

Primer trasplante de intestino en Chile. Caso clínico

Erwin Buckel G¹, Mario Ferrario B¹, Mario Uribe M¹,
Gloria González G¹, Jorge Godoy L¹, Fernando Fluxá G²,
Rodrigo Quera P², Verner Codoceo R³, Jorge Morales B¹,
David Benavente M¹, María Teresa Santander D^{1a},
Cristina Herzog O^{1a}.

Small bowel transplantation. Report of a single case

Small bowel transplantation is associated with a patient survival at one and five years, of 80% and 63%, respectively. We report a 36 year-old female with short bowel syndrome, subjected to the first small bowel transplantation performed in Chile. A cadaveric graft was used. Immunosuppression was achieved by means of alemtuzumab, tacrolimus, sirolimus, micofenolate mofetil and steroids. Serial endoscopies and biopsies were performed during seven months after transplantation. The most important late complications were a drug induced renal failure, infections caused by opportunistic agents and a gastrointestinal bleeding probably induced by drugs. After 29 months of follow up, the patient is ambulatory, on oral diet only, and with no evidence of graft rejection (Rev Méd Chile 2009; 137: 259-63).

(Key words: Immunosuppression; Intestine, small; Transplants)

Recibido el 20 de junio, 2008. Aceptado el 24 de septiembre, 2008.

¹Unidad de Trasplante, Clínica Las Condes. ²Unidad de Gastroenterología, Clínica Las Condes. ³Unidad de Nutrición, Clínica Las Condes.

^aEnfermera Universitaria

Los esfuerzos por desarrollar el trasplante de intestino (TI) datan de 1960¹. En 1980 se reportan los primeros trasplantes exitosos; en Pittsburgh en 1987 se reporta el primer trasplante multivisceral², en Ontario en 1987 el primer trasplante hígado-intestino³ y en la Universidad de Kiel en 1988 el primer trasplante de intestino aislado⁴.

Gracias al desarrollo de la inmunosupresión⁵⁻⁷, la sobrevida actualmente reportada es cercana a 80% al año de seguimiento y 63% a 5 años^{8,9}.

La mayoría de los pacientes se independiza de la nutrición parenteral y logran una excelente calidad de vida¹⁰.

A fines de 2005, el *Intestinal Transplant Registry* reportó 1.292 trasplantes, 39% adultos, existiendo en la actualidad, más de 70 programas de TI en el mundo.

El objetivo de esta presentación es reportar el primer caso de TI exitoso en Chile.

CASO CLÍNICO

Correspondencia a: Dr. Erwin Buckel G. Lo Fontecilla 441, Unidad de Trasplante, Clínica Las Condes. Teléfono-Fax: 56-2-2105005. E mail: ebuckel@clinicalascondes.cl

Mujer de 36 años, previamente sana. Evolucionó 72 h posterior a la resolución quirúrgica de un cuadro de apendicitis aguda, con necrosis extensa

del intestino delgado, efectuándose resección masiva, desde 30 cm del ángulo de Treitz hasta 10 cm de la válvula ileocecal, realizándose una gastrostomía, una duodenostomía y una ileostomía terminal, a 10 cm de la válvula ileocecal. La biopsia demostró un infarto hemorrágico transmural y trombosis de la submucosa intestinal, sin elementos morfológicos de vasculitis.

El estudio de trombofilia, mostró anticoagulante lúpico (+), proteína C 72% (valor normal (VN) 66-160%), proteína S 78% (VN >58%), resistencia a proteína C activada 0,78 (VN >0,58), antitrombina III 91% (VN 76-113%), mutación G20210A del gen de protrombina (-), antiproteínasa 3 0,3 U/ml (VN <3,5), antimieloperoxidasa 0,9 U/ml (VN <9), crioglobulinas (-), anti ADN (-), anti B2 glicoproteína I (-), antifosfolípidos (-), antinucleares (-).

