

# RESTRICCIÓN PULMONAR SECUNDARIA A ESCLEROSIS CUTÁNEA POR ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA: REPORTE DE CASO.

## PULMONARY RESTRICTION SECONDARY TO CUTANEOUS SCLEROSIS CAUSED BY CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE: CASE REPORT

## RESTRICÇÃO PULMONAR SECUNDÁRIA À ESCLEROSE CUTÂNEA POR DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO: RELATO DE CASO.

Horacio Matias Castro<sup>1</sup>, Rodrigo Sebastián Castro Azcurra<sup>2</sup>, Ana Lisa Basquiera<sup>3</sup>, Eduardo Luis Devito<sup>4</sup>.

1-Neumólogo. Sección de Neumonología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6617-2695> Email de Contacto: [matias.castro@hospitalitaliano.org.ar](mailto:matias.castro@hospitalitaliano.org.ar)

2- Neumólogo. Sección de Neumonología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

3- Hematóloga. Equipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, Sección de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

4- Neumólogo, Doctor en Medicina. Jefe del departamento de Neumonología del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

### Conceptos clave:

Los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas pueden desarrollar una enfermedad injerto contra huésped crónica cutánea de tipo esclerodermiforme. Este compromiso de la piel es infrecuente, de mal pronóstico y puede llevar a una restricción pulmonar. El hallazgo de restricción pulmonar es un desafío por los múltiples diagnósticos diferenciales. La alteración de las pruebas funcionales respiratorias por la esclerosis cutánea y su evolución no han sido bien caracterizadas. Este caso evalúa las alteraciones funcionales respiratorias en dos momentos de su evolución y analiza los diagnósticos diferenciales posibles de restricción pulmonar.

Recibido: 2018-09-01 Aceptado: 2019-02-21

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n3.21090>



© Universidad Nacional de Córdoba

### Resumen:

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica es una complicación mayor del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). Una de sus manifestaciones más frecuentes es el compromiso cutáneo, siendo su variedad esclerodermiforme la más severa. El compromiso respiratorio, predominantemente restrictivo y su evolución no han sido bien caracterizados. El caso describe las alteraciones funcionales respiratorias de una paciente con EICH cutánea crónica tipo esclerodermiforme en dos momentos de su evolución y considera los diagnósticos diferenciales que producen restricción en estos pacientes. Se presenta el caso de una mujer de 21 años con restricción pulmonar secundaria a esclerosis cutánea por EICH. Este caso ilustra la relevancia de la utilización conjunta de las pruebas funcionales respiratorias y de los métodos diagnósticos por imágenes para caracterizar adecuadamente el compromiso respiratorio de estos pacientes. A nuestro juicio las alteraciones funcionales respiratorias descritas pueden ser explicadas por el trastorno cutáneo hallado.

*Palabras clave:* enfermedades pulmonares; enfermedad injerto contra huésped; trasplante de medula ósea; pruebas de función respiratoria.

### Abstract:

Chronic graft versus host disease (GVHD) is a major complication of the allogeneic stem cell transplant. One of most frequent manifestations of GVHD is the cutaneous compromise with the sclerodermatous variety being the most severe. We considered that the restrictive respiratory compromise and its evolution are not well characterized. We described the functional respiratory alterations of a patient with sclerodermatous chronic GVHD and considered differential diagnosis of pulmonary restriction in this type of patient. We reported the case of a 21-year-old woman with pulmonary restriction secondary to cutaneous sclerosis which was caused by chronic GVHD. This report illustrates the importance of utilizing both functional respiratory tests and diagnosis images to accurately characterize the cause of the respiratory compromise. We believe that the functional alterations described in this case could be caused by the cutaneous disorder found.

*Keywords:* lung diseases; graft-versus-host disease; bone marrow transplantation; respiratory function tests.

