



7° CONGRESO ARGENTINO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA
Jornada de Enfermería en Enfermedades Respiratorias Pediátricas
Jornada de Kinesiología Respiratoria



18, 19 y 20 de noviembre de 2015

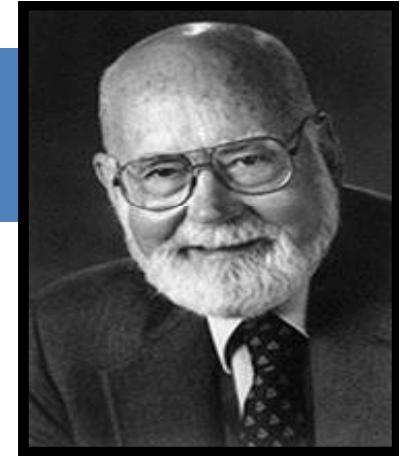
Complicaciones respiratorias del Trasplante de Médula Osea

Dra. María Belén Lucero
Neumóloga Pediatra



HOSPITAL DE PEDIATRÍA
S.A.M.I.C.
"PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"

Introducción

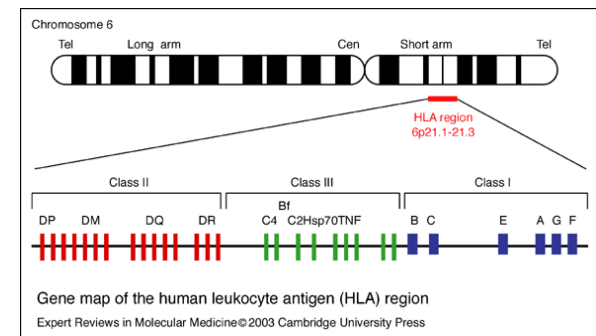


- 1957 Primeros trasplantes publicados por Edward Donnall Thomas (Premio Nobel 1990)
- El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el único tratamiento potencialmente curativo de diversas enfermedades hematológicas, inmunológicas, metabólicas y neoplásicas.
- La probabilidad de tener un donante histoiéntico familiar es del $\approx 25\%$
- El Registro Internacional de Donantes (BMDW) nuclea a más de 23 millones de donante voluntarios y unidades de SCU.
- El Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas que funciona en el INCUCAI, cuenta con más de 60.000 donantes inscriptos.
- **Hospital Garrahan: > 500 TMO. Causas + frecuentes: LLA-LMA**

- Sustitución de un sistema hematopoyético alterado por uno sano, obtenido de células progenitoras hematopoyéticas capaces de auto regenerarse y diferenciarse en las diferentes líneas celulares, permitiendo el desarrollo de un nuevo sistema hematológico e inmunológico.
- Infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto.
- Objetivo:
 - Reemplazar la población hematopoyética defectuosa o insuficiente.
 - Aportar un sistema inmune normal cuando existe inmunodeficiencia.
 - Corregir déficit enzimáticos originados de alteraciones genéticas.
 - Permitir uso de quimioterapias en dosis elevadas, para destruir células tumorales.

Tipos de trasplante de CPH

- Autólogo: los pacientes reciben sus propias CPH.
- Singénico: los pacientes reciben CPH de su gemelo idéntico.
- Alogénico: los pacientes reciben CPH de otra persona.
 - Familiar
 - Haploidéntico
 - No familiar



Complicaciones respiratorias en TMO

Hasta el 60% de los pacientes con TMO

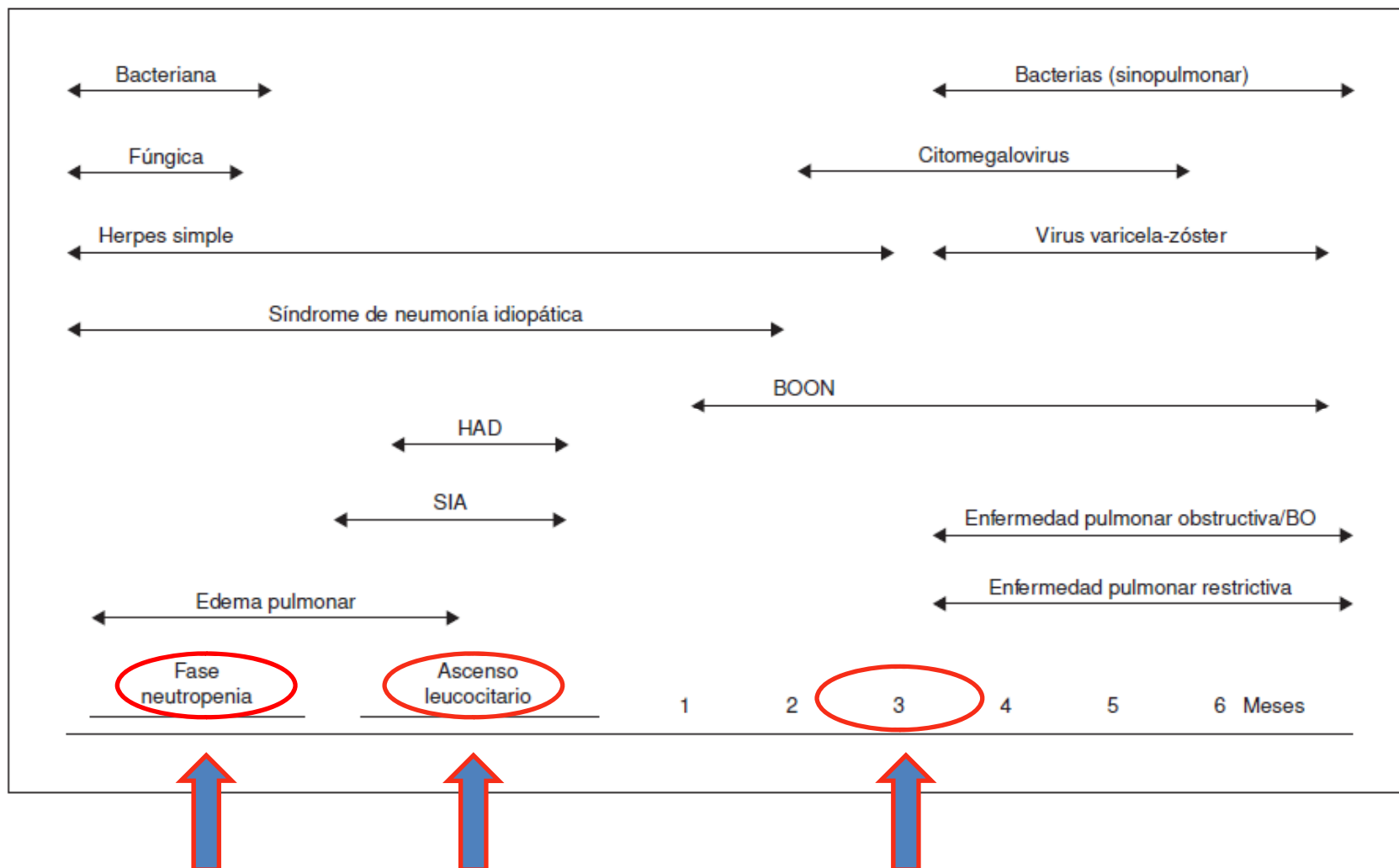
Clasificación:

