

Enfermedad inflamatoria intestinal y trasplante de órgano sólido: ¿Qué factores hay que considerar en el manejo? Revisión de la literatura a partir de un caso clínico

Rodrigo Quera P.¹, Tamara Pérez J.^{2,3}, Roberto Segovia M.^{1,3} y Roque Sáenz F.⁴

¹Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes.

²Becada de Gastroenterología.

³Servicio de Gastroenterología Hospital San Borja Arriarán.

⁴Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Recibido: 26 de agosto de 2013
Aceptado: 03 de octubre de 2013

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Quera Pino

Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441. Las Condes, Santiago. Teléfono: (+56 2) 26103842
E-mail: rquera@clc.cl

Inflammatory bowel disease and solid organ transplant. What factors must be considered for management? Case report and review of the literature

Inflammatory bowel disease (IBD), is a chronic condition, nevertheless its association with solid organ transplantation (SOT) is rare. Its presence stresses decisions on best options dealing with IBD management, immunosuppressive therapy and colorectal cancer (CRC) risks in this group of patients. Literature focused on this topic is scarce. Most of the literature corresponds to retrospective or case series of IBD patients submitted to hepatic orthotopic transplant, due to primary sclerosing cholangitis. The aim of this review is, from an individual clinical case, to tackle the different issues that could be of interest in patients requiring SOT, with or without previous IBD. The interest is focused on IBD evolution, *de novo*- active IBD and CRC risk. In conclusion, the most important point is that the need to perform a proctocolectomy is more related to the IBD severity than to the transplant itself. The recommendation is that these patients should be managed by a multidisciplinary team on a case by case analysis.

Key words: Inflammatory bowel disease, *de novo* inflammatory bowel disease, solid organ transplantation, primary sclerosing cholangitis.

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepatobiliar colestásica crónica auto-inmune que se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), principalmente colitis ulcerosa (CU)¹. Aproximadamente 60-80% de los pacientes con CEP presenta una EII asociada y cerca de 5% de los pacientes con EII desarrolla una CEP durante su vida¹. Pacientes con EII-CEP presentan con mayor frecuencia una CU extensa, mucosa rectal no comprometida, “backwash ileitis”, cáncer colorrectal (CCR), reservoritis y una disminución de la sobrevida que aquellos sin CEP¹. Estas características plantean la posibilidad que pacientes con EII-CEP representen una entidad fenotípica diferente a la de otras colitis crónicas². El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección en la CEP en etapa avanzada, con una excelente sobrevida del injerto y del paciente a 5 años¹. A pesar del pronóstico favorable post-trasplante, la evolución y desarrollo de la EII, el impacto de la terapia inmunosupresora y otros factores de riesgo asociados con estas condiciones y la historia natural de la CEP recurrente post-TH en contexto de una EII asociada

son aún controversiales³. El objetivo de esta revisión es revisar, a partir de un caso clínico, los diferentes aspectos relacionados con pacientes portadores de EII que requieren un trasplante de órgano sólido (TOS), destacando la evolución de la EII, el desarrollo de una EII-*de novo* y el riesgo de CCR.

Caso clínico

Mujer de 31 años, con antecedentes de CU izquierda diagnosticada a los 17 años, con manejo inicial con esteroides y posteriormente con mesalazina en dosis de 3 g/día. El año 2000 se diagnostica CEP en contexto de anorexia, prurito, coluria y acolia; los exámenes de laboratorio indicaban: Bilirrubina Total (BT) 3 mg/dL; Aminotransferasa Oxaloacética (GOT) 191 UI/dL; Aminotransferasa Pirúvica (GPT) 265 UI/dL; Fosfatasa Alcalina (FA) 1.464 UI/dL y Gama Glutamyl Transpeptidasa (GGT) 460 UI/dL, colangiografía magnética e histología compatibles. Se inicia tratamiento con ácido ursodeoxicólico (750 mg/

