes. El diámetro de los bronquios aumenta con el empeoramiento de la función

pulmonar, de esta manera se pudo correlacionar el grado de dilatación con el grado de SBO y ser un signo útil para la vigilancia de la enfermedad. (Tabla 1)^{6,15}.

Otros signos asociados son el engrosamiento parietal de los bronquios y taponamientos mucosos de bronquiolos centrolobulillares (Figura 3).

TABLA 1. Escala de 4 puntos para el grado de dilatación bronquial. Para la puntuación se toman los bronquios más gravemente afectados. Existe una correlación significativa entre el estadio de SBO y el grado de dilatación bronquial.

Puntuación	Descripción
0	Normal
1	Dilatación inferior al doble del diámetro de la arteria homóloga
2	2 a 3 veces el diámetro de la arteria
3	> 3 veces el diámetro de la arteria

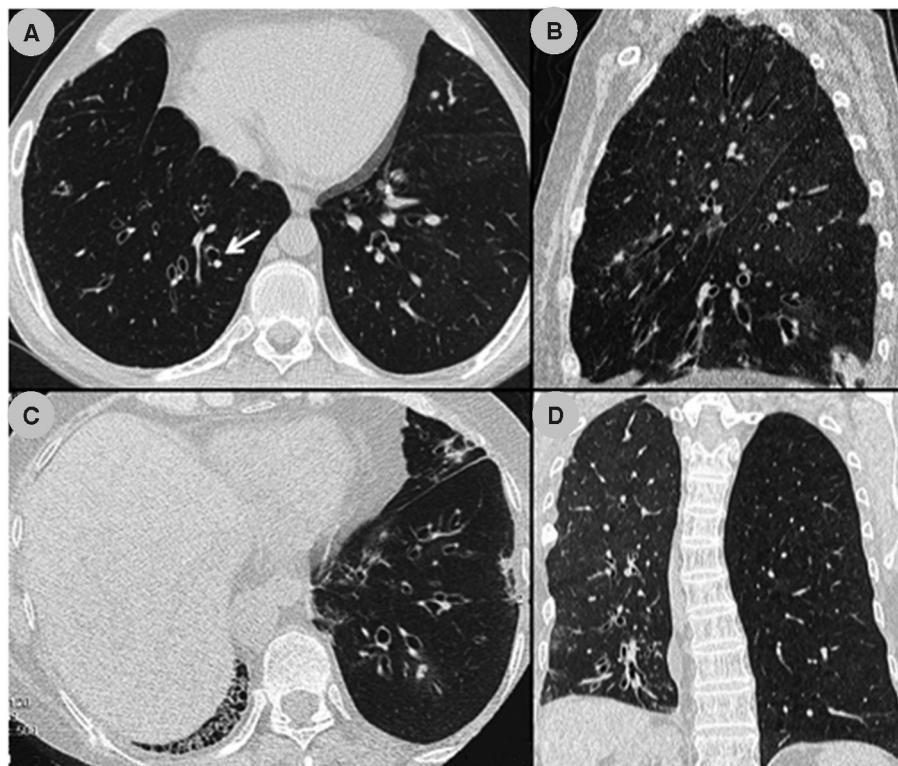


Figura 3. Ejemplos de anomalías bronquiales en pacientes con SBO. A) Paciente con trasplante bipulmonar por fibrosis quística. TCMD en fase inspiratoria, corte axial muestra dilataciones bronquiales bibasales. La flecha señala imagen en anillo de sello. B) Paciente con trasplante unipulmonar por enfisema. TCMD en fase inspiratoria con reconstrucción sagital muestra dilataciones bronquiales difusas. Nótese también áreas de atenuación en mosaico. C) Paciente trasplantado unipulmonar izquierdo por fibrosis pulmonar idiopática. TCMD fase inspiratoria, corte axial muestra bronquiectasias basales. D) Paciente con trasplante unipulmonar derecho por enfisema. TCMD fase inspiratoria con reconstrucción coronal muestra dilataciones bronquiales con engrosamiento de su pared.

Es recomendable buscar las dilataciones de los bronquios en los lóbulos inferiores para no confundirlas con bronquiectasias por tracción secundarias a fibrosis del lóbulo superior⁷.

