

Trasplante intestinal. Primera experiencia en España

M. López Santamaría¹, E. de Vicente², M. Gámez¹, J. Murcia¹, L. Migliazza¹, Y. Quijano², J. Nuño², J. Larrauri³, E. Frauca⁴, M. Molina⁵, J. Sarriá⁵, G. Prieto⁵, P. Jara⁴, I. Polanco⁵, J. Tovar¹

¹ Dpto. de Cirugía Pediátrica, Unidad de Trasplantes Digestivos. Hospital Universitario «La Paz». Madrid. ² Unidad de Trasplantes. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³ Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Universitario «La Paz». Madrid. ⁴ Unidad de Hepatología Infantil. Hospital Universitario «La Paz». Madrid. ⁵ Serv. de Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario «La Paz». Madrid

RESUMEN: Presentamos el primer caso de trasplante intestinal realizado en España.

Caso clínico. Niño de 2 años y 4 meses, con diarrea secretora desde el primer mes de vida, y diagnosticado de distrofia microvellositaria, variante la enfermedad de inclusión a microvellosidades (EIM). Presenta fallo intestinal y dependencia crónica de nutrición parenteral desde el 6º mes de vida. Ha sufrido múltiples episodios de sépsis a catéter con pérdida de accesos venosos por trombosis del sistema venoso profundo. Con 3 años de edad, es sometido a trasplante de intestino, procedente de donante cadáver isogrupo.

Resultados. Se inicia la nutrición enteral a la 2ª semana del trasplante. En el día 25º consigue una autonomía digestiva completa y queda libre de NP. Desde el día 77º la nutrición es oral fraccionada. Cierre de ileostomía en el 6º mes postrasplante sin incidencias, a pesar de haberse conservado la válvula ileocecal y el colon. Entre las complicaciones destaca una infección por rotavirus el día +38 y un episodio de rechazo celular agudo ligero que responde a los bolos de metil-prednisolona.

Conclusiones. El TI es una opción terapéutica que puede ser ya ofrecida con posibilidades de éxito en nuestro país. Aunque en la EIM los colonocitos expresan las lesiones, la válvula ileocecal y el colon del receptor pueden conservarse en el trasplante, sin que suponga un retorno a la diarrea intratable característica de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Trasplante intestinal; Fallo intestinal; Enfermedad por inclusión a microvellosidades; Displasia microvellositaria.

SMALL BOWEL TRANSPLANT. FIRST CASE IN SPAIN

ABSTRACT: We present the first case of intestinal transplant (IT) performed in Spain.

Case report: 28 months old boy with secretory diarrhea since the first month of life, diagnosed of microvillous inclusion disease (MID). He is on total parenteral nutrition (TPN) and had suffered of multiple episodes of catheter related sepsis with lost of standard venous access. An isolated small bowel transplant from a cadaveric donor was performed at the age of 3 years. The native ileocaecal valve and colon were not removed.

Results. Enteral feeding was started in the 2nd. week after the IT. On the 25th day he was off TPN. Since the 77th day, he eats regular foods by mouth. At the 6th month post IT the ileostomy was closed. Among the complications, he suffered a rotavirus infection on the 38th post IT day and an episode of mild rejection responsive to methyl-prednisolone bolus.

Conclusions. The IT is a therapeutic option that can be already offered with possibilities of success in our country. Although the colonic enterocytes express MVD, the recipient ileocaecal valve and colon can be preserved.

KEY WORDS: Small bowel transplant; Intestinal failure; Microvillous inclusion disease.

Correspondencia: Manuel López Santamaría, Dpto. de Cirugía Pediátrica, Unidad de Trasplantes Digestivos y Cirugía Hepatobiliar, Hospital Infantil «La Paz», Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de intestino (TI) es actualmente la única alternativa terapéutica posible para aquellos niños con fallo intestinal (FI), en los que la nutrición parenteral (NP) ha alcanzado sus limitaciones⁽¹⁾. No obstante, el TI es un procedimiento novedoso y la experiencia acumulada es escasa; hasta finales de mayo de 1999, en todo el mundo sólo estaban documentados en el Registro Internacional de Trasplantes de Intestino, un total de 471 TI⁽²⁾; la técnica únicamente se practica en 64 hospitales del mundo, la mayoría de ellos en América, y el hecho de haberse realizado un primer TI con éxito en España, abre el camino para que esta modalidad terapéutica pueda ser ofrecida en nuestro país, con posibilidades de éxito, a nuestros enfermos.