día), asociado a mesalazina, logrando inicialmente una respuesta clínica y de laboratorio. Sin embargo, el año 2007 evoluciona con evidencias de cirrosis hepática e hipertensión portal (ascitis, hemorragia digestiva por várices esofágicas, hiperesplenismo y *shunt* portosistémicos). El año 2008, presenta un *score* de Mayo para CEP de 3,25, compatible con alto riesgo y se realiza TH. Desde el punto de vista de su CU, la paciente se mantuvo en remisión manteniendo mesalazina 2 g/día. Post-TH se inició tratamiento inmunosupresor con solumedrol, tacrolimus y micofenolato (suspendido por diarrea). Al 4to día post-trasplante presentó alteración significativa de las pruebas hepáticas con BT 6,9; BD 4,6; GOT 1.420; GPT 1.130; FA 177 y GGT 306 y TC de abdomen-pelvis que mostró presencia de una trombosis de la vena porta, requiriendo anticoagulación con heparina, con lo cual se logró re-permeabilizar; con ello se obtuvo normalización de las pruebas hepáticas. La paciente evoluciona en forma favorable, manteniendo inmunosupresión con tacrolimus 4 mg cada 12 h y mesalazina 2 g/día (reinicio precoz post-trasplante). El año 2011, mientras cursaba el 2º trimestre del embarazo, la paciente presenta una reactivación de su CU, descartándose una infección por *Clostridium difficile* y colitis por citomegalovirus. Se inicia tratamiento con prednisona (1 mg/kg) con buena respuesta, realizándose cesárea a las 37 semanas (RN: peso 3.785 kg y talla 49 cm). En septiembre de 2012 y tras presentar una reactivación de su sintomatología digestiva, se realiza una colonoscopia que muestra una CU extensa con clasificación de Mayo *score* 2. Se decide optimizar terapia, aumentando la dosis de mesalazina a 4 g/día e iniciando azatioprina 2 mg/kg/día con una evolución clínica favorable y un control colonoscópico en abril de 2013, que muestra una CU extensa con clasificación de Mayo de *score* 0-1. Actualmente se mantiene asintomática tanto desde el punto de vista de su CU como de una recidiva de la CEP, encontrándose en tratamiento con prednisona 5 mg/día, tacrolimus para niveles de 5 ng/dL, mesalazina 3g/día y azatioprina 100 mg/día y con indicación de mantener control anual con colonoscopia.

Discusión

La presencia de una EII activa al momento del trasplante y un intervalo corto entre el diagnóstico de EII y el TH han sido señalados como factores de riesgo de exacerbación de la EII post-trasplante⁴. Pese al efecto protector de la nicotina en la CU, hay estudios que han sugerido que un hábito tabáquico activo al momento del TH está asociado con un riesgo de reactivación post-trasplante⁵. Ni la actividad de la EII, ni el uso de inmunosupresores o esteroides previo al TH predice la evolución post-trasplante⁵. Aunque

algunos estudios han sugerido que la gravedad de la CEP que requiere TH está asociada con una menor gravedad de la EII antes del trasplante⁶, no es posible afirmar si esto puede modificar la evolución de la EII post-trasplante.

La terapia inmunosupresora post-trasplante óptima para el control de la EII y la CEP permanece incierta. A pesar de la terapia inmunosupresora post-trasplante, aproximadamente 0-86% de los pacientes con EII pre-trasplante presentan una exacerbación de la actividad de la EII, sugiriendo que la inducción y mantención de la remisión de la EII preexistente puede ser un desafío^{4,7-9}. Aunque un número importante de pacientes requiere manejo con esteroides o colectomía por refractariedad al tratamiento^{4,5}, otros no presentarán cambios en su evolución e incluso podrán mejorar post-trasplante^{6,8-10}. Al momento de evaluar estos estudios, es importante considerar la heterogeneidad en los criterios de inclusión al definir la gravedad desde el punto de vista clínico/endoscópico, los criterios para modificar tratamiento, la refractariedad a tratamiento, etc.

Sin duda el tratamiento inmunosupresor utilizado en el manejo del trasplante puede jugar un rol en la evolución de los pacientes con EII. El uso de tacrolimus para prevenir el rechazo estaría asociado con el riesgo de reactivación de la EII post-trasplante^{4,10}. Por otra parte, azatioprina tendría un rol protector en la evolución de la EII post-trasplante^{4,9}, sugiriendo que la dosis debería ser la utilizada en pacientes con EII sin trasplante (2 a 2,5 mg/kg de peso/día) la cual es mayor a la utilizada en el manejo del paciente trasplantado sin EII (1 a 2 mg/kg de peso/día). Aunque el uso prolongado de esteroides post-trasplante parece estar asociado a una mejor evolución de la EII⁸, el riesgo de eventos adversos y la falta de eficacia como terapia de mantención en la EII contraindica su uso en pacientes con EII post-trasplante. El reinicio precoz de mesalazina post-trasplante sería un factor protector de una exacerbación de la EII¹⁰.

