



## EL TRASPLANTE PULMONAR EN ENFERMEDADES RARAS

J.M. Vaquero Barrios, M. Arenas de Larriva, F. Santos Luna, J. Redel Montero, A. Requejo Jiménez.

<sup>1</sup> Unidad de Trasplante Pulmonar, Hipertensión Pulmonar y Fibrosis Quística. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

### Resumen

La indicación de trasplante pulmonar (TxP) en las enfermedades poco prevalentes es escasa, siendo desconocido el impacto en su historia natural.

**Objetivos:** describir las características clínicas y la supervivencia de los pacientes trasplantados de pulmón por etiología no habitual en nuestra unidad.

**Pacientes y método:** estudio descriptivo transversal de los pacientes trasplantados de pulmón por enfermedades raras en nuestro grupo de trasplante desde 1994 hasta finales de 2009.

**Resultados:** el TxP para estas patologías supone el 4.5% del total de la actividad trasplantadora (14/310), la mitad de ellos realizado en los últimos años. En los pacientes adultos (78%), la edad media es de  $40 \pm 8$  años y el tiempo en lista de espera es de  $123 \pm 140$  días, siendo de  $307 \pm 284$  días en los menores de 18 años. Cuatro pacientes fallecieron, 3 en el postoperatorio inmediato o precoz por fallo cardiorrespiratorio y uno a los 7 meses por infección por patógenos multirresistentes. El tiempo medio de seguimiento es de 3 años, con una tasa de supervivencia actual del 70,7%.

**Conclusiones:** en casos seleccionados, el TxP es una alternativa terapéutica eficaz en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** trasplante pulmonar, enfermedades raras, bronquiolitis obliterante, síndrome de Kartagener, linfangioleiomiomatosis.

### Lung transplant in rare diseases

#### Abstract

The indications for lung transplant (TxP) in uncommon diseases is scarce and undocumented.

**Objectives:** To describe the clinical characteristics and survival rates of lung transplant patients with non habitual aetiology in our unit.

**Patients and method:** A transverse descriptive study of lung transplant patients in our unit fitting the diagnosis for rare diseases, from 1994 until the end of 2009.

**Results:** TxP for these pathologies accounts 4.5% of the total transplant procedures (14/310), half of these were carried out in recent years. Adult patients (78%), the average age being  $40 \pm 8$  years, waiting list time for the procedure being  $123 \pm 140$  days, and  $307 \pm 284$  days in those under 18 years of age. Four patients died, 3 immediately postoperative or early-on due to cardio-respiratory failure, and 1 after 7 months survival due to multi-resistant pathogen infections. The average follow-up period was 3 years, with a current survival rate of 70.7%.

**Conclusions:** In selected cases, TxP is an effective therapeutic alternative for this group of patients.

**Key words:** Lung transplants, rare diseases, bronchiolitis obliterans, Kartagener syndrome, lymphangioleiomyomatosis.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar (TxP) es una opción terapéutica para pacientes con enfermedad respiratoria terminal y expectativa de vida corta, en los que han fracasado o no existen otras posibilidades de tratamiento eficaz<sup>1</sup>. El objetivo del TxP debe contemplar la mejora tanto de la función pulmonar como de la supervivencia y la calidad de vida.

Las indicaciones del TxP han variado a lo largo del tiempo, incrementándose conforme se ha ido ganando experiencia. Teóricamente cualquier paciente con enfermedad respiratoria terminal podría ser candidato a TxP, pero en la práctica este tratamiento está limitado a determinadas entidades clínicas: enfermedad pul-

monar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, hipertensión pulmonar y las distintas variantes clínicas e histológicas de las neumopatías intersticiales, siendo el resto de indicaciones escasas o anecdóticas. En el registro de la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón (ISHLT) sólo el 10% del total de indicaciones no se corresponde con ninguno de estos cuatro grupos de enfermedades<sup>2</sup>.

