

Éxito en el tratamiento de la bronquiolitis obliterante mediante el bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa en un paciente con trasplante de la médula ósea

Jason J. Fullmer, MD^a, Leland L. Fan, MD^a, Megan K. Dishop, MD^b, Cheryl Rodgers, RNP^c, y Robert Krance, MD^c

La bronquiolitis obliterante (BO) es un proceso inflamatorio/fibrosante de las vías respiratorias pequeñas, raro en los niños, que suele desembocar en una enfermedad pulmonar obstructiva progresiva e irreversible. Como el tratamiento se ha centrado principalmente en los cuidados de sostén y la inmunodepresión, por lo general infructuosa, los niños con BO padecen una morbilidad y una mortalidad significativa. Presentamos un caso de BO, demostrado por biopsia, tras el trasplante de médula ósea (TMO) en una niña que, ante el fracaso del tratamiento corticoideo, fue tratado con infliximab, un anticuerpo monoclonal con fijación específica por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) humano. Al iniciar este tratamiento desaparecieron sus síntomas pulmonares y la evidencia radiológica y espirométrica de BO. Al cabo de 9 meses la paciente seguía asintomática y sin evidencia de descompensación pulmonar. Este caso ilustra el éxito del tratamiento de la BO con un bloqueo selectivo del TNF- α .

La bronquiolitis obliterante, también conocida como bronquiolitis constrictiva, es una rara alteración pulmonar caracterizada histológicamente por un proceso inflamatorio/fibrosante que constriñe, y finalmente oblitera, las vías respiratorias pequeñas¹. La pérdida funcional de estas vías respiratorias desemboca en el insidioso desarrollo de tos crónica y sibilancias prolongadas, que suele progresar a una grave dificultad respiratoria. Las causas conocidas de BO son la infección (la causa más habitual en los niños), especialmente por adenovirus y *Mycoplasma*, la aspiración crónica, la inhalación de humos tóxicos y los fármacos. La BO es, además, una complicación conocida de los receptores de aloinjerto sometidos a trasplante de corazón, pulmón y corazón y de médula ósea y de los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson^{1,2}.

El pronóstico de los niños con BO es sumamente variable, con una morbilidad elevada a largo plazo en el 78-92% de los pacientes, según la etiología de la agresión inicial^{3,4}. Las intervenciones terapéuticas en los pa-

cientes que desarrollaron una BO grave han sido, en general, descorazonadoras, y el tratamiento consiste principalmente en cuidados de sostén. Los ensayos clínicos pequeños y algunos casos clínicos^{4,6} que han intentado el tratamiento antiinflamatorio, como los corticoides, la cloroquina y la hidroxiclороquina, para modificar la enfermedad antes del desarrollo de la fibrosis han tenido poco éxito. La rareza de la BO en los niños dificulta la realización de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados. Por ello, es casi imposible determinar el verdadero valor terapéutico de los agentes inmunodepresores establecidos, como los corticoides, y es muy difícil investigar las nuevas opciones terapéuticas.

Los estudios que investigan las señales moleculares importantes en el desarrollo de la etapa fibroproliferativa de la BO, tanto en modelos animales como en personas, han utilizado varios factores de crecimiento profibroticos. Uno de ellos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), un factor de crecimiento mesenquimal que participa en la remodelación de la matriz, aumenta en la fase temprana de la BO, tanto en los estudios de experimentación animal como en los realizados en humanos^{7,8}. Recientes estudios sobre modelos experimentales de BO en mamíferos, y sobre modelos de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) con lesión pulmonar aguda, han demostrado que el bloqueo del TNF- α mediante un receptor soluble (TNFR: Fc) reduce significativamente la lesión epitelial y la obstrucción de la luz^{7,9}. Presentamos un caso de BO en desarrollo, demostrada por biopsia, tras un trasplante de médula ósea (TMO) tratado con infliximab, un anticuerpo monoclonal con fijación específica al TNF- α , después del fracaso del tratamiento corticoideo. La paciente mostró una respuesta sintomática y la reversión de la obstrucción de la vía respiratoria, con mejoría de la tomografía computarizada pulmonar de gran resolución (TCGR).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña hispanoamericana de 8 años previamente sana, que desarrolló una intensa anemia aplásica con médula ósea claramente hipocelular (celularidad < 5%) y evidencia citogenética de una translocación t (9;22) (producto de fusión BCR-ABL en el 11% de las células). Posteriormente, se sometió a un TMO igualado, no consanguíneo. El curso se vio complicado por una EICH tipo I, con estadio cutáneo II. Recibió tratamiento con tacrolimus, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y corticoides. Durante el curso descrito en este caso clí-

Department of Pediatrics, Texas Children's Hospital y Baylor College of Medicine, Houston, Texas. ^aPulmonary Medicine, ^bPathology, ^cHematology and Oncology.