Las interacciones entre TOS, EII, tratamiento inmunosupresor, riesgo de CCR, necesidad de colectomía y un programa de vigilancia están evolucionando debido al desarrollo endoscópico y terapéutico¹¹. Pacientes con EII y TH debido a CEP con un colon intacto al momento del trasplante representan un subgrupo diferente, por lo que deben ser evaluados de manera separada al compararlos con aquellos con TH por CEP con colectomía o TOS por otras causas¹². La incidencia de CCR en pacientes con EII y TH por CEP con colon intacto varía entre 0 y 43,5 por 1.000 personas/año³. Esta diferencia se debería a la heterogeneidad de los pacientes incluidos, años de seguimiento y tiempo transcurrido desde el trasplante. En pacientes con EII y TH por CEP, el CCR ha sido localizado principalmente a nivel de ciego y colon ascendente

Casos Clínicos

sin existir diferencias con aquellos diagnosticados pre-trasplante¹³. Esta distribución en el colon derecho antes y después del TH confirma el efecto citotóxico de los ácidos biliares secundarios hidrofóbicos sobre la mucosa colónica¹⁴.

Algunos estudios han señalado que pacientes con CEP que requieren TH tienen generalmente una CU leve, y menor incidencia de displasia y CCR⁶. Sin embargo, otros autores han demostrado que pacientes con CU-CEP pueden desarrollar rápidamente un CCR, sugiriendo una vigilancia cercana post-trasplante (colonoscopia anual antes y después del TH)¹⁵. Esta recomendación parece lógica si consideramos que en pacientes con CU-CEP, quienes presentan un mayor riesgo de desarrollar CCR o colangiocarcinoma, se ha sugerido realizar un control con colonoscopia e imágenes, especialmente de la vía biliar¹. Pacientes con EII-CEP pueden tener un grado mínimo de inflamación, lo que puede provocar una fase subclínica prolongada con una subestimación del riesgo de CCR⁶. Se ha demostrado presencia de displasia de alto grado y adenocarcinoma de colon en pacientes con EII y TH que se mantenían en remisión clínica⁷. Además, la infección por citomegalovirus y el tratamiento inmunosupresor dado post-trasplante podrían conferir un riesgo adicional de CCR¹⁶. Sin embargo, es planteable que sea la duración de la EII y no el TH el factor que esté relacionado con un mayor riesgo de CCR¹⁵. Con esta evidencia, pacientes con EII y TOS por una causa distinta a la CEP tendrían el mismo riesgo de CCR que aquellos pacientes con EII sin trasplante, manteniendo así las mismas recomendaciones de pesquisa de CCR.

Aunque dos meta-análisis han sugerido el rol del ácido ursodeoxicólico como protector de CCR en pacientes con EII-CEP¹⁷, se ha señalado que en pacientes trasplantados podría ser un factor de riesgo de CCR, planteando interrogantes acerca de su uso en este grupo de pacientes¹³.

Dada la gravedad en algunos pacientes con EII post-trasplante, se ha sugerido realizar una proctocolectomía en pacientes con EII refractaria previo al TH⁵. Sin embargo, la infección por *Clostridium difficile* durante el período pre y post-trasplante debe ser considerada dentro de las causas de reactivación y refractariedad de la EII. Por otra parte, la terapia biológica parece ser efectiva en la EII refractaria post-trasplante, presentando una respuesta clínica y curación de la mucosa, similar a la de los pacientes con EII sin TOS¹⁸. Se han descrito infecciones oportunistas y enfermedad linfoproliferativa asociada a virus Epstein-Barr en este grupo de pacientes, motivo por el cual deben ser consideradas al momento de definir el inicio de esta terapia. La proctocolectomía con reservorio es una opción en pacientes que no responden al tratamiento. Aunque el riesgo de reservoritis no

aumenta post-TH, esta complicación debe ser considerada en este grupo de pacientes¹⁹.