En las últimas guías de selección de candidatos publicadas se contempla de manera detallada tanto el momento de derivar un candidato al grupo de trasplante, como el de su inclusión en lista de espera para las cuatro entidades ya referidas. En el resto, o bien se asumen los criterios de las enfermedades con las que comparten mecanismos patogénicos o se definen unas

Recibido: 31 de diciembre de 2009. Aceptado: 17 de julio de 2010.

Dra. Marisol Arenas de Larriva.  
arlam23@hotmail.com

escuetas y poco precisas indicaciones referidas a pacientes con deterioro grave de la capacidad funcional o con hipoxemia en reposo<sup>1</sup>.

En este estudio consideramos enfermedades "raras" aquellas cuya prevalencia en el registro de trasplante pulmonar de la ISHLT no supera el 1%. Este grupo engloba entidades como linfangioleiomiomatosis (LAM), histiocitosis X (HX), bronquiolitis obliterante (BO) no secundaria a TxP previo, cardiopatías congénitas, hemosisiderosis pulmonar, proteinosis alveolar y enfermedades del tejido conectivo como más relevantes. Haremos una descripción de nuestra experiencia en TxP en los pacientes con estas enfermedades poco habituales.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo transversal en el que se incluyen todos los pacientes sometidos a TxP con indicación no habitual desde el inicio de nuestro programa, en octubre de 1994, hasta diciembre de 2009. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y registros de pacientes, siguiendo las normas de buena práctica clínica y principios éticos.

En el subgrupo de estudio se analizan los datos demográficos de los pacientes, el tipo de trasplante recibido, el tiempo en lista de espera, datos referidos a la evolución clínica y un análisis global de la supervivencia.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) en su

versión 17.0 para Windows. El estudio descriptivo analiza las variables cualitativas como tablas de frecuencias y las cuantitativas mediante medias y desviaciones típicas. Para estimar la supervivencia acumulada se utilizó el método de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

Desde el inicio de nuestro programa se han realizado 310 TxP. Catorce de ellos (4,5%; 10 hombres y 4 mujeres) se debían a indicaciones no habituales. De los 14 pacientes, 11 (78,6%) eran adultos (edad superior a 18 años, considerada como límite para la edad pediátrica según el registro de la ISHLT). La edad media en los pacientes adultos fue de  $40,1 \pm 7,9$  años. En el grupo pediátrico, la muestra era más homogénea, con una edad media de  $14 \pm 1$  años.

El análisis descriptivo de los pacientes queda recogido en la tabla 1. En nuestra serie, la indicación más frecuente fue la BO (6 pacientes; 1,9% de las indicaciones totales). En el concepto de BO englobamos dos pacientes con BO idiopática, uno secundario a distrés respiratorio tras un trasplante hepático y tres en los que la BO era la expresión de una enfermedad injerto contra huésped crónica secundaria a trasplante de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos.

El tiempo medio en lista de espera fue de  $161,8 \pm 183,4$  días, aunque la espera media en el grupo pediátrico superó en más del doble a la de los adultos (tabla 2).

Tabla 1. Descripción de los pacientes.

Nº TxP	Enfermedad	Edad	Sexo	Tipo TxP	Año TxP	Estado	Causa exitus	Supervivencia
24	LAM	42	mujer	unipulmonar	1996	muerto	infección	8 meses
35	Sind. Kartagener	15	mujer	bipulmonar	1997	vivo		13 años
69	Sind. Kartagener	52	hombre	bipulmonar	1998	muerto	fallo C-R	0 días
105	BO idiopática	53	mujer	bipulmonar	2000	vivo		9,7 años
128	Proteinosis	42	hombre	unipulmonar	2001	muerto	fallo primario	5 días
144	BO por EICHHC	27	mujer	bipulmonar	2002	vivo		7,7 años
173	FP x RT+QT	13	hombre	bipulmonar	2003	muerto	fallo C-R	0 días
206	BO idiopática	46	hombre	bipulmonar	2005	vivo		4,4 años
248	BO por EICHHC	35	hombre	bipulmonar	2007	vivo		2,6 años
260	Sind. Kartagener	39	hombre	bipulmonar	2007	vivo		2 años
267	Hemosiderosis	37	hombre	bipulmonar	2008	vivo		20 meses
278	BO por TxH	14	hombre	bipulmonar	2008	vivo		15 meses
279	LAM	33	hombre	unipulmonar	2008	vivo		14 meses
303	BO por EICHHC	35	hombre	bipulmonar	2009	vivo		5 meses