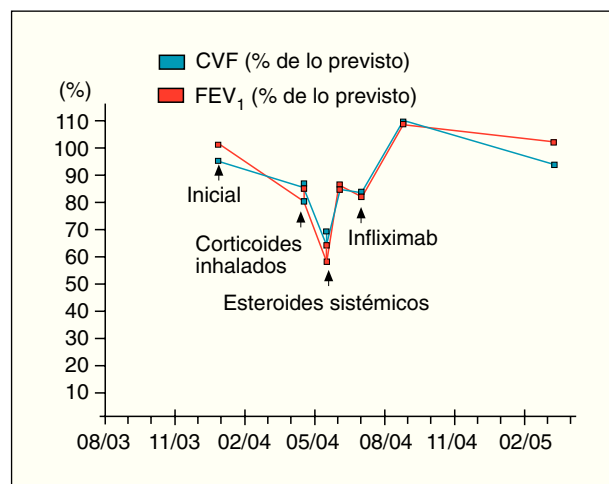


Fig. 1. Función pulmonar. Tendencia de la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), en porcentaje de lo previsto, que muestra la respuesta al tratamiento.

nico siguió recibiendo tacrolimus e IgIV. Dos meses después del TMO fue hospitalizada durante 5 días por una infección de las vías respiratorias bajas por un virus respiratorio sincitial (VRS), y tratada con ribavirina. Durante y después de su enfermedad desarrolló una tos productiva persistente, que fue evaluada 2 meses y medio después del TMO. La espirometría, anteriormente normal, mostró una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) en un 11%, al 85% de lo previsto, y del flujo espiratorio forzado (FEF)₂₅₋₇₅ en un 50%, al 64% de lo previsto, sin respuesta a los broncodilatadores. La radiografía de tórax fue anodina, y la TCGR torácica no mostró bronquiectasias ni atrapamiento de aire. Recibió una prueba terapéutica de esteroides y broncodilatadores durante 2 semanas, sin que mejorasen los síntomas.

Cuatro meses después del TMO fue remitida a una consulta neumológica, en la que la exploración física mostró estertores y sibilancias bilaterales. La repetición de las pruebas de la función pulmonar demostró que el FEV₁ había disminuido hasta el 57% de lo previsto. Se realizó una broncoscopia flexible, un lavado broncoalveolar (BAL) y se tomaron biopsias transbronquiales. Ambos pulmones presentaban copiosas secreciones mucopurulentas. En el BAL creció *Penicillium* sp., por lo que la paciente recibió anfotericina B durante 2 semanas. Las biopsias transbronquiales mostraron bronquitis aguda y bronquiolitis, con aumento focal de la fibrosis peribronquial. Se instauró un tratamiento empírico con prednisona oral, 15 mg 2 veces al día. Con este tratamiento, el FEV₁ aumentó al 87% de lo previsto (fig. 1) y mejoró la tos, aunque no se eliminó por completo.

Unos 5 meses después del TMO la paciente volvió a desarrollar un aumento de la tos y la rinorrea y empeoró la fatiga. En esta ocasión se constató la presencia de adenovirus en el frotis nasal. Los síntomas progresaron y la espirometría mostró el empeoramiento de la obstrucción, pese a aumentar la dosis de prednisona a 30 mg 2 veces al día. La nueva TCGR mostró la presencia de bronquiectasias difusas, nódulos pulmonares y atenuación pulmonar en mosaico (fig. 2). La biopsia pulmonar toracoscópica mostró bronquiolectasias con inflamación aguda y crónica de las vías respiratorias, fibrosis submucosa constrictiva con estasis de moco e hiperinsuflación, compatible con bronquiolitis obliterante (fig. 3). También hubo focos de organización neumónica y de proliferación de la íntima arterial. Las tinciones y cultivos especiales en busca de VRS y adenovirus fueron negativas, así como el cultivo tisular en busca de bacterias, hongos y organismos resistentes a ácidos.