La paciente evolucionó con trombosis de las venas porta y mesentérica superior y una fistula enterocutánea del muñón duodenal. Se manejó con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y nutrición parenteral total central (NPTC) domiciliaria. Posteriormente presentó múltiples infecciones y trombosis de los accesos venosos centrales. Requirió múltiples hospitalizaciones por descompensaciones metabólicas, incluyendo un episodio de insuficiencia renal aguda, estabilizándose en un *clearance* de 60 ml/min.

A consecuencia de todo lo anterior la paciente fue derivada a nuestro programa para TI en abril de 2004.

Estudio pretrasplante:

Peso 46 Kg, talla 1,54 m, índice de masa corporal 19 kg/m², Grupo BIII Rh (+).

Estudio de histocompatibilidad: HLA A2 A68 B62 B35 DR4. Anticuerpos IgG clase I y II positivos, *panel-reactive antibody* (PRA) 20%.

Evaluaciones cardiológica, pulmonar, ginecológica, otorrinolaringológica y endocrinológica normales. Estudio contrastado y endoscópico digestivo mostró esófago y estómago normales, muñón duodenal muy dilatado, de 25 cm de largo y colon normal hasta el ciego.

Procedimiento de trasplante intestinal. En noviembre de 2004, se realizó TI con donante cadáver, grupo sanguíneo idéntico y *crossmatch* para linfocitos T y B negativo. Compatibilidad 1MM A, 1MM B, 1MM DR. (Laboratorio de Histocompatibilidad del Instituto de Salud Pública).

Procuramiento: en el donante se utilizó timoglobulina 50 mg EV (Aventis Pasteur) para dismi-

nuir la carga linfocitaria y preservación del injerto con solución de la Universidad de Wisconsin (ViaSpan, Barr) a través de perfusión aórtica. Tiempo de isquemia fría: 6 h.

Cirugía: Abordaje por laparotomía media supra e infraumbilical, disección de aorta y cava infrarrenales. Se anastomosó la arteria mesentérica del injerto a la aorta infrarrenal y la vena mesentérica a la cava infrarrenal del receptor. Se reperfundió en forma óptima. Se reconstituyó el tránsito utilizando el intestino delgado en su totalidad (aproximadamente 6 m), efectuando anastomosis duodenoeyunal proximal e ileoileal distal. Se dejó ileostomía en asa del injerto a 15 cm de la anastomosis distal para control endoscópico e histológico del intestino trasplantado (Figura 1).

El esquema de inmunosupresión consistió en inducción con alemtuzumab (Campath 1H, Berlex) 30 mg y metilprednisolona 1 g previo al desclampado. Recibió una segunda dosis de Campath® 30 mg al tercer día. Se utilizó terapia de mantención con prednisona, tacrolimus (Prograf, Pharma Inves-

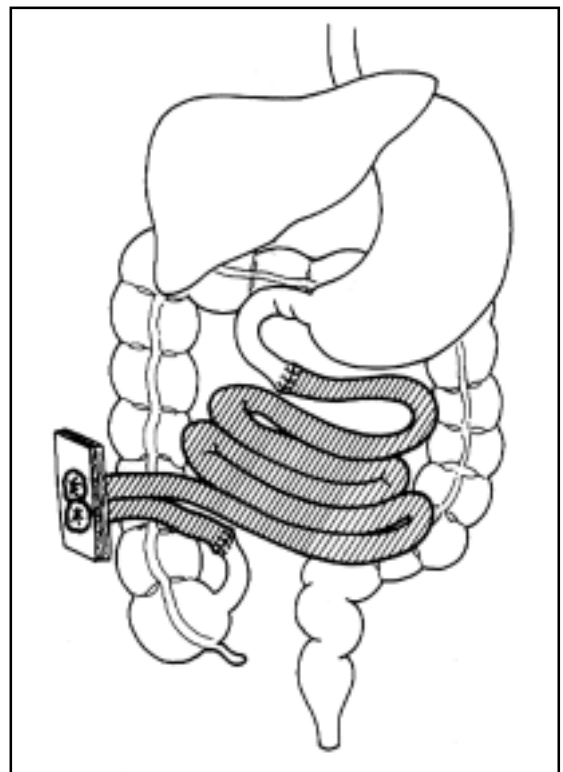


Figura 1.

ti/Fujisawa), sirolimus (Rapamune, Wyeth) y mico-fenolato mofetil (Myfortic, Novartis).