### Resumo

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma complicação importante do transplante hlogênico de células hematopoéticas. Uma de suas manifestações mais frequentes é o envolvimento cutâneo, sendo sua variedade esclerodermia a mais grave. Compromisso respiratório, predominantemente restritivo e sua evolução não tem sido bem caracterizada. O caso descreve as alterações funcionais respiratórias de uma paciente com DECH tipo esclerodermia cutânea crônica em dois pontos de sua evolução e considera os diagnósticos diferenciais que produzem restrição nesses pacientes. Apresentamos o caso de uma mulher de 21 anos com restrição pulmonar secundária a esclerose cutânea por DECH. Este caso ilustra a relevância da utilização combinada de testes de função pulmonar e métodos de diagnóstico por imagem para caracterizar adequadamente o comprometimento respiratório desses pacientes. Em nossa opinião, as alterações funcionais respiratórias descritas podem ser explicadas por distúrbio cutâneo encontrado.

*Palavras-chave:* pneumopatias; doença enxerto-hospedeiro; transplante de medula óssea y testes de função pilmonar.

## Introducción

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica es una complicación mayor del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) <sup>1</sup>. Una de sus manifestaciones más frecuentes es el compromiso cutáneo<sup>2</sup>, siendo la variedad esclerodermiforme la más severa<sup>3</sup>. Este tipo de afectación cutánea ocurre en el 15,5% de los pacientes con EICH crónica <sup>4</sup> y puede provocar un cuadro de restricción pulmonar. Si bien la restricción pulmonar secundaria al compromiso esclerótico de la piel por EICH crónico esclerodermiforme ha sido previamente descrita<sup>3,5</sup>, las pruebas funcionales respiratorias y su evolución no han sido bien caracterizadas. En los pacientes que reciben un TACPH hay que considerar otras causas de restricción pulmonar: la toxicidad pulmonar por quimioterapia<sup>6</sup>, radioterapia<sup>7</sup>, miopatía por esteroides, neumonía en organización criptogénica (COP) <sup>8</sup>, el síndrome de neumonía idiopática (IPS) <sup>9</sup> y el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) <sup>10</sup>. Este caso describe las alteraciones funcionales respiratorias en una paciente con EICH cutánea crónica tipo esclerodermiforme en dos momentos de su evolución y analiza los diagnósticos diferenciales posibles de restricción pulmonar.

## Caso Clínico

Mujer de 21 años que ingresó por disnea progresiva de 2 meses de evolución en clase funcional (CF) IV sin otro síntoma asociado. Seis años previos a la consulta se le diagnosticó una Leucemia Mielomonocítica Aguda, por lo que realizó tratamiento quimioterápico con citarabina, idarrubicina y etoposido. Presentó recaída de la enfermedad a los 3 años por lo que recibió un nuevo esquema quimioterápico con fludarabina, L-asparaginasa y citarabina. Posteriormente se llevó a cabo un TACPH no relacionado. Al año del trasplante desarrolló un EICH crónico con compromiso cutáneo (biopsia con esclerohialinosis dérmica), hepático (biopsia que confirmó el diagnóstico) y ocular. En ese momento las pruebas funcionales respiratorias se hallaban dentro de los valores predichos (Tabla 1). El compromiso cutáneo

progresó hasta constituirse en una forma esclerodermiforme para lo que recibió tratamiento con corticoides sistémicos, fotoféresis extracorpórea, etanercept y terapia con psoraleno y radiación ultravioleta de longitud de onda A (PUVA) respectivamente con escasa respuesta.