CASO CLÍNICO

Varón de 2 años y 4 meses de edad, remitido en febrero de 1999 desde el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, en donde ha sido diagnosticado y tratado por displasia microvellositaria, variante anatomoclínica de la enfermedad por inclusión a microvellosidades. La enfermedad le produce un cuadro de fallo intestinal, con diarrea secretora desde el primer mes de vida. Todos los intentos de alimentación por vía digestiva han fracasado, por incremento de la diarrea, acidosis e hiponatremia. Desde el 6º mes de vida únicamente tolera mínimos aportes por vía enteral, y desde entonces es dependiente crónico de NP.

Entre las complicaciones sufridas, ha tenido múltiples episodios de sépsis a catéter, y pérdida progresiva de accesos venosos, por trombosis del sistema venoso profundo, complicación que motiva la indicación del trasplante. Al ingreso, ha perdido todos los accesos venosos profundos convencionales, a excepción de la vena yugular interna derecha, aunque el trayecto sinuoso de la misma sugiere la existencia de un trombo en su interior. La vena cava inferior está únicamente permeable a partir de la confluencia de las renales. Los parámetros antropométricos del niño están dentro de límites normales (peso 16,5 Kg, talla 87 cm), y el hígado, biológica y estructuralmente no presenta alteraciones.

En octubre de 1999 es trasplantado con un injerto iso-

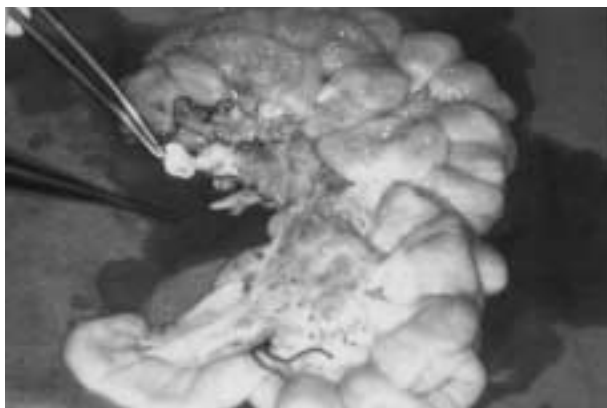


Figura 1. Injerto previo al implante. Las pinzas señalan la arteria mesentérica superior (con un parche de aorta) y la vena mesentérica superior.

grupo procedente de donante cadáver (Figs. 1 y 2). La serología a citomegalovirus del donante es negativa, y no se detectan en el suero del enfermo anticuerpos preformados a las células del donante (cross-match negativo, resultado conocido postrasplante). El peso del donante es 12 Kg.

El injerto está formado por todo el intestino delgado, junto a sus pedículos principales (Fig. 1). Una vez extirpado el intestino delgado del receptor, a excepción de la primera asa yeyunal y de unos 5 cm de íleon terminal, se canaliza la vena renal izquierda, a través de una vena suprarrenal, avanzando un catéter de Hickman de dos vías hasta dejar su extremo colocado en aurícula derecha. El catéter se exterioriza en piel, a través de un trayecto subcutáneo por el hemitórax izquierdo. Además de facilitar en el postoperatorio la administración de fluidos y medicaciones intravenosas, la necesidad de esta segunda vía se debe al hecho de contaminarse los catéteres por donde se administra tacrolimus intravenoso con el fármaco, por lo que las extracciones para la determinación de niveles y la administración del tacrolimus debe de hacerse por vías diferentes.

Las anastomosis vasculares se hacen en ortotópico, entre las correspondientes arteria mesentérica superior y vena mesentérica superior de donante y receptor. Previamente a la anastomosis venosa, a pesar de que el hígado histológicamente es normal, se toman presiones, comprobando que no existe gradiente intestinal. El restablecimiento de la continuidad intestinal se hace mediante anastomosis término-terminal proximal, con la primera asa yeyunal de donante y receptor, y distalmente mediante anastomosis latero-terminal del íleon terminal del receptor al íleon terminal del injerto, que se exterioriza en su extremo distal (exteriorización de Bishop-Koop). Se conserva la válvula ileocecal y el colon del paciente en su totalidad (Fig. 2).