- Según el momento de aparición:
 - Fase de neutropenia
 - Fase de recuperación de neutropenia
 - Fase de reconstitución inmune
- Según etiología:
 - Infecciosas (más frecuentes)
 - No infecciosas

Factores de riesgo

- Segunda o tercer remisión de la enfermedad de base
- Enfermedad avanzada
- TMO alogénico (mayor si no emparentado)
- Infección pulmonar concomitante
- Seropositividad para CMV
- EICH crónica activa

Complicaciones según fases de inmunosupresión



Complicaciones no infecciosas

Precoces

- Neumonía idiopática
- Hemorragia alveolar difusa
- Síndrome peri-engraftment

Tardías

- Bronquiolitis Obliterante
- BOOP
- Neumonitis intersticial

Neumonía idiopática

- Incidencia: \approx 10%
- Mortalidad elevada (hasta 74%)
- Etiología Viral ???
- Clínica: Disnea, fiebre, hipoxemia
- Aparición: 40-75 días del injerto
- Diagnóstico de exclusión
- Rx tórax: Infiltrados intersticiales difusos
- Tratamiento: Medidas de soporte, Corticoides, ATB

Neumonía idiopática

Criterios diagnósticos:

- Infiltrados multilobulares
- Aumento del gradiente A-a de O₂.
- Ausencia de origen infeccioso del daño pulmonar
- BAL negativo para cualquier germen
- Falta de mejoría con ATB de amplio espectro
- Biopsia con histología inflamatoria

Síndrome peri-engraftment

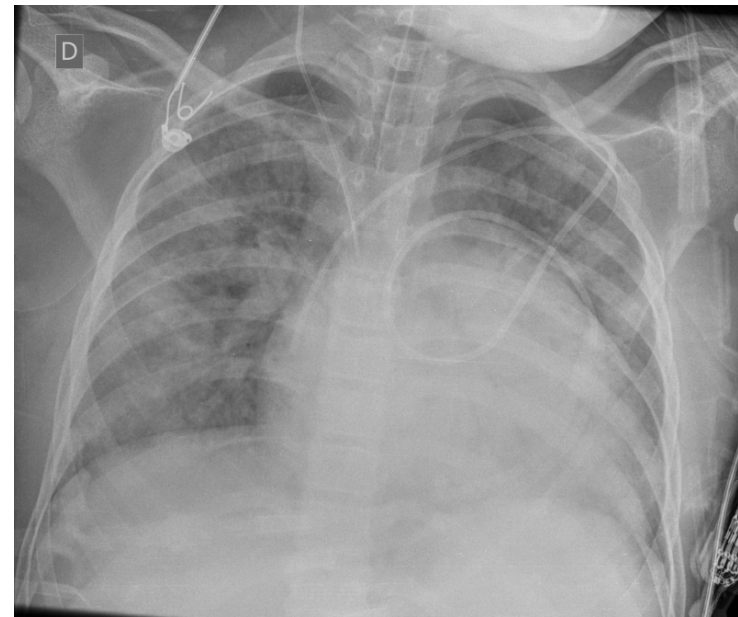
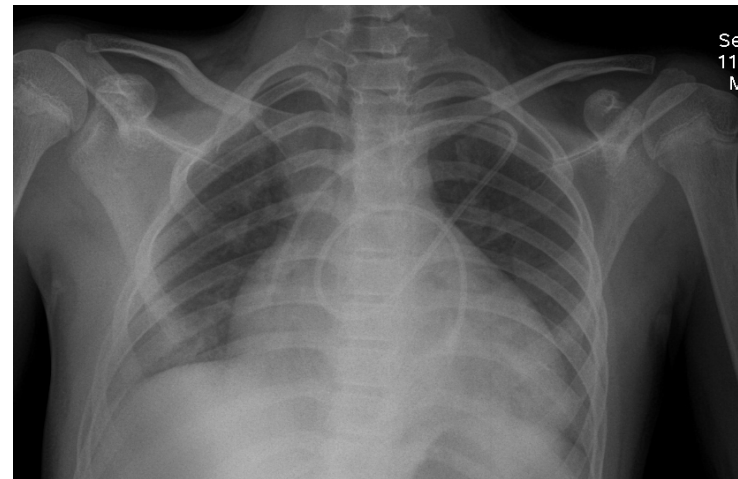
- Incidencia: 10% (TMO autólogo) al 30% (allogénico)
- 3 días posteriores al aumento de leucocitos
- Aumenta el riesgo de Hemorragia alveolar
- Mortalidad cercana al 25%
- Clínica: Fiebre, rash cutáneo, dificultad respiratoria con hipoxemia. Afectación de otros órganos
- Tto: Medidas de soporte, balance hídrico, corticoides, antiH1. Gralmente presenta buena rta.