LAM = linfangioleiomiomatosis pulmonar. BO = Bronquiolitis obliterante. EICHHC = Enfermedad de injerto contra huésped crónica postrasplante de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos. FP = Fibrosis pulmonar. RT = radioterapia. QT = quimioterapia. TxH= trasplante hepático. C-R = cardio-respiratorio.

Tabla 2. Diferencias entre pacientes con edad pediátrica y adultos.

	Pediátricos (n=3)	Adultos (n=11)
Tiempo en lista espera (días)	306,6 ± 284,1	122,6 ± 139,9
Tiempo IOT (horas)	52 ± 28,3	60,1 ± 50,8
Tiempo en UCI (días)	10,5 ± 4,9	14,4 ± 14,3
Tiempo de hospitalización (días)	21 ± 7,1	36,8 ± 25,5
Exitus (%)	1 (33,3%)	3 (27,3%)

IOT = Intubación orotraqueal. UCI = Unidad de cuidados intensivos.

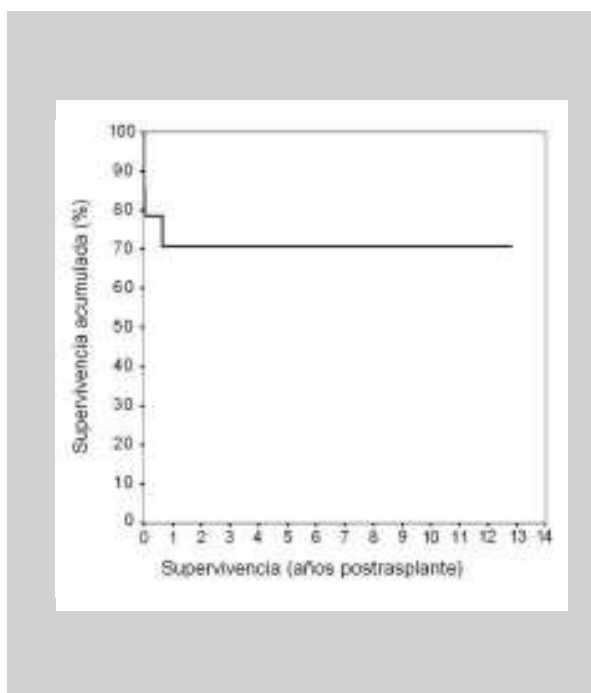
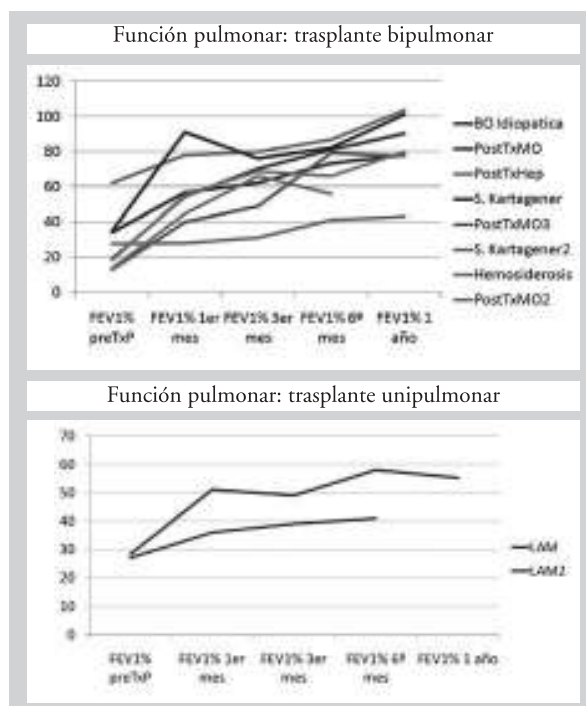


Figura 1. Supervivencia actuarial

En 11 casos (78,6%) el trasplante fue bipulmonar y en el resto unipulmonar. Todos los trasplantes fueron realizados en situación electiva, es decir, con el paciente ambulatorio, excepto una paciente con LAM (nº de TxP 279, tabla 1) en la que se solicitó preferencia nacional por neumotórax incontrolable.

