

Resultados de un programa de trasplante intestinal. Cinco años después*

F. Hernández, M. López Santamaria, M. Gámez, J. Murcia, N. Leal, G. Prieto, M. Molina, J. Sarriá, E. De Vicente, Y. Quijano, J. Nuño, E. Frauca, P. Jara, J. Tovar

Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN: Introducción. Más de dos terceras partes de los trasplantes de intestino (TI) realizados en el mundo corresponden a receptores menores de 18 años.

Objetivo. Analizar nuestra experiencia en trasplante intestinal cinco años después del comienzo del programa.

Pacientes. En el periodo 1997-2002 se valoraron 41 niños con fallo intestinal (FI), 19 fueron incluidos en lista de espera (LE) de TI. Las causas de FI fueron intestino corto (14) trastornos de la motilidad intestinal (3) y alteraciones congénitas del epitelio intestinal (2). La mediana de edad en el momento de la inclusión en lista fue de 0.9 años y la mediana de peso 6.4 kg. Diez fueron incluidos como candidatos a trasplante de hígado e intestino (THI), 7 para intestino aislado (TIA), y 2 para trasplante multivisceral (TMV). Las causas iniciales de inclusión en lista fueron: fibrosis/cirrosis hepática (10), fibrosis hepática en evolución en candidatos a TIA para evitar la necesidad de un futuro THI (5), diarrea intratable (1), sepsis de repetición asociada a catéter (1), pérdida de accesos venosos (1), y mala calidad de vida (1).

Resultados. Cinco niños fallecieron en LE después de una mediana de tiempo en LE de 325 días. Siete permanecen en lista (mediana 139 días); en 3 de ellos la indicación pasó de TIA a THI debido a progresión del daño hepático. Se realizaron 7 trasplantes en 6 niños (1 TMV, 2 TIA, 4THI) después de una mediana tiempo en LE de 352 días. Seis de los siete injertos alcanzaron una función normal. Dos presentaron rechazo, uno con buena respuesta al tratamiento médico y otro requirió una enterectomía del injerto y posterior THI. Dos niños fallecieron, uno por problemas hemodinámicos desencadenados por hemorragia tras de una biopsia hepática; y otra niña 29 meses después del THI por enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Conclusiones. El trasplante intestinal es una alternativa real en nuestro país para el tratamiento de niños con fallo intestinal. Los principales problemas de tipo inmunológico (rechazo y enfermedad linfoproliferativa). La escasez de donantes de bajo peso una dramática limita

ción al programa de TI que plantea la necesidad de alternativas quirúrgicas

PALABRAS CLAVE: Trasplante intestinal; Fallo intestinal; Niños.

RESULTS OF AN INTESTINAL TRANSPLANTATION PROGRAM IN SPAIN. FIVE YEARS LATER

ABSTRACT: Background. More than two thirds of all intestinal transplantations (ITx) performed around the world correspondent to recipients younger than 18.

Objective. To analyze our 5-year experience in pediatric ITx.

Patients. We assessed the outcome of the 19 children included in list out of 41 patients considered for ITx from 1997. The main cause of intestinal failure was short bowel syndrome (14) followed by intestinal motility disorders (3) and congenit disorders of intestinal epithelium (CDIE) (2). The median of age, at the moment of including in the list, was 0.9 years (range 0.4-17) and median of weight was 6.4kg (range 0.4-29.3). Ten children were included for liver and small bowel transplantation (LSBTx), 7 to isolated small bowel (SBTx), and 2 for multivisceral transplantation (MVTx). Indications for SBx were hepatic fibrosis/cirrhosis (10), hepatic fibrosis in evolution (5) (to avoid later LSBTx), intractable diarrhoea (1), recurrent line infections (1), lost of central vein access (1), and bad quality of life in one. **RESULTS:** Five children died in the waiting list, after a median time of 325 days (range 19-581). Seven remain in the waiting list (median 139 days, range 30-778). In 3 of these the indication changed from SBTx to LSBTx because of progression to end stage liver disease. Six children received seven grafts (1 MVTx, 4 LSBTx, 2 SBx) after a median time in the waiting list of 352 days (range 66-732). Six out of seven grafts achieved normal function and all survivals reached full digestive autonomy after Tx. We had to rejection episodes, one with good response to medical treatment and one that required removal of intestinal allograft and later LSBTx. Two children died 1 because of problem not related to the procedure (hemorrhage following liver biopsy) and one girl died 29 months after transplant due to post-transplantation lymphoproliferative disease.