Actualmente recibía prednisona 40 mg día vía oral y realizaba fotoféresis extracorpórea. Al ingreso en el examen físico, tenía una esclerosis generalizada de la piel, con áreas de atrofia, hiperpigmentación e hipopigmentación que comprometían la región tóraco abdominal en su cara anterior, lateral y posterior (Figura 1 A y B). La auscultación pulmonar fue normal. El laboratorio sanguíneo mostro un pro BNP dentro del rango de la normalidad y anticuerpos antinucleares (FAN) negativos. La gasometría arterial evidenció un gradiente alveolo- arterial elevado (Tabla 1). El centellograma Ventilación/ Perfusión (V/Q) no mostró defectos ventilatorios/perfusivos discordantes. El ecocardiograma doppler color transtorácico no evidencio signos de hipertensión pulmonar o deterioro de la función ventricular y la tomografía axial computada (TAC) torácica fue normal (Figura 2). Las pruebas funcionales respiratorias mostraron: una restricción severa con aumento del índice volumen residual (RV)/ capacidad pulmonar total (TLC) sin evidencia de obstrucción bronquial, una capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) disminuida sin corrección por el volumen alveolar y los valores de la presión inspiratoria máxima (PImax) y la presión espiratoria máxima (PEmax) correspondían al 96% del límite inferior de la normalidad (LIN) para ambos valores (Tabla 1). Ante estos hallazgos se determinó que la restricción pulmonar era secundaria al compromiso cutáneo. Se instauró tratamiento con presión positiva de vía aérea de dos niveles (BIPAP): con una presión positiva en la vía aérea inspiratoria de 10 cm<sup>2</sup> de H<sub>2</sub>O y una presión positiva en la vía espiratoria de 4 cm<sup>2</sup> de H<sub>2</sub>O, con disminución del grado de disnea y de la hipercapnia. A pesar de la mejoría respiratoria, los controles médicos periódicos y las medidas preventivas de infecciones intercurrió a los 2 meses con una infección de partes blandas de miembros inferiores. Ingreso a la terapia intensiva con un shock séptico y después de múltiples complicaciones falleció.

**Tabla N°1: Evolución de las pruebas funcionales respiratorias en dos momentos de su evolución.**

Prueba	Evaluación Inicial	12 meses después
FVC Litros (%)	3,68 (94)	1,13 (30)
FEV1 Litros (%)	3,35 (98)	0,94 (29)
FEV1/FVC %	91	84
DLCO Hb ml/min/mmHg (%)	21,10 (80)	9,98 (37)
VA Litros (%)	4,31 (85)	1,80 (37)
KCO ml/min/mmHg/litros (%)	5,13 (93)	5,54 (101)
TLC Litros (%)		1,95 (39)
RV Litros (%)		0,81 (64)
RV/TLC (%)		42 (165)
FEV1/VC %		82
PEmax cm H <sub>2</sub> O (%)		80 (70) LIN* 71
PImax cm H <sub>2</sub> O (%)		-50 (53) LIN* 53
PaCO <sub>2</sub> mmHg		49
PaO <sub>2</sub> mmHg		52
Gradiente A-a mmHg		39,3

FVC: Capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO Hb: Difusión de monóxido de carbono ajustada a la hemoglobina; VA: Volumen alveolar; KCO: DLCO Hb/VA; TLC: Capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; VC: Capacidad Vital lenta; PImax: presión inspiratoria máxima; PEmax: presión espiratoria máxima. Valores expresados en media (% del predicho) según NHANES III, excepto para PImax y Pemax según formula de John A Evans<sup>11</sup>. LIN\*: Límite inferior de la normalidad en cm H<sub>2</sub>O.