En cuatro casos (28,5%) se precisó asistencia cardiocirculatoria mediante *by pass* y bomba de circulación extracorpórea durante la intervención (nº de TxP 69, 173, 206 y 260), falleciendo los dos primeros en el postoperatorio inmediato por fracaso cardiopulmonar.

Un paciente (nº de TxP 260) presentó complicaciones de la vía aérea; en concreto una estenosis de la sutura bronquial que precisó de tratamiento endoscópico. Cuatro tuvieron complicaciones quirúrgicas:



Gráfica 1: Función pulmonar

BO: bronquiolitis obliterante; PostTxMO: posttrasplante de médula ósea; PostTxHep: posttrasplante hepático; LAM: linfangioleiomiomatosis

dos hemotórax que requirieron reintervención (nos de TxP 260 y 267) y dos parálisis frénicas a frígore transitorias (nºs de TxP 35 y 144).

Cuatro pacientes fallecieron tras el TxP. Dos en el postoperatorio (PO) inmediato por fallo cardiopulmonar, otro al quinto día PO por disfunción primaria del injerto (nº de TxP 128) y otro a los 227 días por infección respiratoria polimicrobiana por microorganismos multirresistentes (nº de TxP 24).

El tiempo medio de seguimiento fue de 3 años y 12 días (rango de 0 a 4.669 días). A la semana del trasplante, la supervivencia es del 78,6% y posteriormente desciende ligeramente para mantenerse, pasado el primer año, en el 70,7% (figura 1). La evolución del estado funcional respiratorio de los pacientes pre y posttrasplante queda reflejada en la gráfica 1.

## DISCUSIÓN

En pacientes con enfermedades consideradas “raras” por su baja prevalencia, no está claro el impacto del trasplante pulmonar en la historia natural de la enfermedad. En estos casos, las guías clínicas publicadas son poco concretas respecto a la indicación de trasplante<sup>1</sup>. Por ello, los grupos trasplantadores han de basarse en recomendaciones de expertos, revisiones de la literatura médica<sup>3-5</sup> o en resultados de los registros multicéntricos<sup>6-8</sup>.

La baja prevalencia de estas enfermedades, su expresión multisistémica en ocasiones, la ausencia de predictores fiables del curso evolutivo y la posible recurrencia de la enfermedad de base en el injerto pulmonar, hacen que las indicaciones del TxP se contemplen con reservas. En nuestra casuística, las enfermedades raras representan el 4,5% de los trasplantes realizados; casi la mitad de ellos por BO no debida a rechazo crónico de un TxP previo, a diferencia del registro de la ISHLT donde esta indicación supone menos del 1%<sup>2</sup>. Aunque en dicho registro el síndrome de Kartagener se incluye dentro del grupo de las bronquiectasias, en nuestro estudio se ha considerado una entidad independiente debido a la dificultad técnica única que supone solventar la disposición anatómica inversa de los pulmones y de las estructuras mediastínicas.

Si analizamos la actividad trasplantadora en diferentes periodos de tiempo observamos que el número de TxP por indicaciones no habituales va aumentando con los años. Esto refleja la expansión de criterios de selección de candidatos conforme el grupo trasplantador va adquiriendo experiencia.