Conclusions. ITx is a realistic alternative in our country for children with intestinal failure. The main problems are immunologic (rejection, lymphoproliferative and disease) Shortage of small weight donors is a dramatic limitation that prompts the discussion of surgical alternatives.

KEY WORDS: Intestinal transplantation; Intestinal failure; Children.

Correspondencia: Francisco Hernández Oliveros. Paseo de la Castellana, nº 261.28046. Madrid.

e-mail: pacoherh@wanadoo.es

*Trabajo presentado en el XLIII Congreso de La Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (Valencia 2003).

Recibido: Mayo 2003

Aceptado: Agosto 2003

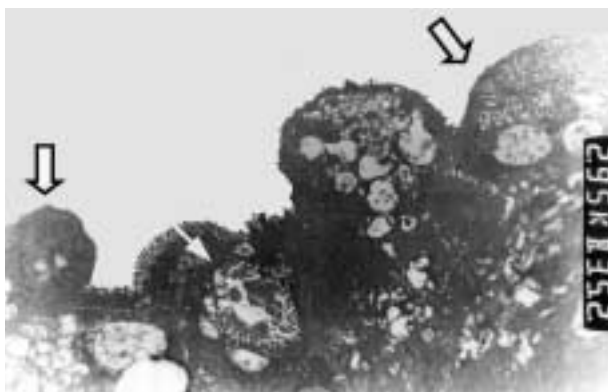


Figura 1. Enfermedad de inclusión a microvellosidades. Microscopía electrónica en biopsia yeyunal. Ausencia de microvellosidades en el borde externo (flechas gruesas), e inclusiones intracitoplasmáticas de microvellosidades (flecha fina). Caso de experiencia personal. Imagen cedida por el Dr. J. Larrauri.

INTRODUCCIÓN

El trasplante intestinal (TI) se ha convertido en menos de una década en una opción terapéutica viable en los casos de fallo intestinal (FI) tras el fracaso de la nutrición parenteral que sigue siendo la primera opción terapéutica⁽¹⁾. Se trata de un procedimiento terapéutico todavía novedoso, y la experiencia acumulada es aún escasa. Hasta el 31 de Mayo de 2001 se habían realizado en todo el Mundo menos de 700 trasplantes, siendo 55 los hospitales con experiencia en el procedimiento^(2,3). Actualmente la indicación de TI se limita a casos de FI en los que la NP ha alcanzado sus limitaciones, bien por que sea difícil de administrar (pérdida de accesos venosos profundos) o por que produzca complicaciones serias que la contraindican⁽⁴⁾.

Estas circunstancias se producen con mayor frecuencia en la edad pediátrica, por lo que el TI, a pesar de no ser una técnica exclusiva del niño, es en la Pediatría donde más razón tiene de ser y donde más se justifica; el carácter de «tratamiento curativo» que posee el TI, lo hace por otra parte especialmente indicado en el niño, dada su mayor esperanza de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde Julio de 1997 se han evaluado en el Hospital Universitario La Paz 41 niños con FI potenciales candidatos del procedimiento. De ellos, 19 fueron incluidos como candidatos a TI. Las causas de FI fueron SIC en 14 (5 por vólvulo, 4 por enterocolitis necrotizante, 3 por atresia, 1 gastrosquisis y 1 por isquemia intestinal), trastornos de motilidad en 2 (1 Hirschsprung extenso y 1 pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica) y diarreas en 2 (Enfermedad de