Antibioticoprofilaxis por 10 días con ceftriaxona, metronidazol y vancomicina; profilaxis contra citomegalovirus (CMV) con ganciclovir EV por 30 días, y posteriormente gammaglobulina hiperinmune contra CMV (Cytotec, Biotest Pharma) semanal por tres meses; profilaxis antifúngica con caspofungina (Cancidas, Merck) por 17 días, seguido de voriconazol (Vfend, Pfizer) por tres meses.

Terapia anticoagulante con heparina convencional por 2 semanas, seguida de HBPM, y desde el segundo mes con Neosintrón®, manteniendo *un international normalized ratio* (INR) entre 2,5 y 3,5.

El seguimiento inmunológico del injerto se realizó con control seriado endoscópico e histológico semanal por 3 meses y luego mensual hasta el séptimo mes post-trasplante (Tabla 1).

Evolución postoperatoria. La receptora reinició tránsito intestinal al tercer día postoperatorio, al

quinto día se realimentó con fórmula semielemental (Vivonex, Novartis), administrada en forma enteral continua por sonda nasoyeyunal. Al octavo día se inició alimentación por vía oral. Se cerró la gastrostomía el día 14 postrasplante. En la cuarta semana se independizó en forma definitiva de la nutrición parenteral. Alta al día 42 postrasplante con ingesta exclusiva por boca con régimen hipograso. Se realizó reconstitución del tránsito intestinal al séptimo mes postrasplante.

Complicaciones:

1. Insuficiencia renal secundaria a nefrotoxicidad por drogas que se manejó con ajustes en la inmunosupresión.
2. Hipertrigliceridemia con buena respuesta a la suspensión del aporte de lípidos por vía parenteral, disminución de sirolimus y uso de genfibrozilo.
3. Hemorragia digestiva, estudiada con endoscopia e histología, compatible con ulceración de la mucosa intestinal secundaria al uso de

Tabla 1. Seguimiento inmunológico del injerto

Post TI	Indicación	Hallazgo endoscópico	Histología
Día 0	Biopsia de reperfusión	NC	Daño por reperfusión leve.
Día 6	Aumento débito por ileostomía.	Normal	Normal
Día 13	Protocolo	Normal	Normal
Día 20	Protocolo	Normal	Normal
Día 36	Protocolo	Normal	Normal
Día 50	Protocolo	Normal	RCA leve.
Día 60	Protocolo	Mucosa eritematosa, sin edema	Normal
Mes 4	Protocolo	Normal	Normal
Mes 7	Cierre Ileostomía	NC	Normal
Mes 7	Protocolo	Atrofia vellosidades intestinales en primer segmento intestino.	Normal
Mes 10	Protocolo	Normal	Normal
Mes 12	Protocolo	Normal	Normal
Mes 18	Diarrea, vómitos, malestar general.	Mucosa intestinal con escasas áreas atróficas.	RCA moderado.

NC: No corresponde.

Daño por reperfusión leve: Mucosa edema moderado sin infiltrado inflamatorio, hemorragia superficial en lámina propia, muscular y serosa congestivas. Límite histológico normal: Arquitectura conservada, vellosidades normales, lámina propia edema moderado y escaso infiltrado linfoide, Criptas normales. Rechazo celular agudo (RCA) leve: Arquitectura distorsionada por leve ensanchamiento y acortamiento de vellosidades, lámina propia con infiltrado linfoplasmocitario moderado, criptas con fenómenos degenerativos y 10 cuerpos apoptóticos por 10 criptas. No hay signos de endotelitis. RCA moderado: Arquitectura distorsionada por ensanchamiento y acortamiento de vellosidades, lámina propia con infiltrado linfoplasmocitario moderado, criptas con fenómenos degenerativos y más de 10 cuerpos apoptóticos por 10 criptas. No hay signos de endotelitis.

sirolimus, por lo que se suspendió en forma definitiva.