La BO fue tratada inicialmente con prednisona, 60 mg 2 veces al día. Sin embargo, dada su mala respuesta clínica a los corticoides, la paciente recibió infliximab, 10 mg/kg por vía intrave-

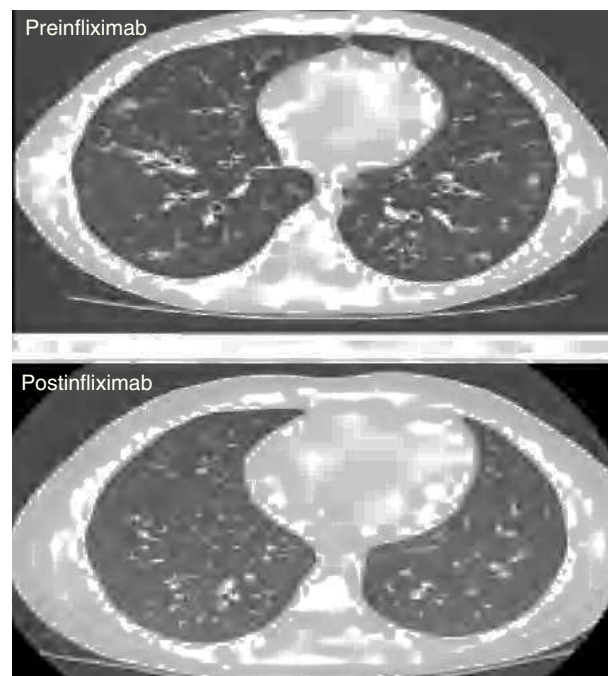


Fig. 2. Tomografía computarizada pulmonar de gran resolución espiratoria del tórax. Imagen previa a infliximab tomada 5 meses después del trasplante de médula ósea que muestra hiperinsuflación, ligera perfusión en mosaico, pequeños nódulos pulmonares y bronquiectasia central. La imagen tras infliximab, tomada 1 mes después del inicio del tratamiento con infliximab, demuestra la resolución de estas anomalías.

nosa 2 veces a la semana durante 4 dosis, luego semanalmente durante 4 dosis y con retirada gradual cada 2 semanas durante 2 meses. Mejoró clínicamente, con aumento del grado de energía y resolución de la tos, los estertores y las sibilancias en la exploración física. La nueva TCGR, realizada al mes del inicio del tratamiento con infliximab, mostró la resolución de las bronquiectasias, los nódulos pulmonares y la atenuación en mosaico antes observados (fig. 2). La espirometría demostró un FEV₁ del 108% de lo previsto. En la actualidad, la paciente lleva 9 meses en seguimiento y permanece asintomática, con una función pulmonar normal, y se han retirado los corticoides orales.

DISCUSIÓN

La BO es una rara complicación de la lesión epitelial de las vías respiratorias en los niños. Como se indicó con anterioridad, la agresión inicial es, por lo general, de naturaleza infecciosa, química o inmunológica. Al progresar la obstrucción de las vías respiratorias, estos pacientes desarrollan hiperinsuflación con áreas de atelectasia, alteración de la movilización de las secreciones y desarrollo de bronquiectasias y fibrosis. El espectro clínico es heterogéneo, y puede oscilar entre la presencia únicamente de síntomas relacionados con el esfuerzo y una insuficiencia respiratoria progresiva. Por lo general, los síntomas (tos y sibilancias) y signos respiratorios (taquipnea, estertores y sibilancias a la auscultación) persisten más de lo esperado tras la lesión pulmonar².

La obstrucción crónica al flujo aéreo por la BO es la más habitual de las complicaciones tardías del TMO, y aparece típicamente pasado el tercer mes³. La incidencia en trasplantes alogénicos oscila entre el 6 y el 26% en