Protocolos

La inmunosupresión estuvo basada en el tacrolimus (Prograf®), al que se le asociaron corticoides y azatioprina; en la inducción se usaron anticuerpos monoclonales anti-recep-

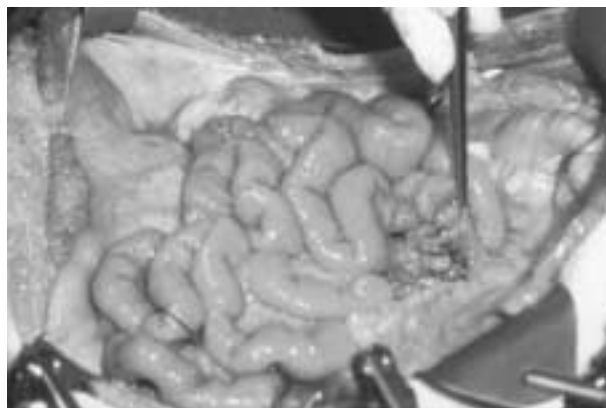


Figura 2. Injerto tras la revascularización. Nótese que se ha conservado el colon del receptor íntegro.

tores de interleukina-2 (Basiliximab, Simule®). El protocolo anti-infeccioso fue similar al del trasplante hepático, con leves modificaciones; se incluyó un antibiótico frente a anaerobios, se utilizaron antifúngicos sistémicos, y los antivirales intravenosos se mantuvieron durante tres meses. Rutinariamente se practicaron coprocultivos cuantitativos de heces, y estudios con PCR de virus a Epstein-Barr y otros virus linfotropos.

Las endoscopias rutinarias y a demanda cuando la situación clínica lo requirió, siempre con tomas de biopsias, fueron también fundamentales en el seguimiento postrasplante del enfermo.

Evolución postrasplante

La alimentación enteral se inició a las dos semanas del trasplante; el día 25° postrasplante el niño consiguió una autonomía digestiva completa, quedando libre de nutrición parenteral; el coeficiente de absorción de grasas fue del 83%. El día 38° sufre una infección a rotavirus, con incremento de pérdidas por ileostomía, seguido de un episodio de rechazo celular agudo ligero el día 43°, tratado con bolos de metilprednisolona a pesar de existir una escasa correlación entre la clínica (incremento de pérdidas por ileostomía, conteniendo sangre), los hallazgos endoscópicos (mucosa eritematosa sin ulceraciones) y la histología; microscópicamente sólo se apreció un infiltrado linfocitario en la lámina propia, predominantemente de linfocitos T (CD3+), pero sin que existiera daño epitelial ni criptitis. El día 77° postrasplante se retira la sonda de nutrición enteral y desde entonces la alimentación del niño es oral fraccionada. Al 6° mes postrasplante le fue cerrada la ileostomía y se le retiró el Hickman insertado en vena renal izquierda durante el trasplante.

A pesar de que las complicaciones sépticas del TI son muy frecuentes, sorprendentemente el enfermo nunca ha tenido fiebre desde el trasplante, ni cualquier otro signo que hiciera sospechar un cuadro infeccioso. Además del episodio de infección a rotavirus antes referido, se cultivó en heces al 8° día postrasplante, una *Stenotrophomonas maltophilia*, que fue tratada con cotrimoxazol.

COMENTARIOS

Los trastornos de la mucosa intestinal, entre los que se describe la displasia epitelial (Tufting Enteropathy) y la enfermedad por inclusión a microvellosidades (EIM), son causas poco frecuentes pero típicas de fallo intestinal permanente en el niño. Ambas se transmiten mediante un patrón de herencia autosómico recesivo, y clínicamente se manifiestan por diarrea intratable desde el nacimiento, que convierte a los enfermos en dependientes crónicos de NP⁽³⁾. Los enfermos fallecen habitualmente, bien por pérdidas incontrolables por heces (un lactante puede perder varios litros en un día), o por complicaciones derivadas de la administración de NP, no existiendo ningún caso descrito de curación, con excepción de los escasos niños tratados mediante TI.

Descrita por primera vez por Davidson⁽⁴⁾ en 1978 en cinco pacientes, el nombre de EIM fue acuñado por Cutz y cols. en 1989⁽⁵⁾. En 1994 Raafat⁽⁶⁾ describe en tres niños la distrofia microvellositaria, que considera una variante anatómica de la EIM, que pasa a considerarse como un espectro, en el que los criterios diagnósticos incluyen en la microscopía óptica una atrofia en mayor o menor grado de las vellosidades del intestino delgado, con discontinuidad del borde en chapa, e inclusiones apicales que se tiñen con fosfataza alcalina o antígeno carcinoembrionario⁽⁷⁾, y gránulos secretorios y cuerpos vesiculares; en la ultramicroscopía⁽⁸⁾ es típica la existencia de anomalías de las microvellosidades (variando entre ausencia, pobreza o distorsión en el borde externo), con inclusiones intracitoplasmáticas de las mismas.