inclusión a microvellosidades en 1 (Fig. 1) y displasia microvellositaria en 1). Las causas de inclusión en lista fueron: enfermedad hepática evolucionada en 10, fibrosis hepática en evolución en 5 (candidatos a TIA para evitar la necesidad futura de un THI), diarrea intratable en 1, sepsis de repetición relacionadas con catéter en 1, pérdida de accesos venosos en 1 y mala calidad de vida en 1. La modalidad de TI elegida en el momento de la inclusión en LE fue: THI en 10, TIA en 7 y TMV en 2. Tres de los incluidos inicialmente para TIA fueron posteriormente pasados a candidatos a THI por progresión de la fibrosis hepática. La mediana de edad y peso fue de 0,9 años y 6,6 kg (rangos 0,4-15,7 años y 4,0-24 kg respectivamente).

La monitorización del injerto intestinal se hizo mediante endoscopias rutinarias (dos semanales las primeras ocho semanas) y a demanda cuando la situación clínica lo requiera, siempre con toma de biopsias.

La inmunosupresión se realizó con cuádruple terapia con FK-506, esteroides, anticuerpos monoclonales anti receptores de interleukina, y azatioprina. Los episodios de rechazo se trataron con bolos de esteroides.

Se administraron antibióticos sistémicos, incluidos antifúngicos. También se usaron antivirales (ganciclovir intravenoso seguido de aciclovir o ganciclovir oral), así como la descontaminación selectiva intestinal los tres primeros meses postrasplante.

RESULTADOS

Seis niños han sido trasplantados hasta el momento (4 THI, 2 TIA, 1 TMV), con un tiempo de evolución que oscila entre los 1 y 42 meses. La niña que recibió el trasplante multivisceral sigue hospitalizada en el momento de esta revisión, cuatro meses después del trasplante, tras numerosas complicaciones metabólicas las funciones hepática y renal son normales y ha alcanzado autonomía digestiva completa, aunque recibe nutrición enteral. Dos niños presentaron rechazo, un niño (TIA) con buena respuesta al tratamiento médico y una niña sometida a TIA se hubo de extirpar el injerto intestinal por rechazo agudo exfoliativo para evitar la muerte por sepsis, debido al deterioro de la función hepática tras el rechazo se consideró candidata a THI y fue retransplantada 6 meses después. Una niña desarrolló a los 6 meses del trasplante un trastorno linfoproliferativo (linfoma de células B) relacionado con primoinfección a virus de Epstein Bar. Fue tratada con retirada de inmunosupresión y monoquimioterapia de baja dosis⁽⁵⁾, y falleció a los 29 meses del trasplante. Otro niño (THI) con buena función hepática y autonomía digestiva falleció por complicaciones desencadenadas por una biopsia hepática con hemorragia masiva.

En uno de los THI se procedió a hepatectomía ex vivo del lóbulo derecho por desproporción entre peso de donante (12,5 kg y peso del receptor 7,0 kg). En un niño de 4,5 kg sometido

do a THI se utilizó un donante neonatal. En ninguno de los trasplantes realizados se incluyó el colon en el injerto.

La mortalidad pretrasplante ocurrió en 5 casos, todos en candidatos a THI con SIC y en niños de muy bajo peso (mediana 5,2 kg). Uno de ellos falleció en quirófano cuando se preparaba para recibir un injerto multivisceral procedente de donante neonatal (Fig. 2). Se trataba de un niño con aganglionismo intestinal casi total que había recibido un trasplante hepático de donante vivo seis meses antes debido al deterioro grave de la función hepática coincidiendo con un periodo de ausencia de donantes. La mediana de tiempo de espera fue de 315 días. La mortalidad es superior si se considera que otros 3 niños, referidos de otros centros fallecieron al poco de ingresar, antes de que se pudieran solucionar los graves problemas agudos que presentaban, y antes de ser incluidos por tanto como candidatos a TI.