Hemorragia Alveolar Difusa

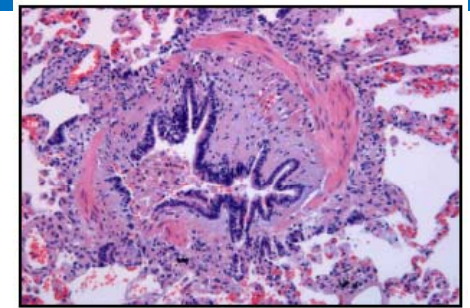
- Incidencia 5-20%
- Generalmente 30 días después del injerto
- Elevada mortalidad (hasta 90%)
- Clínica: Disnea, tos, dificultad respiratoria, Hipoxemia Hemoptisis ($\approx 20\%$)
- Rx tórax sugestiva de EAP
- Dx se confirma con BAL con presencia de líquido hemático con neutrófilos y hemosiderina.
- Tto: Soporte ventilatorio, corrección de coagulopatía , Corticoides, Factor VII, etanercept (?)

Caso clínico

- 12 años,
- Dx: Mielodisplasia
- TMO alogénico no relacionado
- 30 días del injerto presenta Hemoptisis, DR severa, hipoxemia refractaria



Bronquiolitis Obliterante post TMO



- Es la única complicación tardía considerada GVH crónico
- 2-20% TMO alogénico
- Pobre respuesta al tto
- Elevada morbi-mortalidad
- Puede iniciarse después del tercer mes del TMO

BO: Factores de Riesgo

- Donante no relacionado
- HLA match/mismatch
- TBI/BU
- Infusión de linfocitos
- Donante femenino/receptor masculino
- Edad del paciente
- Seropositividad D/R para CMV
- Historia de alergia/ tabaquismo
- GVH crónico en otro órgano

BO: Diagnóstico

Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 1283–1295

© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/11

www.nature.com/bmt

REVIEW

Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD

GC Hildebrandt^{1,2}, T Fazekas³, A Lawitschka³, H Bertz⁴, H Greinix⁵, J Halter⁶, SZ Pavletic⁷, E Holler¹ and D Wolff¹

¹Department of Hematology and Oncology, University of Regensburg Medical Center, Regensburg, Germany; ²Feist–Weiller Cancer Center, LSUHSC-Shreveport, Shreveport, LA, USA; ³St Anna Children's Hospital, Children's Cancer Research Institute, Vienna, Austria; ⁴Department of Haematology and Oncology, Albert Ludwigs-University Medical Centre, Freiburg, Germany; ⁵Department of Internal Medicine I, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁶Department of Hematology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland and ⁷Experimental Transplantation and Immunology Branch, Center of Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA

Síntomas

- Al inicio asintomáticos o síntomas inespecíficos como disnea leve o con el ejercicio, tos seca
- Fiebre: sospechar infección agregada...
- Puede progresar a insuficiencia respiratoria crónica con dependencia de O₂ suplementario

Pruebas de función pulmonar

- Espirometría/DLCO/ Volúmenes pulmonares:

VEF_1 ↓ VEF_1/CVF ↓ DLCO ↓ VR ↑

- Elevada sensibilidad para evaluar obstrucción

Pre trasplante, c/3 meses los primeros 2 años
y luego c/ 6 meses

Imágenes

- TAC tórax AR con cortes en espiración: Dilataciones bronquiales, patrón en mosaico, atrapamiento aéreo.
Mayor S y E que Rx de Tórax

BAL

- Análisis citológico y bacteriológico ampliado. Debe realizarse precozmente

Biopsia pulmonar

- A cielo abierto: Gold standard BO y BOOP. Elevada morbilidad.
- Transbronquial: Neumonitis intersticial

Criterios diagnósticos de BO/BOS

1. VEF1 <75% del valor teórico y VEF1/CVF < 0,7
2. Signos de atrapamiento en PFP (VR > 120%) o signos de atrapamiento aéreo, bronquiectasias, engrosamiento de pared de pequeña VA en TAC de tórax o confirmación patológica de bronquiolitis constrictiva.
3. Ausencia de infección respiratoria
4. En caso de falta de confirmación histológica de BO, al menos un órgano con GVH crónico

En niños es frecuente la BO sin compromiso de otros órganos.
No hay consenso sobre puntos de corte de función pulmonar.
Importante reevaluar normas en éste grupo.

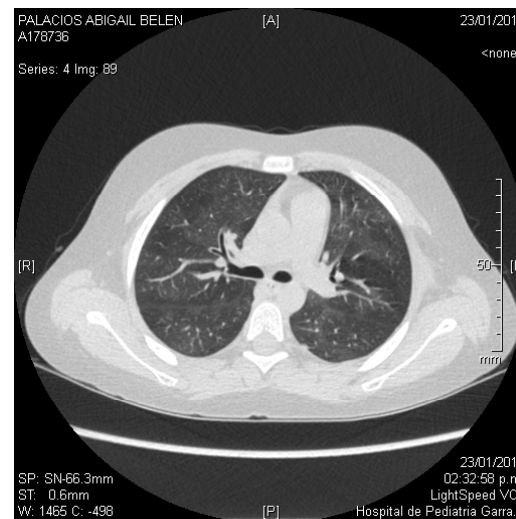
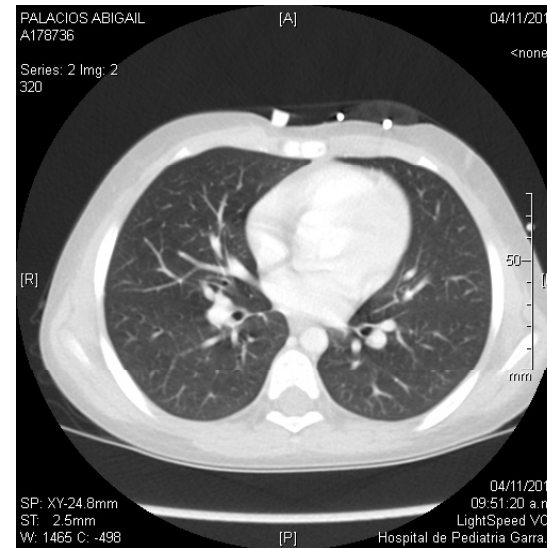
BO: Tratamiento