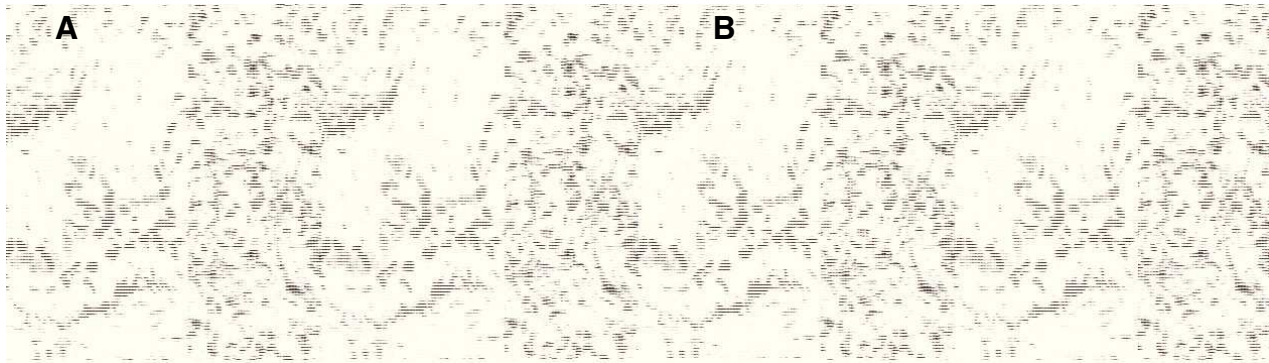


Fig. 3. Biopsia pulmonar toracoscópica. La biopsia mostró distintas fases de lesión de la vía respiratoria, típicas del síndrome de bronquiolitis obliterante. Algunos bronquiolos mostraban ectasia y celularidad, con infiltrado inflamatorio activo, principalmente linfocitario, en la mucosa y circundante a las vías respiratorias (A, lóbulo medio derecho, hematoxilina-eosina), mientras que otros mostraron menor celularidad pero con fibrosis subepitelial temprana. Las vías respiratorias afectadas con mayor gravedad mostraron una celularidad escasa y la obliteración casi completa de la luz por una fibrosis subepitelial organizada (B, lóbulo medio derecho, pentacromo Movat).

las series publicadas^{10,11}. La paciente de este caso presentó los típicos factores de riesgo de desarrollo de BO. La EICH crónica, de baja intensidad, es uno de los factores de riesgo de desarrollo de BO en los pacientes con TMO⁵. La infección viral recurrente es otro factor de riesgo de desarrollo de BO tras la TMO¹⁰. Esta paciente fue diagnosticada de EICH e infecciones por VRS y adenovirus en los primeros 100 días tras el TMO. La cronología y la naturaleza de los síntomas clínicos, así como el empeoramiento de la obstrucción en las pruebas de función pulmonar y las alteraciones en la TCGR, fueron característicos de la BO. Sin embargo, dado el amplio diagnóstico diferencial de los síntomas respiratorios crónicos en un huésped inmunodeprimido, se tomó la decisión de determinar un diagnóstico definitivo mediante la biopsia pulmonar toracoscópica. La biopsia mostró rasgos típicos de BO en evolución, sin evidencia de origen infeccioso ni de enfermedad pulmonar alternativa.

La patogenia de la BO ha sido estudiada exhaustivamente en los pacientes tras un trasplante y, en menor medida, en los casos sin trasplante. Sea cual sea el episodio desencadenante, los mecanismos básicos del desarrollo de BO parecen ser similares. Las células epiteliales bronquiales están lesionadas y en el asiento de la lesión se reclutan linfocitos T y neutrófilos. Se activan numerosas redes de citocinas y quimiocinas —entre ellos TNF- α , interleucina (IL)-2, interferón delta (IFN- δ), IL-8, RANTES, PDG, TGF y FGF^{7,12,13}—, lo que perpetua una respuesta inflamatoria. La respuesta fibroblástica a la inflamación reiterada o persistente es exagerada, lo que desemboca en la fibrosis peribronquial y la obliteración de las vías respiratorias. Además, se han descrito polimorfismos genéticos que pueden conferir una mayor susceptibilidad al desarrollo de la BO¹⁴.

Como hemos indicado con anterioridad, las intervenciones terapéuticas en la BO se han centrado en la supresión de la respuesta inflamatoria. En general, los actuales regímenes inmunodepresores no han conseguido contro-

lar la progresión de la enfermedad. Dada la rareza de esta enfermedad no ha sido posible realizar ensayos terapéuticos aleatorizados y controlados. Por tanto, desconocemos la cronología, la posología y la elección idóneas de los agentes inmunodepresores. Aunque la patogenia de la BO ha identificado numerosas citocinas y quimiocinas, el TNF- α parece desempeñar un papel crucial en la reacción inflamatoria y el aumento de la proliferación de los fibroblastos. Además, los recientes hallazgos en los modelos animales de BO y de EICH con lesión pulmonar aguda demuestran una menor inflamación, fibrosis y obstrucción luminal con el bloqueo del TNF- α ^{7,9,15}, así como la disponibilidad comercial de anticuerpos anti-TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab), y además constituyen la razón del empleo del bloqueo del TNF- α en el tratamiento de la BO en desarrollo.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico compuesto por la unión entre la región murina de fijación del antígeno y la región constante Ig1 humana, con fijación específica del TNF- α humano¹⁶. La FDA ha aprobado el tratamiento de la artritis reumatoide y de la enfermedad de Crohn con infliximab. También se ha notificado su empleo en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias, como la sarcoidosis, la espondilitis anquilosante, la psoriasis y las manifestaciones gastrointestinales de la EICH^{16,17}. La tolerancia de infliximab es, en general, buena aunque se asocia con efectos secundarios, como la mayor susceptibilidad a las infecciones por micobacterias¹⁸.

