

# FACTORS PRONÒSTICS DE LA PNEUMONITIS INTERSTICIAL EN EL TRASPLANTAMENT DEL MOLL DE L'OS

A. VALLS, E. FERRER, M. ALGARA, E. CARRERAS,  
J. SIERRA, J. GARCIA, A. GRAÑENA

Servei de Radioteràpia. Hospital de l'Esperança.  
Servei d'Hematologia. Hospital Clínic.  
Unitat de Recerca Biomèdica. Hospital de Sant Pau. Barcelona

Aquest treball ha estat subvencionat en part per la beca Hispano-Nordamericana de cooperació científica i tècnica, CCA 8510019.

El nostre agraïment al Dr. J. C. Reverter pel seu suport informàtic i estadístic.

## **Introducció**

La irradiació corporal total (ICT) amb dosis supraletals, associada a quimioteràpics i seguida d'un trasplantament del moll de l'os, és un tractament amb finalitat curativa, aplicable a leucèmies, limfomes disseminats i altres malalties malignes.

Amb tot i això, malgrat els avenços realitzats en la darrera dècada, aproximadament un 50 % dels pacients moren a causa dels efectes secundaris del règim d'acondicionament o de la malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH) (1, 2, 3).

Una de les complicacions atribuïdes al tractament, especialment a la ICT, és la pneumonitis intersticial (PI) (4,5).

En el present treball analitzem la incidència d'aquesta complicació en una sèrie de 185 pacients tractats consecutivament amb diferents acondicionaments i tipus de trasplantament.

## **Pacients i mètode**

### *1. Pacients*

La sèrie estudiada inclou 185 pacients. Les seves característiques en quant a edat, sexe, tipus de malaltia de base i tipus de trasplantament rebut, es poden veure a la taula 1.

**TAULA 1. Característiques dels malalts**

|                    |                     |                                                         |
|--------------------|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Nombre de Pacients |                     | 185                                                     |
| Edat               | mitjana ( $\pm$ DS) | 23,8 (10,5) anys                                        |
|                    | mediana (Extrems)   | 23 (4-47) anys                                          |
| Sexe               | homes/dones         | 100/85                                                  |
| Malaltia de base:  |                     | LAL: 63 / LAM: 82 / LMC: 33<br>MM: 3 / ARMP: 2 / LNH: 2 |

LAL: Leucosi aguda limfoblàstica; LAM: Leucosi aguda mieloblàstica; LMC: Leucosi mioide crònica; MM: Mieloma múltiple; LNH: Limfoma no Hodgkin; ARMP: Anèmia refractària amb mieloblastosi parcial.

## 2. Règim d'acondicionament

En tots el casos, excepte en els mielomas múltiples (2 pacients), el tractament preparatori va consistir en l'associació de ciclofosfamida (120 mg/kg en dos dies) i ICT; el tractament radioteràpic inicial consistia en l'administració de 10 Gy a pla mig, en sessió única (120 casos) i, des del novembre de 1986, en 12 Gy administrats en 6 fraccions i 3 dies (65 casos). En les dues pautes, els pulmons varen ésser protegits per tal de limitar la dosis total absorbida a 8 Gy.

## 3. Obtenció del moll de l'os i tractament de suport

Per a l'obtenció del moll de l'os es va utilitzar en tots els casos la tècnica descrita per Thomas i Storb (6). El producte obtingut es va administrar per via endovenosa sense altres manipulacions en els trasplantaments al·logènics, o es va processar segons tècnica descrita (7) en els trasplantaments autòlegs.

Durant la fase d'aplàsia medul·lar, tots els pacients varen romandre hospitalitzats en habitacions amb aire filtrat a pressió positiva, on varen rebre antibiòtics orals no absorbibles, nutrició parenteral total, tractament profilàctic de la cistitis hemorràgica (Mesnum), derivats hemàtics irradiats i antibiòtics, segons les necessitats de cada malalt (8).

Tots els pacients varen rebre, a partir del dia 30 post TMO, 1.600 mg de cotrimoxazol al dia, tres vegades per setmana.

## 4. Profilaxi, diagnosi i tractament de la malaltia de l'empelt contre l'hoste

Per a la profilaxi de la MECH s'han utilitzat tres pautes diferents al llarg d'aquests anys: Metotrexato (11 dosis), Metotrexato (4 dosis) i ciclosporina A, i ciclosporina A aïllada.