La atenuación en mosaico se produce como consecuencia de la disminución de la perfusión en áreas distales a la obstrucción bronquiolar con redistribución vascular hacia zonas de pulmón no afectado (Figura 4). Este signo tiene un valor diagnóstico limitado porque es frecuente encontrarlo en pacientes sanos y en pacientes trasplantados sin SBO⁴.

En cuanto a la fase en **espiración**, se busca **detectar la presencia de atrapamiento aéreo, que es el signo más indicativo de rechazo crónico**. Se produce por la obstrucción parcial de la vía aérea, donde hay facilidad para la entrada del flujo aéreo al pulmón, pero dificultad en su salida, lo que genera retención del aire. Dicha dinámica se verá representada en la TCMD por una falta de aumento homogéneo de la atenuación pulmonar en espiración (Figura 5). Se debe tener presente que cuando se encuentra este hallazgo en aislados lobulillos secundario, no se considera criterio diag-



Figura 4. Trasplante unipulmonar derecho por enfisema. TCMD en fase inspiratoria, corte axial. Se observan áreas de mayor atenuación que alternan con otras de menor densidad (atenuación en mosaico). Nótase que el calibre de los vasos es menor en las áreas con menos densidad (vasoconstricción hipóxica). La flecha señala el engrosamiento de las paredes bronquiales.

nóstico de SBO ya que puede verse normalmente en personas sanas.

No existe una correlación entre el porcentaje de atrapamiento aéreo y los diferentes grados de

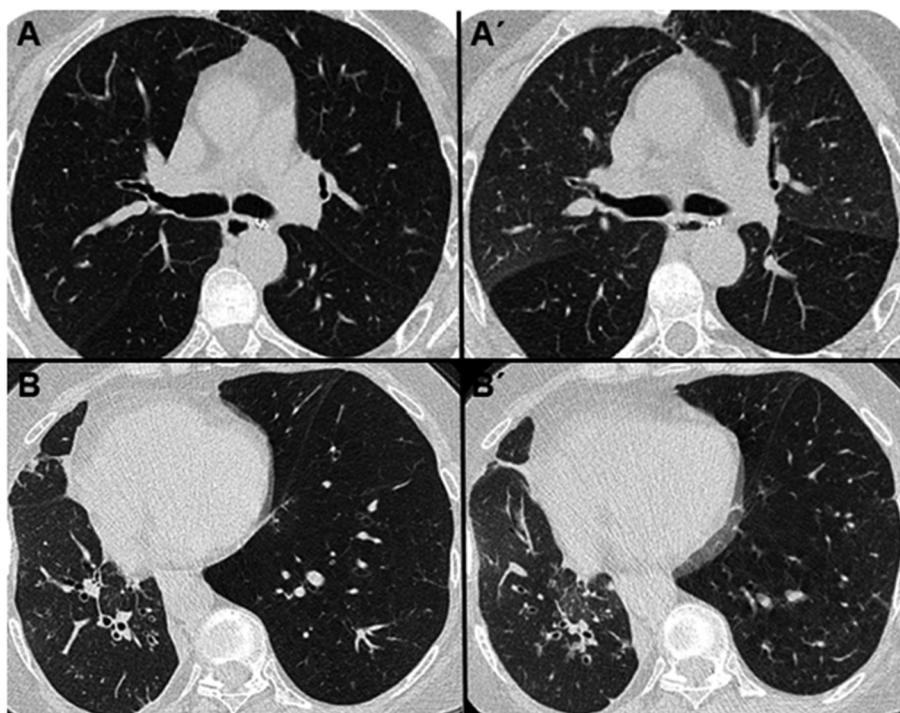


Figura 5. A) Paciente con trasplante bipulmonar. TCMD cortes axiales en máxima inspiración (A) y espiración (A') donde se evidencian áreas de atenuación menor a la normal en espiración. B) Paciente con trasplante pulmonar derecho por enfisema. TCMD cortes axiales en inspiración (B) y espiración (B') que muestran áreas de atrapamiento aéreo que alternan con áreas de parénquima respetado.

rechazo crónico. No obstante, algunos autores sugieren que un porcentaje mayor o igual a 32% de atrapamiento aéreo (porcentaje evaluado mediante escalas visuales, sin mediciones cuantitativas) es lo suficientemente sensible y específico para SBO¹⁴.