La CEP recurrente se presenta hasta en 50% de los pacientes trasplantados²⁰. La presencia de citomegalovirus, la duración de los esteroides, el rechazo agudo celular y el colon intacto post-trasplante serían factores predictores de esta complicación²⁰. La sobrevida post-trasplante por CEP a 5 años no se ve afectada por la presencia de EII concomitante⁵. Los eventos trombóticos son más frecuentes en pacientes con EII-CEP en comparación con el grupo que presenta sólo CEP⁵, situación que podría deberse al riesgo trombótico inherente a la EII²¹.

Aunque la mayoría de los pacientes con EII están en conocimiento de su enfermedad antes del TOS, un subgrupo de ellos puede iniciar una EII post-trasplante pese al tratamiento inmunosupresor²². Esta entidad conocida como EII-*de novo* abarca la CU y la EC, las que presentan una historia natural, tratamiento y pronóstico totalmente diferentes. La incidencia anual de la EII-*de novo* post-TOS es de 206 casos/100.000 la cual es mayor que en la población general²³. Aunque la EII-*de novo* ha sido descrita principalmente post-TH por CEP, también puede presentarse post-TH por otras etiologías, trasplante de otros órganos sólidos y de células *stem cells* hematopoyéticas²³. Alteraciones del patrón de moléculas asociado a daño (*damage-associated molecular pattern*-DAMP) y a patógenos (*pathogen-associated molecular pattern*-PAMP) han sido implicadas en el desarrollo de esta entidad²⁴. La presencia de citomegalovirus (donante positivo y receptor negativo) estaría involucrada no sólo en el desarrollo de rechazo del injerto, sino también en inducir la EII-*de novo*²². Tacrolimus tendría un rol en el desarrollo de esta entidad²². Aunque mesalazina, prednisona, azatioprina e infliximab han sido utilizados como tratamiento²², budesonida ha sido sugerida como terapia de primera elección en la EII-*de novo*, probablemente por su mayor compromiso a nivel de ciego y colon ascendente²⁵. Pacientes con EII-*de novo* presentan una respuesta al tratamiento más favorable que el grupo con EII recurrente, incluyendo una menor frecuencia de colectomía²².

En conclusión, aunque la asociación EII y TOS es infrecuente en la evolución y manejo de los pacientes con EII, algunas consideraciones deben ser tomadas en cuenta: la necesidad de una proctocolectomía estará determinada no por el TOS en sí, sino por la gravedad de la EII al momento del trasplante; el aumento del riesgo de CCR es mayor principalmente en aquellos que presentan una CEP asociada, por lo que deben mantener una vigilancia colonoscópica estricta; y, que el desarrollo de una EII-*de novo* debe ser considerado en el diagnóstico diferencial en pacientes con TOS o de células hematopoyéticas que presenten un cuadro clínico compatible. Es recomendable que estos

pacientes sean abordados por un equipo multidisciplinario experto, y analizados caso a caso.

Resumen

Aunque la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una condición crónica, la asociación de pacientes con EII y trasplante de órgano sólido (TOS) ocurre de manera muy infrecuente. Sin embargo, su presencia sin duda estresa las decisiones sobre cuáles son las mejores opciones en el manejo de la EII, la terapia inmunosupresora y el riesgo de cáncer colorectal (CCR) en este grupo de pacientes. Hasta la fecha, existe escasa literatura sobre este tema y la mayoría se basa en series retrospectivas y casos clínicos de pacientes

con EII que han sufrido un trasplante hepático por colangitis esclerosante primaria. El objetivo de esta revisión es mencionar a partir de un caso clínico, los diferentes aspectos relacionados con pacientes que requieren un TOS con o sin EII previa, destacando la evolución de la EII, el desarrollo de una EII-*de novo* y el riesgo de CCR. Sin duda, el punto más importante es que la decisión de realizar una colectomía está determinada por la gravedad de la EII y no por el TOS en sí. Es recomendable que estos pacientes sean abordados por un equipo multidisciplinario experto, y analizados caso a caso.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria *de novo*, trasplante órgano sólido, colangitis esclerosante primaria.