Table 3 Treatment options in pulmonary manifestations of chronic GvHD

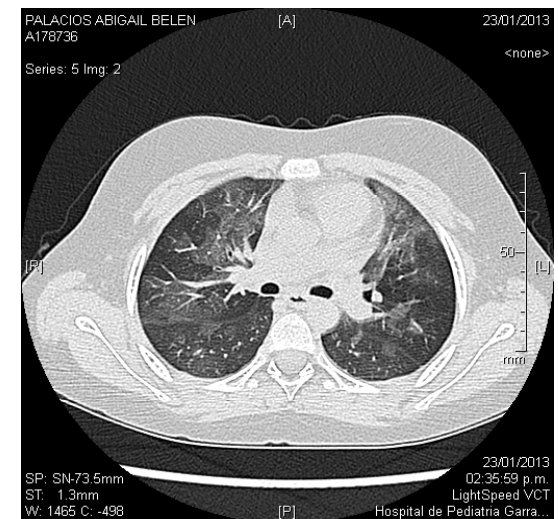
<i>Agent</i>	<i>Recommendation</i>	<i>Evidence</i>	<i>Side effects</i>	<i>Comments</i>
Systemic treatment				
Steroids first-line	A	II	Osteoporosis, -necrosis, diabetes	Most effective agent in chronic GvHD
Steroids second-line	B	III-1	Osteoporosis, -necrosis, diabetes	Important but need to spare steroids because of side effect profile
Photopheresis	C-1	III-1	Venous access required	Sparses steroids, may be effective in BO without increased risk for infectious complication
mTOR inhibitors	C-2	III-1	TAM, hyperlipidemia, hematotoxicity	Increased risk for TAM in combination with CNI; if part of immunosuppressive regimen at time of pulmonary cGvHD onset, continuation suggested
CNI	C-2	III-1	Renal toxicity, hypertension	Sparses steroids; if part of immunosuppressive regimen at time of pulmonary cGvHD onset, continuation suggested
MMF	C-2	III-1	GI complaints, infectious and relapse risk	Increased risk for viral reactivation, spares steroids; if part of immunosuppressive regimen at time of pulmonary cGvHD onset, continuation suggested
Imatinib	C-2	III-1	Fluid retention	Potentially effective in mild and moderate BO in combination with immunosuppression
Thoraco-abdominal irradiation	C-4		Hematotoxicity	Efficacy reported in BO after lung transplantation, no specific experiences in BO in cGvHD
Pulse of steroids	C-2	III-2	Infectious risk	Experience limited to BO in infants
Azithromycin	C-1	III-2	GI complaints	Limited experiences with additive efficacy in chronic GvHD, reduction of infectious complications
Montelukast	C-2	III-1	Headaches, GI complaints	May be effective in BO
Infliximab	C-4	III-3	Infectious risk	Experimental, last resort
Etanercept	C-4	III-3	Infectious risk	Experimental, may be used in late IPs
Topical treatment				
Topical steroids	B	III-2	Tachycardia if combined with beta-agonists	Improved efficacy if combined with beta agonist agents (no use of long acting beta-agonist in infants)
Topical CyA	C-4	(III-1)*	Local side effects	*Experimental, evidence relates to clinical trials for BO after lung transplantation; no specific experiences in BO in cGvHD

Caso clínico

- Sexo F, 4a dx de LLA pre B
- 6 años LLA 2º remisión
- Trasplante alogénico familiar
- EICH intestino, piel, e hígado.
- Inicia tto con Metilprednisona con buena respuesta.
- TAC tórax: Hipoperfusión en mosaico. Atrapamiento aéreo en cortes espiratorios.
- Inicia tto con Budesonide-Formoterol. Meprednisona



Inspiración



Espiración

2014

Espirometria

	Predict.	Pre B2	Pre B2 % Predic	Post B2	Post B2 % Predic	%Cambio
FVC	1,45	1,45	100	1,53	105	5
FEV1	1,31	1,00	77 <	1,04	80 <	4
FEV1/FVC	92,20	69,15	75 <	67,99	74 <	-2
FEFmax	3,27	3,09	94	3,55	109	15
FEF25-75%	1,85	0,60	32 <	0,59	32 <	-2
FEV6		1,42		1,50		5
FEV.5		0,79		0,83		5
FEV.5/FVC		54,36		54,37		0
FEF50/FIF50		52,12		63,87		23
FIVC		1,32		1,56		18
TET		7,70		7,65		-1
Calidad		A		A		
Postura						
MVV	54,89					

Difusion de CO

	Predict.	Medido	% Predic.
DLCO	12,88	11,86	92
DLCO Hb	12,88	11,86	92
VAasb	1,27	1,83	145 >
DLCO/VAasb	7,64	6,47	85
DLCO/VAasb Hb	7,64	6,47	85
Hgb		13,40	
BHT		10,67	
Calidad		B	

Dilucion de Helio

	Predict.	Pre B2	% Predic.
VC	1,44		
IC	1,13		
ERV	0,40		
TLC	2,04		
FRC	0,92		
RV	0,52		
RV/TLC	26,51		

Pletismografia

	Predict.	Pre B2	Pre B2 % Predic.	Post B2	Post B2 % Predic	%Cambio
VC	1,44	1,58	110			
IC	1,13	1,35	120			
ERV	0,40	0,23	58 <			
TLC	2,04	2,32	113			
FRC	0,92	0,97	106			
RV	0,52	0,74	143 >			
FRC/TLC	44,76	41,68	93,13			
RV/TLC	26,51	31,79	120			
VTG		1,31				
RAW	5,05	5,38	106			
SGaw	0,19	0,14	74 <			
Calidad		F				