El diagnòstic i classificació en graus de la MECH es va fer seguint els criteris publicats pel grup de Seattle (9).

Per al tractament d'aquesta complicació es va utilitzar metilprednisolona (5-10 mg/kg/dia) associada a antitmoglobulina (ATG) durant 7-10 dies segons la resposta clínica.

La MECH crònica es va tractar amb prednisona associada a ciclofosfamida i/o azatioprina segons les necessitats individuals de cada cas.

## 5. Diagnòstic de PI

S'ha considerat el diagnòstic de pneumònia intersticial en tots aquells casos de dispnea d'aparició ràpida amb caiguda dels valors gasomètrics en la sang arterial, amb una imatge

radiològica pulmonar d'infiltració intersticial. La coexistència de tos i/o febre han estat criteris menors degut a la seva inconstància.

Per tal d'arribar a un diagnòstic etiològic s'han practicat estudis de l'esput, broncoscòpia amb aspiració de secrecions, biòpsia pulmonar i, en els pacients morts, l'estudi necròptic. Els productes obtinguts pel mètodes esmentats han estat estudiats per la presència de virus, bacteris i fongs.

6. Valoració dels resultats i mètode estadístic

Les variables estudiades com a possibles factors pronòstics d'aquesta complicació han estat: l'edat (variable contínua), la malaltia de base, l'interval entre el diagnòstic i el trasplantament (variable contínua), el tipus de trasplantament rebut (al·logènic, singènic o autòleg), el diferent sexe entre donant i receptor, l'existència de MECH aguda i crònica, el tipus de radioteràpia administrada, la dosi total i la taxa de dosi que varen rebre els pulmons, l'índex de Karnofsky en el moment del trasplantament, i la serologia per CMV del receptor i el donant.

Per a l'anàlisi de les dades disponibles s'han utilitzat: la mitjana amb desviació estàndard, la mitjana amb extrems, i l'anàlisi multi i univariant segons el mètode de Cox de risc proporcional del paquet estadístic informatitzat BMDP.

Resultats

Hem observat un total de 41 episodis de PI en 185 pacients amb més de 100 dies de control post TMO. Aquesta complicació ha aparegut en 40 malalts dels 160 sotmesos a un TMO al·logènic (25 %), en un dels cinc que varen rebre un trasplantament singènic (20 %) i en cap dels que varen ser tractats amb un trasplantament autòleg.

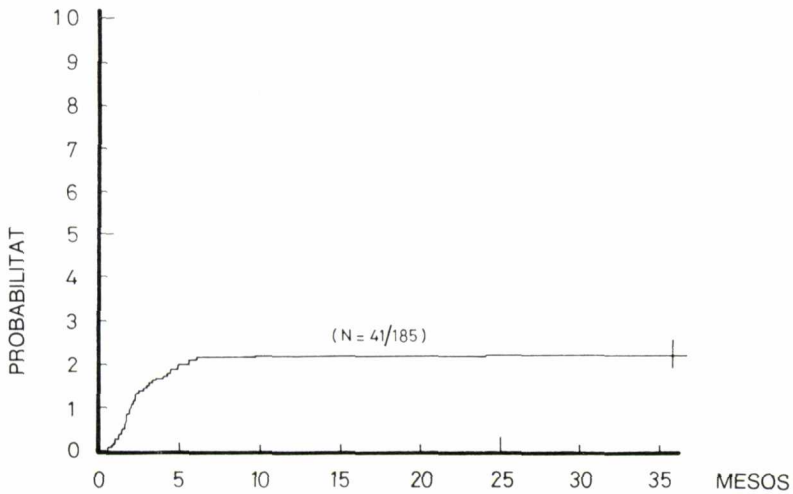
Examinant la incidència d'aquesta complicació segons el tipus de radioteràpia administrativa (dosi única vs fraccionada), no es troben diferències, així com tampoc apareixen segons la profilaxi de la MECH utilitzada (taula 2).