- Rechazo moderado confirmado histológicamente a los 18 meses postrasplante tratado con bolos de metilprednisolona, con excelente respuesta clínica, endoscópica e histológica.
- Neumonía por *Legionella*, manejada con levofloxacino y *herpes zoster* cutáneo tratado con aciclovir endovenoso, seguido de valaciclovir oral.

A los 29 meses de seguimiento postrasplante, mantiene ingesta oral normal, e inmunosupresión de mantención consistente en prednisona, micofenolato mofetil y tacrolimus.

Cabe señalar que éste ha sido el único intento de trasplante intestinal realizado por este grupo hasta la fecha.

DISCUSIÓN

Gracias a los avances en los resultados en TI, actualmente existen en el mundo más de 70 programas que desarrollan este procedimiento.

La indicación de TI de la *American Gastroenterological Association* está definida como el síndrome de intestino corto que desarrolla complicaciones asociadas a NPTC como enfermedad hepática, infecciones repetidas o pérdida de accesos venosos y desbalances hidroelectrolíticos¹¹.

El alto grado de expresión de antígenos de histocompatibilidad en el intestino delgado, el número de leucocitos residentes en el sistema MALT y la colonización por microorganismos¹², hacen que los TI estén asociados a una alta incidencia de rechazo, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) e infecciones virales y bacterianas¹¹.

La incidencia reportada de rechazo agudo es de 85%, con hasta 20% de pérdida de injerto por esta causa^{13,14}. La intensificación en la inmunosupresión para el manejo del rechazo predispone al paciente a sepsis por gérmenes oportunistas, infección por CMV y aparición de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD)^{8,15}.

Si bien en el pasado la infección por CMV resultaba muchas veces en pérdida de injertos, actualmente el uso de regímenes profilácticos ha disminuido su incidencia en forma drástica⁷. En

este caso, utilizamos ganciclovir en el período postrasplante inicial y posteriormente gammaglobulina hiperinmune¹⁴.

La presencia de PTLD ha sido reportada hasta en 10% de los casos, siendo más frecuente en niños. Reportes recientes indican una disminución de la mortalidad y pérdida de injertos por esta causa debida a la profilaxis contra la infección por virus Epstein Barr, detección temprana de la enfermedad y tratamiento específico cuando ésta se presenta¹⁶⁻¹⁷.

La disfunción renal es una complicación frecuente, relacionada con descompensaciones metabólicas pretrasplante y al uso de anticalcineurínicos en el postrasplante, que es atenuado con la disminución o suspensión de la droga¹⁸, sin embargo la insuficiencia renal crónica terminal a largo plazo, no es inhabitual.

Los estudios que analizan la calidad de vida en el trasplantado de intestino, indican que la calidad de vida es mejor cuando se le compara a la terapia con nutrición parenteral total¹⁹.

Superados los problemas técnicos, que representan 6,2% de las causas de muerte, la mortalidad se asocia a sepsis en 46%, rechazo 11,2%, y linfoma 6,2%⁵.

El caso presentado, corresponde a una mujer joven con una indicación de TI frecuente en adultos, con complicaciones secundarias al manejo de síndrome de intestino corto habituales. En este caso, infecciones repetidas y graves de vías venosas y complicaciones hidroelectrolíticas causadas por pérdidas intestinales.

Tanto el procuramiento del injerto, como la técnica quirúrgica fueron las clásicamente descritas, con la ventaja que esta receptora presentaba válvula íleocecal conservada y se logró una reconstitución fisiológica del tránsito intestinal.

La inmunosupresión fue agresiva, al igual que la profilaxis infectológica y el seguimiento endoscópico e histológico, elementos todos que han sido señalados como los pilares para un buen resultado en el postrasplante.