2015

Espirometria

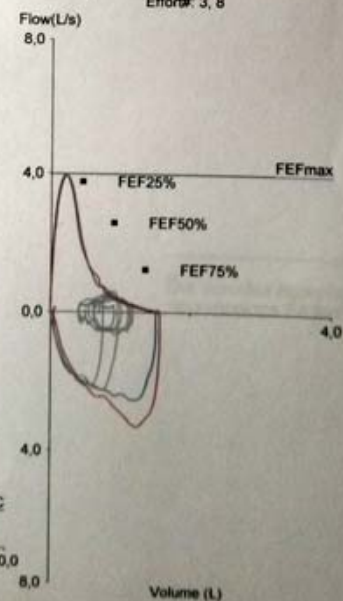
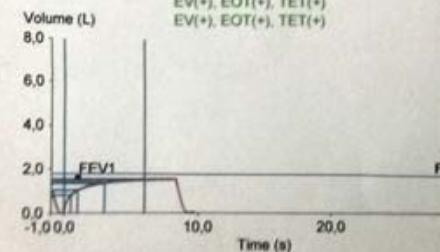
	Predict.	Pre B2	Pre B2 % Predic	Post B2	Post B2 % Predic	%Cambio
FVC	1,81	1,52	84	1,58	87	4
FEV1	1,58	1,01	64 <	1,05	66 <	4
FEV1/FVC	91,96	66,32	72 <	66,71	73 <	1
FEFmax	3,98	3,96	99	3,94	99	0
FEF25-75%	2,03	0,54	27 <	0,59	29 <	9
FEV6		1,48		1,55		5
FEV.5		0,80		0,83		4
FEV.5/FVC		52,53		52,46		0
FEF50/FIF50		30,97		28,67		-7
FIVC		1,48		1,55		5
TET		8,32		8,38		1
Calidad		A		B		
Postura						

Difusion de CO

	Predicted	Pre Drug Reported	Pre Drug % Predicted
Dsb	15,12	12,21	81
DsbHb	15,12	12,10	80
VAasb	2,03	1,99	98
D/VAasb	7,23	6,14	85
D/VAasbHb	7,23	6,09	84
Hgb		13,70	
BHT		10,44	
Washout Vol		0,30	
Sample Volu		0,30	

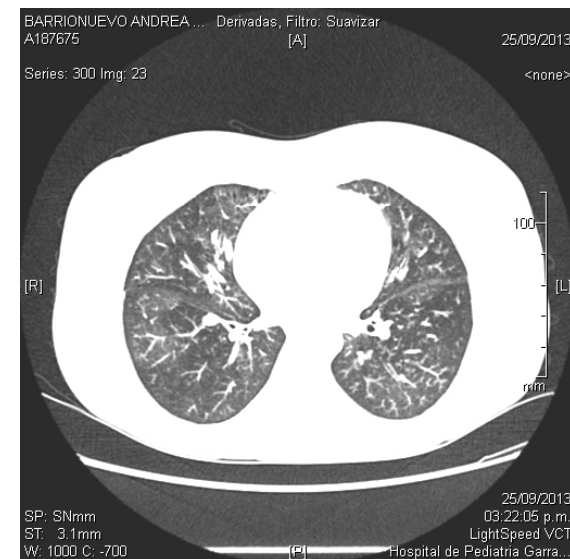
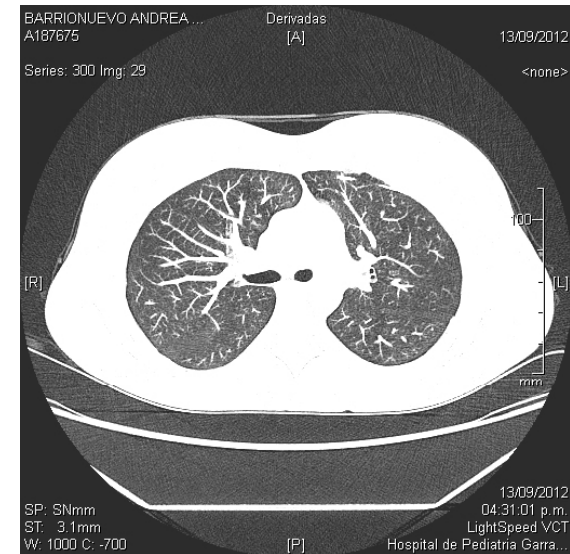
Curva Volumen Tiempo

Bp N/A Temp N/A Effort# 3, 8
EV(+), EOT(+), TET(+)
EV(+), EOT(+), TET(+)



Caso clínico

- 14 a. Sexo femenino.
- LMA
- Junio 2011 TMO alogénico no relacionado.
- 2 años post TMO síntomas de OB, tos, disnea
- Dx de BO asociada a EICH crónica
- Inicia tto con Meprednisona, Fluticasona- salmeterol, Azitromicina Montelukast
- Mala adherencia al tto



2013

Espirometria

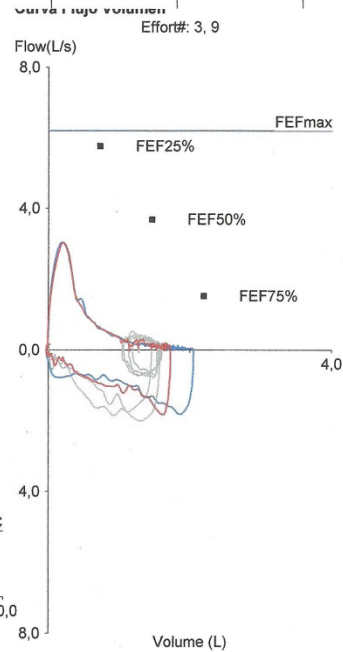
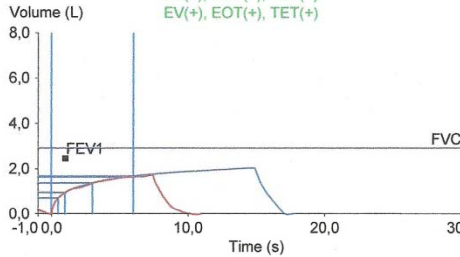
	Predict.	Pre B2	Pre B2 % Predic	Post B2	Post B2 % Predic	%Cambio
FVC	2,92	2,06	70 <	1,76	60 <	-14
FEV1	2,46	0,97	39 <	0,97	40 <	1
FEV1/FVC	90,99	46,98	52 <	55,26	61 <	18
FEFmax	6,20	3,04	49 <	3,04	49 <	0
FEF25-75%	2,60	0,26	10 <	0,35	13 <	35
FEV6		1,69		1,64		-3
FEV.5		0,73		0,72		-1
FEV.5/FVC		35,25		40,93		16
FEF50/FIF50		39,93		47,38		19
FVC		2,08		1,75		-16
TET		14,89		7,42		-50
Calidad		B		A		
Postura						