La probabilidad de trasplantarse varía en los diferentes pacientes. Va a depender, entre otros, de la amplitud de la lista de espera (LE) que maneja el grupo trasplantador, de que el candidato sea adulto o pediátrico, de la disponibilidad de órganos viables para trasplante y de la experiencia del equipo. La probabilidad de trasplantarse para los candidatos andaluces está en un 41%, cercana a la media nacional (46,5%)<sup>9</sup>. Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, la mortalidad en LE en España se mantiene estable, cercana al 4,6% y el tiempo medio de espera es de 207 días. En nuestro grupo, y en el contexto de estas enfermedades consideradas raras, sólo hemos tenido un exitus en LE (una paciente con LAM). El tiempo medio en LE es de 162 días, inferior a la media nacional. Si discriminamos por grupos de edad, los pacientes pediátricos casi triplican el tiempo en LE respecto a los adultos. Esto puede ser debido a la escasez de donantes pediátricos, circunstancia por la que ocasionalmente se recurre a trasplantes lobulares de

donante adulto cadáver o de donante vivo en programas que contemplen esta opción<sup>10</sup>.

En nuestra serie, la mortalidad está prácticamente limitada al postoperatorio inmediato o precoz, con muy buena supervivencia a largo plazo. En la literatura médica se describe una supervivencia similar a la EPOC en la Histiocitosis X<sup>8</sup> y supervivencias a corto y largo plazo más altas en los pacientes con LAM<sup>6,7,11</sup>. La supervivencia del TxP por BO debida a enfermedad de injerto contra huésped tras trasplante de médula ósea es esperanzadora, aunque son pocos los casos publicados<sup>12-14</sup>. Hasta la fecha, todos nuestros pacientes trasplantados por esta causa están vivos, con un tiempo medio de seguimiento de 3,6 años.

Con este estudio se pretende que el lector infiera algunas conclusiones relevantes sobre el TxP en indicaciones poco habituales, a sabiendas de que su carácter descriptivo y retrospectivo, junto al escaso número de pacientes, limita la relevancia clínica. El clínico que atiende a estos pacientes debe de considerar el TxP como una alternativa terapéutica más, siendo aconsejable, en caso de duda, el contacto con el centro trasplantador para discutir las posibilidades reales del paciente. Durante el intercambio de información habrán de valorarse las particularidades de la enfermedad, del paciente concreto y del procedimiento a realizar, para evitar que se crean falsas expectativas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update –A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-55.
2. Christie JD, Edwards LD, Aurora P, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1031-49.
3. Saleem I, Moss J, Egan JJ. Lung transplantation for rare pulmonary diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: S85-90.
4. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans after haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1007-19.
5. Santo Tomas LH, Loberiza FR Jr, Klein JP, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005; 128: 153-61.

6. Maurer JR, Ryu J, Beck G, et al for the National Heart, Lung, and Blood Institute LAM Registry Study Group. Lung Transplantation in the management of patients with Lymphangioleiomyomatosis: baseline data from the NHLBI LAM registry. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1293-9.
7. Reynaud-Gaubert M, Mornex JC, Mal H, et al. Lung transplantation for Lymphangioleiomyomatosis: the french experience. *Transplantation* 2008; 86: 515-20.
8. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhan's cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81:746-50.
9. Organización Nacional de Trasplantes. Datos globales de donación y trasplante. Memoria de Trasplante Pulmonar 2008. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DatosdeDonacionyTrasplante.aspx>
10. Svendsen UG, Aggestrup S, Heilmann C, et al. Transplantation of a lobe of lung from mother to child following previous transplantation with maternal bone marrow. *Eur Respir J* 1995; 8: 334-7.
11. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, et al. The US Experience with Lung Transplantation for Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1247-53
12. Boas SR, Noyes BE, Kurland G, Armitage J, Orenstein D. Pediatric lung transplantation for graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. *Chest* 1994; 105: 1584-6.
13. Heath JA, Kurland G, Spray TL, et al. Lung transplantation after allogeneic marrow transplantation in pediatric patients: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Transplantation* 2001; 72: 1986-90.
14. J Redel Montero, F Santos Luna, R. Lama Martínez, et al. Trasplante pulmonar por bronquiolitis obliterante tras trasplante alogénico de médula ósea. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 151-3.