Síndrome del injerto restrictivo

Representa el 25-35% de las DIPC y se define como un declive irreversible de la capacidad pulmonar total (FVC) <90% de la línea de base, junto con la caída irreversible del FEV₁¹⁸.

Se caracteriza histológicamente por presentar una secuencia temporal de daño alveolar difuso seguido por el desarrollo de fibrosis pleuroparenquimatosa^{17,18}.

Los hallazgos en TCMD se correlacionan significativamente con el descenso de la FVC. En las etapas tempranas de SIR predominan las opacidades en vidrio esmerilado centrales y periféricas. Mientras que en estadios tardíos, los signos más predominantes son las bronquiectasias por tracción, las consolidaciones centrales y periféricas, la alteración de la arquitectura parenquimatosa, la pérdida de volumen y la retracción hiliar¹⁶.

La supervivencia del paciente con RAS es significativamente peor que SBO¹⁷.

Conclusión

Tanto el rechazo pulmonar agudo como el crónico tienen un impacto en la sobrevida a mediano y largo plazo.

La TCMD intenta satisfacer la creciente expectativa de los neumonólogos, participando del diagnóstico preciso en los pacientes con rechazo de los trasplantes pulmonares, y además brindando la posibilidad de un seguimiento de la enfermedad.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

Bibliografía

1. WorldHealthOrganization. 112th edición. 2003. p. 1.
2. INCUCAI. Procuración y trasplante de órganos, tejidos y células en Argentina. En: <http://sintra.incucai.gov.ar/>

3. Naidich D, Webb R, Müller N et al. Tórax TC y RM. 3^{era} Ed. Madrid: Marbán, 2000, pp. 278-280.
4. Gotway M, Dawn S, Sollami D et al. Acute rejection following lung transplantation: limitations in accuracy of thin-section CT for diagnosis. *Radiology* 2001; 221: 207-212.
5. Loubeyre P, Revel D, Delignette A et al. High-resolution computed tomographic findings associated with histologically diagnosis acute lung rejection in heart-lung transplant recipients. *Chest* 1995; 107: 132-138.
6. Lentz D, Bergin C, Berry G et al. Diagnosis of obliterans in heart-lung transplantation patients: importance of bronchial dilatation on CT. *AJR* 1992; 159: 463-467.
7. Krishnam M, Suh R et al. Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum. *RadioGraphics* 2007; 27: 957-974.
8. Ossés JM. Fibrobroncoscopia en trasplante pulmonar. En: Aráoz L. Broncoscopia para clínicos y neumonólogos. Buenos Aires: Publicaciones Latinoamericanas, 2008, pp. 171-178.
9. Hochegger B, Loureiro K et al. Computed tomography findings of postoperative complications in lung transplantation. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 266-274.
10. Siegel M, Bhalla M, Gutierrez F. Post-Lung Transplantation Bronchiolitis Obliterans Syndrome: Usefulness of Expiratory Thin-Section CT for Diagnosis. *Radiology* 2001; 220: 455-462.
11. Konen E, Gutiérrez C et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Lung Transplant Recipients: Can Thin-Section CT Findings Predict Disease before Its Clinical Appearance? *Radiology* 2004; 231: 467-473.
12. Stewart S, Fishbein M, Snell G et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 12: 1229-1242.
13. Estenne M, Maurer J, Boehler A et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome 2001: An Update of the Diagnostic Criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
14. Bankier A, Muylem A, Knoop C et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Heart-Lung Transplant Recipients: Diagnosis with Expiratory CT. *Radiology* 2001; 218: 533-539.
15. Choi Y, Rossi S, Palmer S et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Lung Transplant Recipients: Correlation of Computed Tomography Findings With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Stage. *Journal of Thoracic Imaging* 2003; 18: 72-79.
16. Verleden SE, de Jong PA, Ruttens D et al. Functional and computed tomographic evolution and survival of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014.
17. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(7): 735-42.
18. Ofek E, Sato M, Saito T et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol* 2013; 26(3): 350-6.