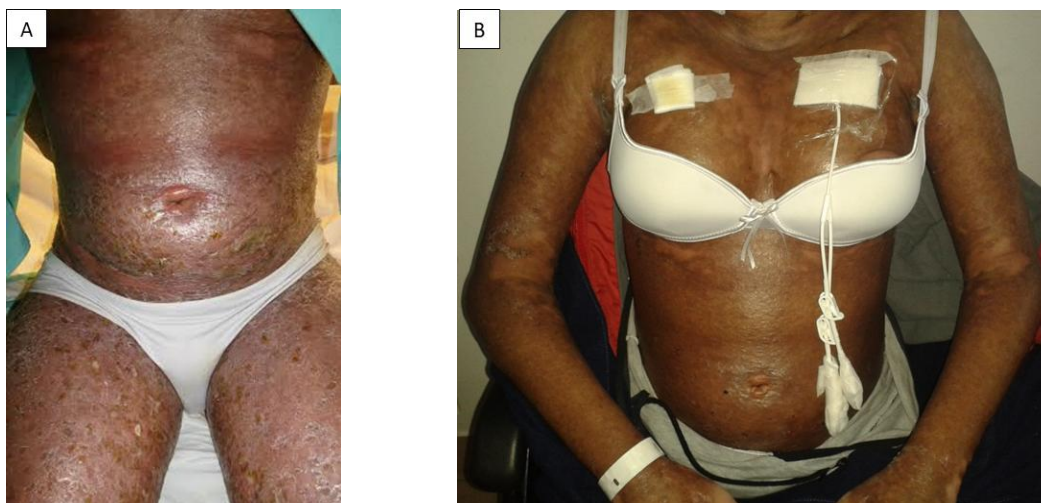


Figura N° 1. EICH cutáneo variedad esclerodermiforme.

- A) Esclerosis generalizada de la piel, con áreas de atrofia, hiperpigmentación e hipopigmentación.  
 B) Posición espontánea de abducción de los miembros superiores y flexión de antebrazos, debido a la esclerosis cutánea.



Figura N° 2. Tomografía computada torácica en la que se observa un parénquima pulmonar sin alteraciones.

## Discusión

La paciente antes de recibir el TACPH presentaba un examen funcional respiratorio dentro de los límites de la normalidad y después del mismo desarrollo un cuadro de restricción pulmonar. El desarrollo de un defecto restrictivo en pacientes con TACPH y EICH ha sido descrito previamente<sup>3,12,13</sup>, pero solo Martires y col<sup>3</sup> adjudicaron la restricción al compromiso cutáneo de tipo esclerodermiforme. Sin embargo, ellos consideraron la FVC en lugar de la TLC y no reportaron los hallazgos tomográficos ni los valores de las presiones estáticas máximas. Debido a la multiplicidad de factores descriptos que conducen a la restricción, la sola medida de la FVC puede ser insuficiente para definirla y adjudicarla al compromiso cutáneo. Un síndrome restrictivo puede ser atribuido a alteraciones pulmonares, de la caja torácica o a debilidad muscular respiratoria. Las causas abdominales y pleurales no merecen ser analizadas en este caso. No obstante, es probable que el compromiso cutáneo abdominal (**Figura 1 B**) haya contribuido a la restricción debido a la dificultad para el descenso del diafragma. La enfermedad intersticial del pulmón es una causa reconocida de restricción. Si bien la paciente había recibido medicamentos que producen toxicidad pulmonar, la TAC de tórax fue normal. Otra condición posible es la presencia de un BOS secundario a EICH. Si bien típicamente se presenta con un patrón obstructivo, en algunos casos se ha reportado un patrón restrictivo<sup>14</sup>. Estos pacientes pueden tener un FEV1/FVC normal o falsamente elevado, aún en presencia de obstrucción bronquial<sup>10</sup>. Este hecho ha sido adjudicado a la reducción de la FVC debido al colapso de las vías aéreas durante la maniobra de espiración forzada (obstrucción dinámica de la vía aérea) y a la disminución de la excursión debido a la restricción externa por la esclerosis cutánea. En estos casos la determinación de la capacidad vital lenta (VC)