La paciente del presente estudio mostró una obstrucción progresiva de las vías respiratorias pese al empleo de corticoides sistémicos. El tratamiento con infliximab se basó en los datos que señalan un papel del TNF- α en el desarrollo de la BO y en los estudios que indican la seguridad de su empleo en los pacientes con TMO¹⁷. Pareció responder notablemente bien al tratamiento, con cese de la tos, resolución de la enfermedad pulmonar obstructiva en la espirometría y mejoría de los hallazgos en la TCGR. No es probable que las demás intervencio-

nes terapéuticas (corticoides, IgIV, tacrolimus y, anteriormente, anfotericina B) produjeron esta mejoría porque fueron instauradas mucho antes que el tratamiento con infliximab y la enfermedad pulmonar siguió en progresión hasta instaurar infliximab.

Una de las debilidades de este informe es que no midió los valores de TNF- α para confirmar el aumento de esta citocina proinflamatoria. En la BO tras infección por adenovirus, el aumento de TNF- α , IL-6 e IL-8 se ha asociado con un peor pronóstico⁸. Así pues, puede ser razonable medir el TNF- α sérico antes de iniciar el tratamiento bloqueador del TNF- α . Sin embargo, la medición de la concentración sérica de TNF- α es compleja, porque gran parte de éste se encuentra en receptores solubles. Así, una simple medición del valor de TNF- α sin medir a la vez sus receptores solubles puede no ofrecer una medición verdadera de la actividad de esta citocina.

CONCLUSIONES

En resumen, presentamos el caso de una niña que desarrolló BO tras un TMO con curso progresivo pese al aumento de la inmunodepresión con corticoides. La adición del bloqueo del TNF- α con infliximab pareció resolver de forma muy espectacular los síntomas y la obstrucción de las vías respiratorias, y se mantuvo asintomática durante 9 meses. Es necesario realizar nuevas investigaciones para validar la eficacia del bloqueo del TNF- α en el tratamiento de la BO tras el TMO. Dado el conocido espectro de cambios en la BO, de bronquiolitis linfocitaria a las fases de fibrosis subepitelial en organización, y organizada en la bronquiolitis constrictiva y obliterante, es probable que la precocidad del tratamiento en el curso de la enfermedad prediga un mayor grado de respuesta. Queda por comprobar esta hipótesis en otros pacientes tratados con este procedimiento. De confirmarse este hallazgo, también debería determinarse si los pacientes con BO secundaria a otras enfermedades podrían beneficiarse de este abordaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1277-92.
2. Chan PWK, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology*. 2000;5:369-75.
3. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:22-48.
4. Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*. 2003;70:371-5.
5. Hardy KA, Schidlow DV, Zacri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 1988;93:460-6.
6. Kim CK, Kim SW, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, White CW. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*. 2001;120:1101-6.
7. Aris RM, Walsh S, Chalermkulrat W, Hathwar V, Neuringer IP. Growth factor upregulation during obliterative bronchiolitis in the mouse model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:417-22.
8. Mistchenko AS, Díez RA, Mariani AL, et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr*. 1994;124:714-20.
9. Cooke KR, Hill GR, Gerbitz A, et al. Tumor necrosis factor-alpha neutralization reduces lung injury after experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2000;70:272-9.
10. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:208-14.
11. Curtis DJ, Smale A, Thien F, Schwarzer AP, Szer J. Chronic airflow obstruction in long term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 16:169-73.
12. Hertz MI, Henke CA, Nakhleh RE, et al. Obliterative bronchiolitis after lung transplantation: a fibroproliferative disorder associated with platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:10385-9.
13. Magnan A, Mege JL, Escallier JC, et al. Balance between alveolar macrophage IL-6 and TGF- β in lung transplant recipients: Marseille and Montreal Lung Transplantation Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1431-6.
14. Laohaburanakit P, Chan A, Allen RP. Bronchiolitis obliterans. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25:259-74.
15. Alho HS, Maasilta PK, Harjula AL, Hammainen P, Salminen J, Salminen US. Tumor necrosis factor-alpha in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis. *Transplantation*. 2003;76:516-23.
16. Winterfield LS, Menter A. Infliximab. *Dermatol Ther*. 2004; 17:409-26.
17. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004;104:649-54.
18. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.