DISCUSIÓN

El TI es un procedimiento todavía tiene una elevada morbilidad y mortalidad^(6, 7). Entre las razones que lo justifican destacar la gran carga antigénica que supone el aloinjerto intestinal, y el ser el intestino un órgano que incluso en condiciones normales está colonizado por gérmenes⁽⁸⁾. Las complicaciones inmunológicas e infecciosas son mucho más frecuentes en el TI, siendo además habitual la asociación de ambos fenómenos, pues los episodios de rechazo rompen la integridad de la pared intestinal y facilitan el paso de microorganismos a través del intestino (traslocación bacteriana). La principal causa de muerte en el TI, según el Registro Internacional de TI es la sepsis, generalmente asociada a episodio previo de rechazo.

Un 75% de los pacientes que sobreviven al procedimiento consiguen autonomía digestiva completa⁽²⁾ y quedan libres de NP. La calidad de vida, estudiada recientemente por Sudan [9] es buena, aunque poco se sabe de la evolución a largo plazo de los supervivientes.

Un problema importante en ámbito pediátrico es la dificultad para encontrar donantes adecuados al receptor pediátrico de muy bajo peso. El problema es especialmente acuciante en los candidatos a un THI, que habitualmente son niños de muy bajo peso, por su corta edad y por la malnutrición secundaria a la hepatopatía. La cavidad abdominal está poco desarrollada y tiene una capacidad reducida como consecuencia del SIC neonatal, lo que obliga a utilizar donantes de un peso menor al del receptor limitando aun más la escasa disponibilidad de donantes. Consecuencia de lo anterior, el tiempo de espera de los candidatos a THI supera los 10 meses en lista, y la mortalidad pretrasplante en los menores de 2 años es próxima al 50%, mortalidad que habitualmente se relaciona con enfermedad hepática terminal consecuencia del fracaso progresivo de la función hepática mientras aguardan el trasplante.

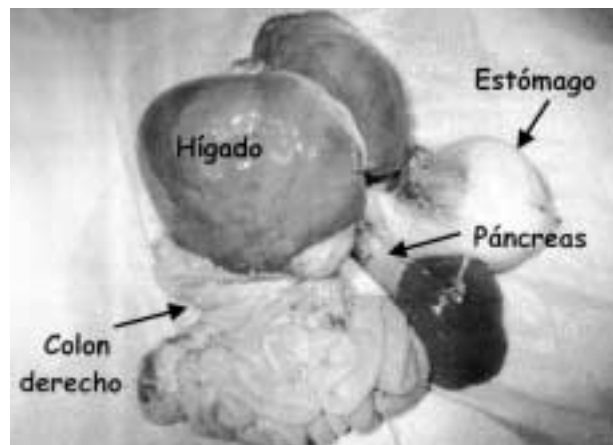


Figura 2. Injerto multivisceral que incluye estómago, duodeno, páncreas, hígado, intestino delgado y parte de intestino grueso.

Para evitar esta elevada mortalidad pretrasplante se han propuesto diversas estrategias:

1. Referencia precoz de niños con FI que no se manejan adecuadamente con NP, sin esperar a que el niño desarrolle un deterioro físico y nutricional importante⁽¹⁰⁾.
2. Uso de estrategias quirúrgicas: destinadas a incrementar las posibilidades de acceso al trasplante. Hasta el momento se han utilizado las siguientes:
 - *Reducciones hepáticas ex vivo*⁽¹¹⁾: Se ha utilizado tanto el lóbulo derecho como el izquierdo, y permite utilizar donantes de un peso hasta 4 veces el del receptor. Eventualmente tras la revascularización se puede además reseca una porción de intestino medio si existiera problema de espacio.
 - *Trasplante secuencial*: Usando cualquiera de las técnicas alternativas de trasplante hepático (reducción, bipartición o split, donante vivo), se trasplanta primero el hígado (el tiempo de espera en lista es mucho menor). Con ello la función hepática se normalizaría temporalmente, mejoraría el estado nutricional del niño (que ganaría por tanto peso), y se podría realizar un TIA unos meses más tarde sin la urgencia habitual en los candidatos a THI determinada por la situación de un hígado que falla.
 - *Trasplante simultáneo de ambos órganos por separado*, técnica que ha sido propuesta por Tzakis y cols.⁽¹²⁾ quien la ha utilizado en cuatro casos. La complejidad del procedimiento es superior respecto a la técnica de THI en bloque, pero pueden usarse donantes de un peso superior (hasta 10 veces), permite la enterectomía del injerto intestinal si falla (el rechazo es más frecuente en el intestino que en el hígado) evitando la muerte del enfermo, que puede ser posteriormente retransplantado, y abre la posibilidad al trasplante hepatointestinal con injerto de donante vivo. Hasta el momento, existen casos de TIA con injerto de donantes vivos, y si el THI de do-