El TI es actualmente un procedimiento terapéutico novedoso y la experiencia acumulada es escasa; a pesar de haber sido el intestino uno de los primeros órganos en trasplante, clínica y experimentalmente, los malos resultados obtenidos, casi sin excepción, con la ciclosporina en el trasplante intestinal (TI)⁽⁹⁾, junto a los progresos de la NP⁽¹⁰⁾, motivaron una pérdida de interés por el TI, cuya difusión no ha sido tan amplia como la de otros trasplantes de órganos sólidos; esta falta de paralelismo queda reflejada por el hecho de que durante el año 1998 se hayan realizado en Estados Unidos (datos proporcionados por la United Network for Organ Sharing, UNOS) un total de 13.159 trasplantes renales, 4.487 de hígado, 2.345 de corazón y 862 de pulmón, y sólo 69 trasplantes intestinales (TI), y que mientras que en Europa existan registrados un total de 32.857 trasplantes hepáticos hasta 1998 (datos del Registro Europeo de Trasplantes Hepáticos), la experiencia mundial en TI sea hasta mayo de 1999 de únicamente de 471 casos en 443 pacientes, y que sólo existan 64 centros en el mundo en donde se haya practicado esta técnica⁽²⁾.

No obstante, el TI es actualmente la única alternativa terapéutica posible para aquellos niños con FIP en los que la NP ha alcanzado sus limitaciones, niños en los que la NP es muy difícil de administrar (pérdidas de accesos venosos por trombosis del sistema venoso profundo) o produce complicaciones serias que las contraindican (daño hepático, etc.), o

que la hacen particularmente peligrosa⁽¹⁾. Conscientes de esta necesidad, y basado en un programa consolidado de trasplante hepático pediátrico, nuestro Hospital obtuvo en julio de 1997 la acreditación para la práctica del TI, habiendo valorado desde entonces un total de 20 niños con FIP, posibles candidatos a TI. Producto de este esfuerzo, en este primer TI realizado en España, y que abre las puertas para que esta nueva modalidad terapéutica pueda ser ofrecida a nuestros enfermos con posibilidades de éxito. Otros tres niños están actualmente en lista para trasplante, dos para trasplante combinado de hígado e intestino, y uno para trasplante de intestino asilado. Este enfermo padece también una EIM.

El caso que presentamos tiene el interés añadido de haberse respetado la válvula ileocecal y el colon del enfermo en su totalidad. En la EIM los enterocitos del colon expresan, aunque en menor grado, las lesiones, y pueden participar en la diarrea secretora; la práctica habitual era extirpar el colon, casi en su totalidad durante el trasplante. Hasta dónde nos ha sido posible averiguar, este caso es el segundo descrito en el mundo, en el que se conserva el colon en un TI por esta enfermedad⁽¹¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Santamaría M. Trasplante intestinal: presente y futuro. *An Esp Pediatr* 1999;**50**:222-224.
2. Grant D. *Update on international small bowel transplant registry*. VI International Small Bowel Transplant Symposium, 1999; October 6-9.
3. Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillous atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1992;**14**:380-396.
4. Davidson G, Cutz E, JR H, DG G. Familial enteropathy: a syndrome of protracted diarrhea from birth, failure to thrive, and hypoplastic villous atrophy. *Gastroenterology* 1978;**75**:783-790.
5. Cutz E, Rhoads J, Drumm B, Sherman P, Durie P, Forstner G. Microvillous inclusion disease: an inherited defect of brush-border assembly and differentiation. *New England Journal of Medicine* 1989;**320**:646-651.
6. Raafat F, Green NJ, Nathavitharana KA, Booth IW. Intestinal microvillous dystrophy: a variant of microvillous inclusion disease or a new entity? *Human Pathology* 1994;**25**:1243-1248.
7. Groisman G, Ben-Izhak O, Schwersenz A, Berant M, Fyfe B. The value of polyclonal carcinoembryonic antigen immunostaining in the diagnosis of microvillous inclusion disease. *Human Pathology* 1993;**24**:1232-1237.
8. Bell SW, Kerner JA, Sibley RK. Microvillous inclusion disease. The importance of electron microscopy for diagnosis. *The American Journal of Surgical Pathology* 1991;**15**:1157-1164.
9. Schroeder P, Goulet O, Lear PA. Small bowel transplantation: European experience. *The Lancet* 1990;**336**:110-111.
10. Ricour C, Gorski AM, Goulet O y cols. Home Parenteral Nutrition in Children: 8 Years of Experience with 112 Patients. *Clinical Nutrition* 1990;**9**:65-71.
11. Bunn S, Beath S, McKeirnan P y cols. *Treatment of microvillous inclusion disease by intestinal transplantation: retention of the native ileocecal valve and colon improves outcome*. VI International Small Bowel Transplant Symposium, 1999; October 6-9.