Pese a la significativa mejoría en los resultados en TI en el mundo, el acceso a éste en nuestro medio hasta antes de este caso había sido nulo. El extraordinario resultado clínico de esta receptora, permiten augurar el buen desarrollo de este procedimiento en Chile.

REFERENCIAS

1. STARZL T. History of liver and other splanchnic organ transplantation. In: Busutill RW, Klintmalm GB, ed. In *Transplantation of the liver*. Philadelphia, USA, W.B. Saunders; 1996; 3-22.
2. STARZL T, ROWE M, TODO S, JAFFE R, TZAKIS A, HOFFMAN A. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA* 1989; 261: 1449-57.
3. GRANT D, WALL W, MIMÉAULT R, ZHONG R, GHENT C, GARCIA B. Successful small-bowel/liver transplantation. *Lancet* 1990; 335: 181-4.
4. DELTZ E, SCHROEDER P, GEBHARDT H, GUNDLACH M, ENGEMANN R, TIMMEMANN W. First successful clinical small intestine transplantation. Tactics and surgical technique. *Chirurg* 1989; 60: 235-9.
5. GRANT D, ABU-ELMAGD K, REYES J, TZAKIS A, LANGNAS A, FISHBEIN T et al. On behalf of the Intestine Transplant Registry. 2003 Report of the Intestine Transplant Registry. A new era has dawned. *Ann Surg* 2005; 241: 607-13.
6. TZAKIS A, KATO T, NISHIDA S, LEVI D, TRYPHONOPOULOS P, MADARIAGA J. Alemtuzumab (Campath-1H) combined with tacrolimus in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1512-7.
7. TZAKIS A. Cytomegalovirus prophylaxis with ganciclovir and cytomegalovirus immunoglobulin in liver and intestinal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: S35-S39.
8. ABU-ELMAGD K, REYES J, BOND G, MAZARIEGOS G, WU T, MURASE N ET AL. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg* 2001; 234: 404-17.
9. NISHIDA S, LEVI D, KATO T, NERY J, MITTAL N, HADJIS N. Ninety-five cases of intestinal transplantation at the University of Miami. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 233-9.
10. FISHBEIN T, KAUFMAN S, FLORMAN S, GONDOLESI G, SCHIANO T, KIM-SCHLUGER L ET AL. Isolated intestinal transplantation: proof of clinical efficacy. *Transplantation* 2003; 76: 636-40.
11. GOULET O, LACAILLE F, JAN D, RICOUR C. Intestinal transplantation: indications, aresults and strategy. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2000; 3: 329-38.
12. FRYER J. Intestinal transplantation: an update. *Current opinion in gastroenterology* 2005; 21: 162-8.
13. MUELLER A, PASCHER A, PLATZ K, NUSSLER N, SCHULZ R, HORCH D ET AL. Modified surgical technique in clinical small bowel transplantation: donor and recipient management. *Transplant Proc* 2002; 34: 2265-7.
14. SUDAN D. Small bowel transplantation: current status and new developments in allograft monitoring. *Current opinion in organ transplantation* 2005; 10: 124-7.
15. CICALESE L, PIERPAOLO S, GREEN M, ABU-ELMAGD K, KOCOSHS S, REYES J. Bacterial translocation in clinical intestinal transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1414-7.
16. GREEN M, BUENO J, ROWE D, MAZARIEGOS G, QU L, ABU-ALMAGD K, REYES J. Predictive negative value of persistent low Epstein-Barr virus viral load after intestinal transplantation in children. *Transplantation* 2000; 27: 593-6.
17. BERNEY T, DELIS S, KATO T, NISHIDA S, MITTAL N, MADARIAGA J ET AL. Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 1000-2.
18. AW M, SAMAROO B, BAKER A, VERMA A, RELA M, HEATON N ET AL. Calcineurin-inhibitor related nephrotoxicity-reversibility in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 746-9.
19. SUDAN D, BOTH A J, GRANT W, TORRES C, SHAW B, LANGNAS A. Quality of life after pediatric intestinal transplantation: the perception of pediatric patients and their parents. *Am J Transplant* 2004; 4: 407-13.