puede arrojar valores superiores que la FVC y permitiría poner en evidencia la obstrucción<sup>14</sup>. En esta paciente no se observaron diferencias en la FVC y la VC. Asimismo la TAC de tórax tampoco evidenció el típico patrón de atrapamiento aéreo. Por todo esto, el diagnóstico de BOS es improbable. La relación de RV/TLC estaba aumentada. Este hallazgo suele estar asociado a atrapamiento aéreo debido a obstrucción bronquial o a debilidad muscular espiratoria. Si existiera obstrucción bronquial, esta no fue clínica ni funcionalmente manifiesta. El patrón de aumento de RV/TLC propio de las enfermedades neuromusculares es poco probable dado un valor de PEmax dentro de valores normales. Es posible que el discreto aumento del RV y de la relación RV/TLC hallados sea debido a la impedancia al movimiento torácico de inflación y deflación por el trastorno cutáneo. Una hipótesis similar ha sido considerada en la espondilitis anquilosante<sup>15</sup>. En pacientes con debilidad muscular respiratoria la FVC permanece normal o casi normal hasta que la disminución de la fuerza es mayor del 50% del predicho<sup>16</sup>. Los valores de PImax y PEmax estuvieron cercanos al LIN<sup>11</sup>. Todo esto aleja la posibilidad de un componente de debilidad muscular respiratoria como contribuyente a la restricción. La disminución de la DLCO y KCO no es compatible con el patrón de restricción de causa extra pulmonar pura descrito<sup>17</sup>. Es posible que una combinación de la poca movilidad torácica, la hipoventilación alveolar y cierta pérdida de volumen de las zonas declives puedan justificar estos hallazgos así como también el aumento del gradiente (A-a) PO<sub>2</sub> y la hipercapnia leve. Esta última no puede ser atribuida a debilidad muscular respiratoria debido a que no suele aparecer hasta que la PImax alcanza alrededor del 30% del valor predicho<sup>16</sup>.

## Conclusión

La EICH esclerodermiforme es una forma rara y grave de la EICH crónico, usualmente refractaria a los tratamientos y de mal pronóstico. En los pacientes con TACPH y EICH crónico con compromiso cutáneo esclerodermiforme el hallazgo de restricción debe hacer considerar las diversas causas que estos pacientes pueden presentar. Este caso ilustra la relevancia de la utilización conjunta de las pruebas funcionales respiratorias y de los métodos diagnósticos por imágenes descriptos para caracterizar adecuadamente el compromiso respiratorio de estos pacientes. A nuestro juicio las alteraciones funcionales respiratorias descriptas son secundarias a la falta de expansión del tórax por el trastorno cutáneo hallado.

### Limitaciones de responsabilidad

El manuscrito es responsabilidad de la sección de Neumonología del Hospital Italiano de Buenos Aires

### Originalidad del trabajo

Este trabajo no se encuentra en revisión en otra revista ni sus contenidos han sido publicados previamente.

### Contribución de los autores:

Todos los autores han participado en la concepción y escritura del manuscrito y ceden los derechos de publicación. Asimismo, no poseemos conflictos de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

### Fuentes de apoyo

No contó con ninguna fuente de apoyo.

## Bibliografía

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813-1826.
2. Flowers M, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensinger W, Storb R, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood.* 2002;100(2):415-419.
3. Martires KJ, Baird K, Steinberg SM, Grkovic L, Galen OJ, Kirsten MW, et al. Sclerotic-type chronic GVHD of the skin: clinical risk factors, laboratory markers, and burden of disease. *Blood.* 2011;118(15):4250-4257.
4. Skert C, Patriarca F, Sperotto A, et al. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, predictors and outcome. *Haematologica.* 2006;91(2):258-261.
5. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(10):1283-1295.
6. Bhalla KS, Wilczynski SW, Abushamaa AM, et al. Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prior to standard or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):17-25.
7. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ. Pulmonary radiation injury. *Chest.* 1997;111(4):1061-1076.
8. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood.* 2003;102(10):3822-3828.
9. Panoskaltzis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1262-1279.
10. Chien J, Duncan S. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2010;16(1):1-16.

11. Evans JA, Whitelaw WA. The Assessment of Maximal Respiratory Mouth Pressures In Adults. *Respir Care.* 2009;54(10):1348-1359.
12. Savani BN, Montero A, Srinivasan R, et al. Chronic GVHD and Pretransplantation Abnormalities in Pulmonary Function Are the Main Determinants Predicting Worsening Pulmonary Function in Long-term Survivors after Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(12):1261-1269.
13. Walter E, Orozco-Levi M. Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2010;16(1):53-61.
14. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1820-1828.
15. Vanderschueren D, Decramer M, Van den Daele P, Dequeker J. Pulmonary function and maximal transrespiratory pressures in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(8):632-635.
16. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax.* 1983;38(8):616-623.
17. Johnson D. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med.* 2000;94(1):28-37.