Difusion de CO

	Predicted	Pre Drug Reported	Pre Drug % Predicted
Dsb	22,21	18,05	81
DsbHb	22,21	17,94	81
VAsb	4,42	2,88	65 <
D/VAsb	6,03	6,28	104
D/VAsbHb	6,03	6,24	103
Hgb		13,60	
BHT		11,68	
Washout Vol		0,40	
Sample Volu		0,40	

Curva Volumen Tiempo

Bp: N/A Temp: N/A Effort#: 3, 9
 EV(+), EOT(+), TET(+)
 EV(+), EOT(+), TET(+)



2015

Espirometria

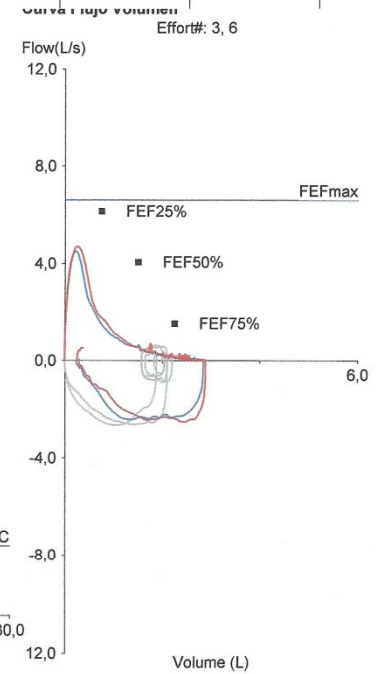
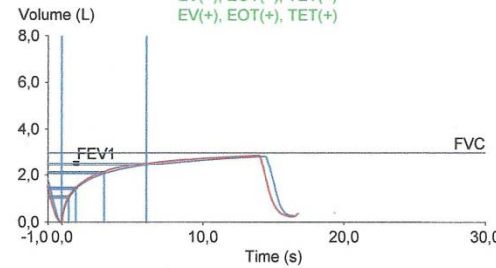
	Predict.	Pre B2	Pre B2 % Predic	Post B2	Post B2 % Predic	%Cambio
FVC	3,00	2,85	95	2,89	96	2
FEV1	2,52	1,41	56 <	1,48	59 <	5
FEV1/FVC	91,98	49,43	54 <	51,31	56 <	4
FEFmax	6,60	4,51	68 <	4,71	71 <	4
FEF25-75%	2,64	0,46	17 <	0,50	19 <	9
FEV6		2,45		2,54		4
FEV.5		1,03		1,11		8
FEV.5/FVC		36,28		38,49		6
FEF50/FIF50		26,92		25,15		-7
FVC		2,55		2,64		4
TET		14,48		14,03		-3
Calidad		F		B		
Postura						

Difusion de CO

	Predicted	Pre Drug Reported	Pre Drug % Predicted
Dsb	22,70	20,43	90
DsbHb	22,70	20,43	90
VAsb	4,76	3,57	75 <
D/VAsb	5,63	5,73	102
D/VAsbHb	5,63	5,73	102
Hgb		13,40	
BHT		11,91	
Washout Vol		0,75	
Sample Volu		0,75	

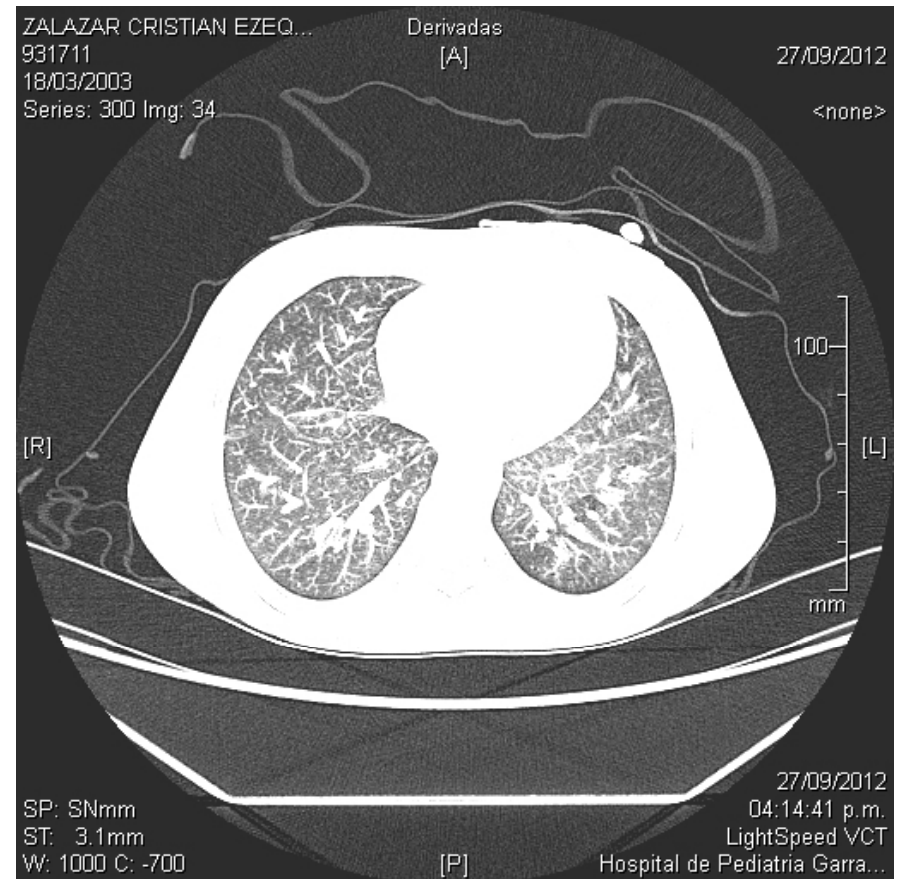
Curva Volumen Tiempo

Bp: N/A Temp: N/A Effort#: 3, 6
 EV(+), EOT(+), TET(+)
 EV(+), EOT(+), TET(+)