TAULA 2. Incidència de PI

|                       | Observats/Total | %  |
|-----------------------|-----------------|----|
| INCIDÈNCIA DE PI      | 41/185          | 22 |
| TIPUS DE TMO          |                 |    |
| AL·LOGÈNIC            | 40/160          | 25 |
| SINGÈNIC              | 1/5             | 20 |
| AUTÒLEG               | 0/20            | 0  |
| TIPUS DE RADIOTERÀPIA |                 |    |
| 10 Gy dosi única      | 27/120          | 22 |
| 12 Gy en fraccions    | 14/65           | 21 |

En la sèrie estudiada, el risc actuarial de desenvolupar aquesta complicació es del 22 % durant l'any següent al trasplantament (fig. 1).

# PNEUMÒNIA INTERSTICIAL



Quant al diagnòstic etiològic, dels 41 pacients clínicament afectats per la complicació, només 32 són valorables. Els altres nou són exclosos en raó de la manca de proves de laboratori, documentació histològica o microbiològica.

En 20 dels 32 pacients valorables, es varen aïllar CMV (63 %), en 6 (19 %) *Aspergillus*, en 2 (6 %) *Pneumocistis carinii*, i en 3 altres casos: *Herpes simplex*, *Trichosporum* i *Legionella* respectivament, la qual cosa comporta un 3 % per cada microorganisme. En 6 casos més (19 %) no es va aïllar cap agent infecciós o, simplement, es va trobar una alveolitis hemorràgica i, per tant, queden inclosos en el grup de les pneumonitis idiopàtiques (taula 3).

TAULA 3. Microorganismes aïllats

|                        | Observats/Total | %  |
|------------------------|-----------------|----|
| PACIENTS NO VALORABLES | 9/41            | 22 |
| PACIENTES VALORABLES   | 32/41           | 78 |
| CITOMEGALOVIRUS        | 20/32           | 62 |
| ASPERGILLUS            | 6/32            | 19 |
| PNEUMOCISTITIS CARINII | 2/32            | 6  |
| HERPES SIMPLE          | 1/32            | 3  |
| TRICHOSPORUM           | 1/32            | 3  |
| LEGIONELLA             | 1/32            | 3  |
| IDIOPÀTICA             | 6/32            | 19 |

L'anàlisi unifactorial de les variables esmentades posa de manifest que la coexistència

d'una MECH aguda és el factor predictiu d'un major risc de desenvolupar la complicació ( $p = 0,0001$ ), seguida del diagnòstic d'LMC com a malaltia de base ( $p = 0,003$ ), la utilització d'un trasplantament al·logènic ( $p = 0,02$ ), una edat del pacient superior als 30 anys ( $p = 0,03$ ) i el contacte previ del receptor amb el CMV expressat per una serologia positiva ( $p = 0,03$ ).

Ni la diferència de sexe entre el donant i el receptor del TMO, l'estat hematològic previ al trasplantament, l'índex de Karnofsky, el tipus de profilaxi contra la MECH, ni la pauta de radioteràpia utilitzada han mostrat, en aquesta sèrie de malalts, ésser factors de major risc per a presentar una PI.

Fent una anàlisi multivariant dels factors esmentats, els tres que mantenen la seva significació són: la MECH aguda ( $p = 0,0001$ ), el diagnòstic d'LMC ( $p = 0,002$ ) i la serologia per CMV positiva ( $p = 0,03$ ) (taula 4).

TAULA 4. Variables predictives d'un major risc de PI

| ANÀLISI UNIVARIANT            | P      |
|-------------------------------|--------|
| MECH AGUDA                    | 0,0001 |
| MALALTIA DE BASE LMC          | 0,003  |
| TRASPLANTAMENT AL·LOGÈNIC     | 0,02   |
| EDAT > 30 ANYS                | 0,03   |
| INTERVAL DIAGNÒSTIC TMO LLARG | 0,03   |
| SEROLOGIA CMV (+) RECEPTOR    | 0,03   |
| ANÀLISI MULTIVARIANT:         |        |
| MECH AGUDA                    | 0,0001 |
| MALALTIA DE BASE LMC          | 0,002  |
| SEROLOGIA CMV (+) RECEPTOR    | 0,03   |

Discussió

La incidència de PI en la nostra sèrie de pacients és equiparable a les aparegudes en la literatura i, segons les nostres dades, no presenta deferències relacionades amb la pauta d'irradiació utilitzada, mentre que s'observa una notable diferència entre els trasplantaments al·logènics i autòlegs.