Referencias

- 1.- Singh S, Talwalkar JA. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 898-907.
- 2.- Jørgensen KK, Grzyb K, Lundin KE, Clausen OP, Aamodt G, Schrumpf E, et al. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and non-transplanted patients. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 536-45.
- 3.- Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1417-25.
- 4.- Haagsma EB, Van Denber AP, Kleibeuker JH, Slooff MJ, Dijkstra G. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 33-44.
- 5.- Joshi D, Bjarnason I, Belgaumkar A, O'Grady J, Suddle A, Heneghan MA, et al. The impact of inflammatory bowel disease post-liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Liver Int 2013; 33: 53-61.
- 6.- Navaneethan U, Venkatesh PG, Mukewar S, Lashner BA, Remzi FH, McCullough AJ, et al. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 540-6.
- 7.- Villamil A, De Paula JA, Galdame O, Piccioni H, Ciardullo M, De Santibañes E, et al. A Clinical course of inflammatory bowel disease in patients transplanted for primary sclerosing cholangitis. Acta Gastroenterol Latinoam 2008; 38: 252-9.
- 8.- Moncrief KJ, Savu A, Ma MM, Bain VG, Wong WW, Tandon P. The natural history of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation a single centre experience. Can J Gastroenterol 2010; 24: 40-6.
- 9.- Jørgensen KK, Lindstrom L, Cvcancarova M, Schrumpf E, Vatn MH, Boberg KM. Clinical course of inflammatory bowel disease in liver transplanted PSC patients: a Nordisc Multicenter Study. Gastroenterology 2012; 5 (Suppl 1): S7-8.
- 10.- Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB, Shostrom VK, Van den Berg AP, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and *de novo* disease. Am J Transplant 2006; 6: 1422-9.
- 11.- Naymagon S, Marion JF. Surveillance in inflammatory bowel disease: chromoendoscopy and digital mucosal enhancement. Gastrointest Endosc Clin N Am 2013; 23: 679-94.
- 12.- Sint Nicolass J, de Jonge V, Steyerberg EW, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Veldhuyzen-van Zanten SJ. Risk of colorectal carcinoma in post-liver transplantation patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant 2010; 10: 868-76.
- 13.- Jørgensen KK, Lindström L, Cvcancarova M, Castedal M, Friman S, Schrumpf E, et al. Colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation. A Nordic multicenter study. Scand J Gastroenterol 2012; 47: 1021-9.
- 14.- Marchesa P, Lashner BA, Lavery IC, Milsom J, Hull TJ, Strong SA, et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1285-8.
- 15.- Dvorchik I, Subotin M, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE, Wieand S, et al. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2002; 35: 380-4.
- 16.- Hanounieh IA, Macaron C, López R, Zein NN, Lashner BA. Risk of colonic neoplasia after transplantation for primary sclerosing cholangitis. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 269-74.
- 17.- Singh S, Khanna S, Pardi DS, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 1631-8.

Casos Clínicos

- 18.- Sandhu A, Alameel T, Dale CH, Levstik M, Chande N. The safety and efficacy of antitumour necrosis factor-alpha therapy for inflammatory bowel disease in patients post liver transplantation: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 159-65.
- 19.- Freeman K, Shao Z, Remzi FH, López R, Fazio VW, Shen B. Impact of orthotopic liver transplant for primary sclerosing cholangitis on chronic antibiotic refractory pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 62-8.
- 20.- Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, Hubscher S, Olliff S, Mirza D, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transplant* 2009; 15: 330-40.
- 21.- Quera R, Shanahan F. Thromboembolism-an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1971-3.
- 22.- Nepal S, Navaneethan U, Bennett AE, Shen B. *De novo* inflammatory bowel disease and its mimics after organ transplantation. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1518-27.
- 23.- Riley TR, Schoen Re, Lee RG, Rakela J. A case series of transplant recipients who despite of immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 279-82.
- 24.- Hampton DD, Poleski MH, Onken JE. Inflammatory bowel disease following solid organ transplantation *Clin Immunol* 2008; 128: 287-93.
- 25.- Barrit AS, Zacks SL, Rubinas TC, Herfarth HH. Oral budesonide for the therapy of post-liver transplant *de novo* inflammatory bowel disease: a case series and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1695-1700.