Caso clínico

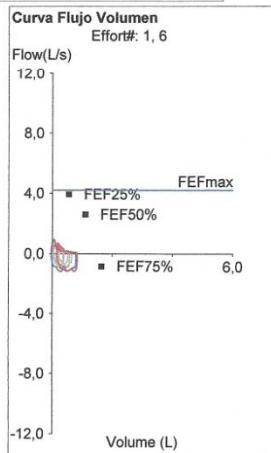
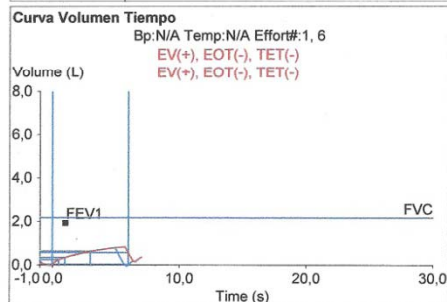
- 12 años, masculino
- Dx Mielodisplasia
- TMO alogénico relacionado (hermano)
- EICH en piel, mucosas y tubo digestivo
- IRAB grave por Adenovirus
- BO asociada a EICH crónica/Adenovirus con IRC
- Tto Pulsos Metilprednisolona, Fluticasona- salmeterol, Azitromicina Montelukast



2013

Espirometria

	Predict.	Pre B2	Pre B2 % Predic	Post B2	Post B2 % Predic	%Cambio
FVC	2,19	0,80	37 <	0,85	39 <	6
FEV1	1,92	0,36	19 <	0,36	19 <	0
FEV1/FVC	89,38	44,54	50 <	42,24	47 <	-5
FEFmax	4,21	0,96	23 <	0,93	22 <	-3
FEF25-75%	2,28	0,17	8 <	0,16	7 <	-5
FEV6	2,16	0,80 <	37 <	0,84 <	39 <	5
FEV.5		0,24		0,25		4
FEV.5/FVC		30,54		30,08		-1
FEF50/FIF50		18,02		13,48		-25
FIVC		0,83		0,68		-18
TET		4,94		5,75		16
Calidad		F		F		
Postura						



INFORME

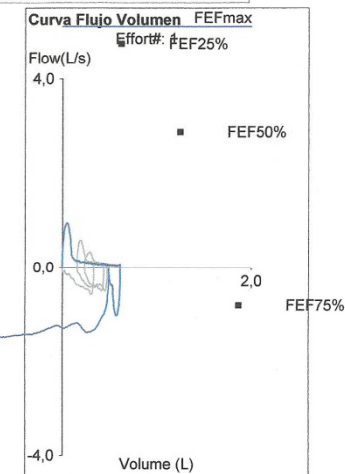
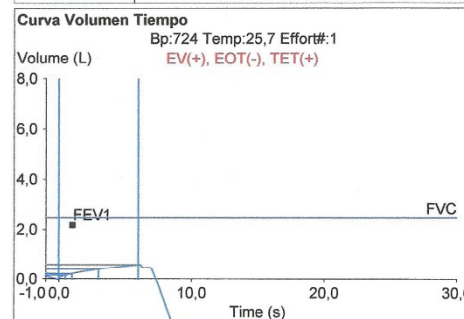
Espirometría: Maniobras de buena técnica. Capacidad vital forzada disminuida. VEF1 disminuido en grado severo. Relación VEF1/CVF disminuida. Flujos medios severamente comprometidos. No se observan cambios significativos luego de la administración de broncodilatadores.

Conclusión: Incapacidad ventilatoria obstructiva severa. No se evidencia reversibilidad con broncodilatadores. Valores estables con respecto a estudio previo de 08/2013.

2015

Espirometria

	Predict.	Pre B2	Pre B2 % Predic	Post B2	Post B2 % Predic	%Cambio
FVC	2,49	0,62	25 <			
FEV1	2,18	0,23	11 <			
FEV1/FVC	88,78	37,09	42 <			
FEFmax	5,12	0,96	19 <			
FEF25-75%	2,53	0,10	4 <			
FEV6	2,59	0,61 <	24 <			
FEV.5		0,16				
FEV.5/FVC		26,67				
FEF50/FIF50		7,73				
FIVC		4,47				
TET		6,18				
Calidad		F				
Postura						