nante vivo alguna vez llega a realizarse, tendría que ser usando la técnica del trasplante simultáneo separado.

- Trasplante hepático seguido de desdoblamiento y elongación intestinal: técnica usada por De Ville De Goyet y cols. en un caso⁽¹³⁾. Está indicada en aquellos niños con FI por SIC que por la longitud de intestino residual podrían completar la adaptación intestinal si dispusieran de tiempo, y en los que el principal factor limitante es el deterioro de la función hepática.

CONCLUSIONES

- El trasplante intestinal es una alternativa válida en nuestro país para el tratamiento del fallo intestinal en el niño.
- Los problemas principales son de tipo inmunológico como el rechazo y el síndrome linfoproliferativo.
- La escasez de donantes pequeños limita de forma dramática la posibilidad de conseguir injertos para candidatos de bajo peso lo cual hace necesario la búsqueda de alternativas quirúrgicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, Mazariegos G, Wu T, Murase N, Sindhi R, Martin D, Colangelo J, Zak M, Janson D, Ezzelarab M, Dvorchik I, Parizhskaya M, Deutsch M, Demetris A, Fung J, and Starzl TE. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg* 2001;**234**:404-416; discussion 416-407.
2. Grant D. *Small bowel registry*. VISBT Symposium, Editor. 2001: Stockholm (Sweden).
3. International Intestinal Transplant Registry, www.intestinaltransplant.org.
4. López Santamaria M. [Intestinal transplant: present and future]. *An Esp Pediatr* 1999;**50**:222-224.
5. Gross TG, Hinrichs SH, Winner J, Greiner TC, Kaufman SS, Sammut PH, Langnas AN. Treatment of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplantation with low-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 1998;**9**:339-340.
6. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, Mazariegos GV, Dvorchik I, Sigurdsson L, Di Lorenzo C, Abu-Elmagd K, Reyes J. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:27-32; discussion 32-23.
7. Goulet O. Intestinal failure in children. *Transplant Proc* 1998;**30**: 2523-2525.
8. Todo S, Reyes J, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Lee RG, Tzakis A, Rao AS, Starzl TE. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg* 1995;**222**: 270-280; discussion 280-272.
9. Sudan D, Iyer K, Horslen S, Shaw B, Jr, Langnas A. Assessment of quality of life after pediatric intestinal transplantation by parents and pediatric recipients using the child health questionnaire. *Transplant Proc* 2002;**34**:963-964.
10. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN, McDiarmid SV, Mittal N, Reyes J, Tzakis AG. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;**5**:80-87.
11. de Ville de Goyet J, Mitchell A, Mayer AD, Beath SV, McKiernan PJ, Kelly DA, Mirza D, Buckles JA. En block combined reduced-liver and small bowel transplants: from large donors to small children. *Transplantation* 2000;**69**:555-559.
12. Kato T, Nishida S, Mittal N, Levi D, Nery J, Madariaga J, Thompson J, Weppler D, Ruiz P, Tzakis A. Intestinal transplantation at the University of Miami. *Transplant Proc* 2002;**34**:868.
13. Sharif KH, K; Beath S. *Successful isolated liver transplant followed by small bowel lengthening in a child with short gut syndrome and acute liver failure*. VISBT Symposium, Editor 2001: Stockholm (Sweden).