Respecte als microorganismes aïllats en aquests pacients, tenim, igual que succeeix en altres sèries (10, 11), que el més freqüent és el CMV (62 %) seguit d'*Aspergillus* (19 %) i de les de causa desconeguda (idiopàtiques) (19 %). La importància i valor clínic d'aquest darrer grup és desconegut i és probable que disminueixi a mesura que augmenti el rendiment de les proves diagnòstiques utilitzades.

En quant als factors predictius d'un major risc per a l'aparició d'una PI, de les variables estudiades per Bortin el 1982 (12), Weiner el 1986 (11) en va concretar només 6, entre les que ja destacava la presència de MECH aguda i altres que afavorien l'aparició d'aquesta reacció immunològica (13), com són: l'edat avançada, un interval prolongat entre el diagnòstic i el trasplantament, diferent sexe entre donant i receptor, i altres que poden actuar directament sobre el parènquima pulmonar, com són: un índex de Karnofsky inferior a 100, el tipus de profilaxi contra la MECH utilitzat, la dosi de radiació absorbida pel pulmó, o la infecció prèvia per CMV.

En aquesta sèrie, el factor més important és la MECH. Això és així perquè, si exceptuem la serologia positiva per CMV, els altres factors que han donat una significació estadística, com són: el diagnòstic d'LMC, el trasplantament al·logènic, una edat superior als 30 anys i un interval entre diagnosi i TMO prolongat, són factors que afavoreixen l'aparició de MECH (13).

Així doncs, malgrat que indubtablement la quimioteràpia rebuda, la dosi de radiació absorbida pel pulmó, les infeccions prèvies o concomitants i d'altres, poden actuar directament sobre el parènquima pulmonar afavorint l'aparició d'una PI, de l'anàlisi aquí exposada es conclou que només controlant millor la MECH es podrà disminuir la incidència i gravetat d'aquesta complicació que, en els nostres malalts dona una taxa de mortalitat pròxima al 85 %.

## Bibliografia

1. DEEG, H.J.: Acute and delayed toxicities of total body irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1983; 9:1933-1939.
2. DEEG, H.J.: Bone marrow transplantation. A review of delayed complications. *Br. J. Hematol.*, 1984; 57:185-208.
3. BORTIN, M.M., GALE, R.P., KAY H.E.M., RIMM, A.A.: Bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia: factors associated with early mortality. *J.A.M.A.*, 1983; 249:1166-1175.
4. MEYERS, J.D., FLUORNOY, N., THOMAS, E.D.: Nonbacterial pneumonia after allogenic marrow transplantation: a review of ten years experience. *Rev. Infect. Dis.*, 1982; 4:1119-1132.
5. BARRET, A., DEPLEDGE, M.H., POWLES, R.L.: Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1983; 9:1029-1033.
6. THOMAS, E.D., STORB, R.: Technique for human marrow grafting. *Blood*, 1970; 36:507-515.
7. GARCÍA, J., MARTÍNEZ, E.: La criopreservación de precursores hematopoyéticos: su papel en hematología y oncología. *Biol. Clin. Hematol.*, 1983; 5:99-107.
8. GRAÑENA, A., CARRERAS, E., MARÍN, P., et al.: Tratamiento de soporte en el trasplante de médula ósea. *Sangre*, 1985; 30:611-627.
9. THOMAS, E.D., STORB, R., CLIFT, R.A., et al.: Bone marrow transplantation. *New. Engl. J. Med.*, 1975; 292:832-843, 895-902.
10. TESHIMA, H., MASAKA, T., INOUE, T., et al.: Interstitial pneumonitis in allogenic bone marrow transplantation: a report from the Japanese BMT study group. *Bone Marrow Transp.*, 1986; 1: 179-183.
11. WEINER, R., BORTIN, M., GALE, R., et al.: Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. *Ann. Int. Med.*, 1986; 104:168-175.
12. BORTIN, M.M., KAY, H.E.M., GALE, R.P., et al: Factors associated with interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Lancet*, 1982; 1:437-439.
13. GALE, R.P., BORTIN, M.M., VAN BEKKUM, T.W., et al.: Risk factors for acute graft versus host disease. *Br. J. Hematol.*, 1987; 67:397-406.