INFORME

Complicaciones infecciosas

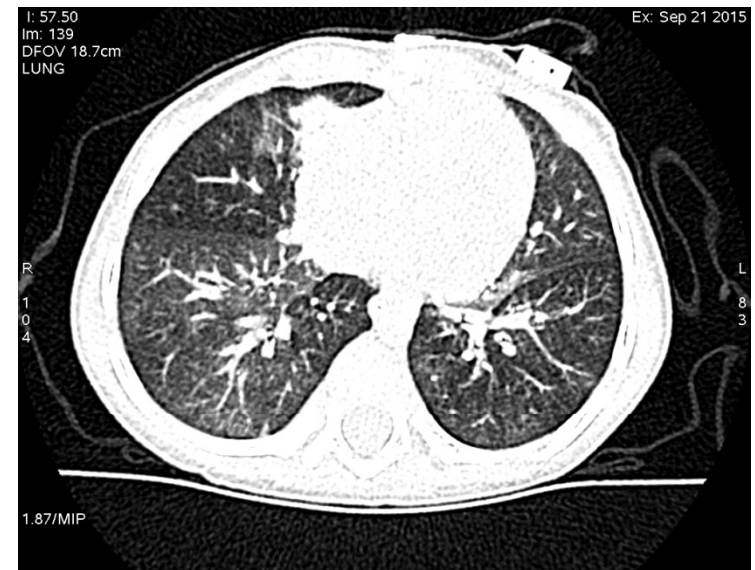
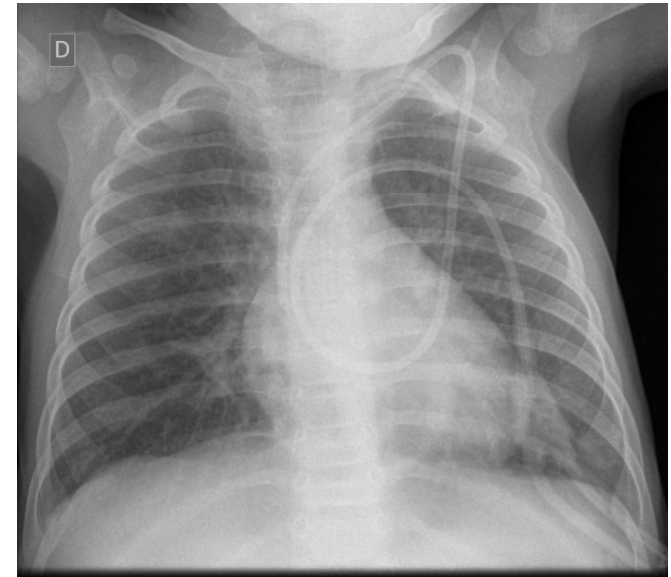
- Constituyen la causa más frecuente de dificultad respiratoria
- Búsqueda exhaustiva ante pacientes con síntomas.
- Medidas preventivas (asepsia, aislamiento, profilaxis antibiótica)

Complicaciones infecciosas

Bacterias	Hongos	Virus	Otros patógenos
<ul style="list-style-type: none"> • BGN y anaerobios propios de la flora GI, Gram+ de piel que infectan catéteres • Rx tórax: Consolidación • Tto: ATB amplio espectro • Fase precoz de neutropenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillus (+ fcte) • Morbi-mortalidad elevada • Tos, fiebre, disnea, dolor pleural • Rx tórax: Nódulos pulmonares, cavitaciones (signo del halo) • Tto: Antifúngicos • Fase de neutropenia • Cándida 	<ul style="list-style-type: none"> • CMV + fcte (primoinfección o reactivación) Elevada mortalidad Profilaxis con Ganciclovir hasta el día 100 Tto en infección: Ganciclovir+ Ig específica anti CMV Aparee en día 50-60 postrasplante. • Herpes (reactivación) • VRS (NMN idiopática?) • EBV (Enfermedad linfoproliferativa) • Adenovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Micobacterias • Toxoplasma gondi • Pneumocystis Jirovecci (Profilaxis con TMS trisemanal) Gralmente 2 meses postrasplante Dificultad respiratoria rápida progresión, hipoxemia, aumento de LDH Rx tórax: Infiltrados difusos bilaterales Tto: TMS

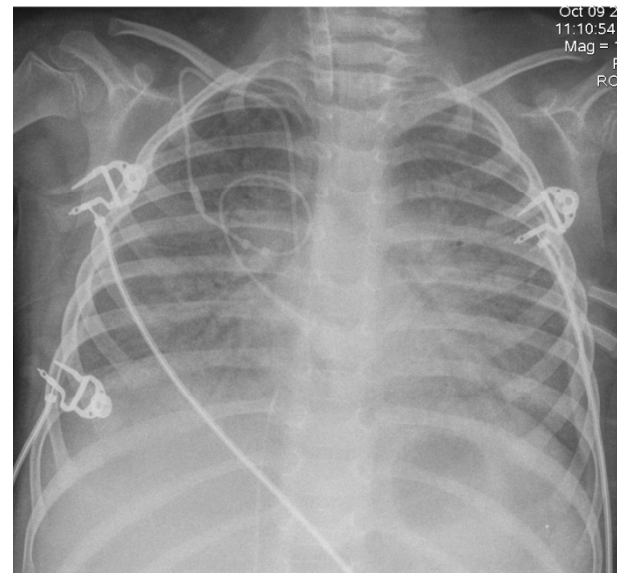
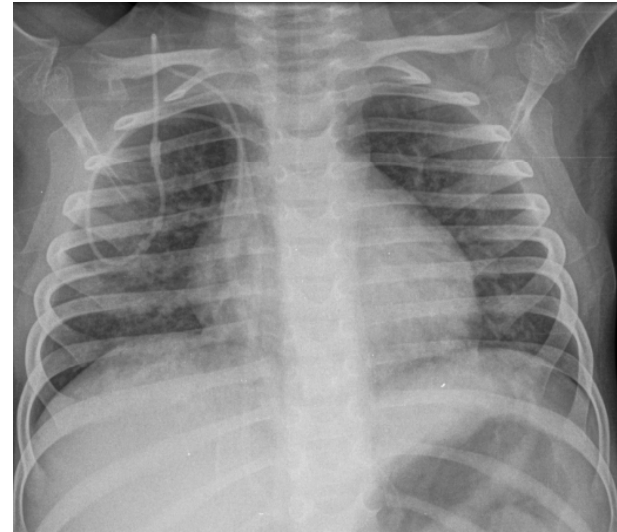
Caso clínico

- 1ª 2m dx de IDCS
- TMO alogénico no relacionado.
- EICH intestinal
- Reactivación Toxoplasmosis
- BAL + Toxoplasma
- Tto con Pirimetamina-Sulfadiazina 6 sem
- Con PCR (-) tto con Meprednisona. Buena evolución



Caso clínico

- 4 años.
- dx LLA alto riesgo
- TMO haploidéntico no relacionado.
- GHV cutáneo y GI
- 2 meses post TMO presenta DR progresiva, ARM.
- Aislamiento de CMV y Adenovirus
- Mala evolución clínica



Conclusiones:

- El TMO es actualmente una opción terapéutica en numerosas enfermedades
- Las complicaciones respiratorias agudas y crónicas provocan una elevada morbimortalidad.
- Pediatras y neumonólogos debemos estar alertas a las complicaciones respiratorias alejadas y pesquisarlas precozmente



Muchas Gracias