Ulceras digestivas en Trasplante Renal

Posgrado Cátedra Enfermedades Infecciosas R. Flieller Asistente Cátedra Enfermedades Infecciosas V.Frantchez Prof. Adjunta Cátedra Enfermedades Infecciosas J.Prieto



Invitados

- Cátedra de Nefrología
- Profesor Agregado de Trasplante Marcelo Nin
- Nefróloga de Trasplante Lucia Orihuela
- Asistente de Catedra Sofia San Roman
- Cátedra Anatomía patológica
- Profesor Agregado Dardo Centurión



Historia Clínica

- Sexo masculino. 51 años. Trabajador rural.
- Antecedentes personales:
- ✓ HTA. Ex tabaquista.
- ✓ Uropatía litiásica, nefropatía tubulointersticial crónica (NTIC), monorreno quirúrgico izquierdo. Reflujo vésicoureteral (RVU) con corrección en 1/2011.
- ✓ Enfermedad renal crónica, hemodiálisis desde 2011.

Noviembre de 2014 se realiza trasplante renal.



- Trasplante renal (TR): 5/11/2014.
- Donante cadavérico, SM, 24 años, muerte por TEC.
- Acto quirúrgico: Se destaca falsa ruta en colocación de sonda vesical.
- Profilaxis quirúrgica Ceftazidime 2 gr i/v
- Inmunosupresión:
- ✓ Inducción:

Basiliximab, Metilprednisolona.

✓ Mantenimiento: Prednisona (5-10 mg/días alternos), Tacrolimus (7 mg/día), Micofenolato de mofetilo (2 g/día).



Marcadores	Donante	Receptor
CMV IgG	Reactivo	Reactivo
HBVAgs	No reactivo	No reactivo
HBVAcs	Reactivo	Reactivo
HBVAc core	No reactivo	No reactivo
HCV	No reactivo	No reactivo
EBV IgG	Reactivo	Reactivo
HIV 1 y 2 Ag p24	No reactivo	No reactivo
VDRL	No reactivo	No reactivo
Toxo IgG	Reactivo	Reactivo
Chagas	No reactivo	No reactivo



Profilaxis:

- ✓ Pneumocystis jirovecii (PNJ) 48 hs post TR: TMP/SMX 1 comprimido Forte 3 veces/semana.
- ✓ CMV: No se realizó profilaxis para CMV.

Evolución:

- ✓ Buena recuperación de la función renal.
- ✓ Alta día 12 post TR.



Enfermedad actual

- F.I.: 29/12/2014. (54 días post TR). Servicio emergencia.
- M.C.: sangrado digestivo.
- E.A.: melenas 72 hs previo al ingreso con dolor tipo cólico.
 Acompañado de astenia, visión borrosa y fosfenos. Niega otros sangrados evidentes. No fiebre ni chuchos. Niega otra sintomatología.
- EF Lúcido, Tax: 36,0°C. Bien hidratado y perfundido. P y M: palidez cutáneo-mucosa, sin lesiones. Bucofarínge: sin lesiones Cardiovascular: RR 100 cpm.. PA120/70mmHg.. Abdomen: discreto dolor epigástrico. No defensa. No contractura. Sin otras alteraciones a destacar.



Paraclínica al Ingreso

	29/12/2014
Hemoglobina	5,5 g/dL
Hematocrito	17,7%
Glóbulos blancos	6120/mm ³
Linfocitos	1250/mm ³
Plaquetas	171000/mm ³
Función renal	Cr. 0,94 mg/dL, Azo. 0,56 g/L
Na/K	135 mEq/L 4,6 mEq/L
TP	88%



En suma

- Sexo masculino, 51 años.
- Trasplante renal < 2 meses.
- Bajo profilaxis para PNJ, no profilaxis para CMV.
- Hemorragia digestiva alta:
 - con síndrome funcional anémico.
 - sin repercusión hemodinámica.
 - no síndrome toxiinfeccioso



Planteos

Hemorragia digestiva alta etiologías

Inflamatoria/ Infecciosas

Gastritis erosiva, úlcera péptica.

- AAQ, MMF, corticoides.

Infecciosas

CMV

- Periodo mayor inmunosupresión
- No Profilaxis CMV

VHS

Mycobacterium TBC



Conducta al ingreso

- Diagnóstica
 - Fibrogastroscopía de urgencia
 - Diagnóstica (toma de biopsias para estudio histopatológico IHQ, estudio para micobacterias y micológico)
 - Eventualmente terapéutica.
 - Se solicita carga viral para CMV./ Ag pp65
- Terapéutica
 - Transfusión de concentrado de glóbulos rojos.
 - Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a doble dosis.



Gastroduodenoscopia

- Esófago, cardias y estómago normales.
- Bulbo y segunda porción duodenal: sin sangre fresca ni digerida en la luz.
 Próximo a rodilla duodenal mucosa congestiva, en cara posterior de bulbo: úlcera redondeada de 6 mm de diámetro aproximadamente, con fondo con fibrina.
- En rodilla duodenal y extendiéndose hasta sector proximal de DII se observan múltiples lesiones ulceradas, redondeadas, de entre 8 - 15 mm de diámetro, con bordes elevados, en una de ellas se observa restos de hematina en el fondo, el resto cubierto con fibrina. Sin estigmas de sangrado reciente.
- En suma: Sin evidencia de sangrado activo.
 Múltiples úlceras en duodeno (Forrest IIc y III)

Biopsias gástricas para investigación de Helicobacter pylori.



29/12/14 (D1 ingreso)

	30/12/2014 (D2 ingreso)
CV CMV	2500 copias/mL
Antigenemia CMV	



Interrogantes planteadas

1) Etiologías planteadas ante los hallazgos endoscópicos

1) Interpretación de CV CMV



Interpretación

- Diagnóstico de probable CMV visceral con compromiso digestivo
 - Periodo pos trasplante de mayor inmunosupresión
 - Ulceras digestivas
 - CV CMV detectable.



Conducta

- Se indica
 - Ganciclovir (GCV) 5mg / kg / 12hs i/v.
 - Duración del tratamiento: mínimo 2 a 3 semanas.
 - Monitorización: carga viral de CMV semanal.
- Suspender inmunosupresión transitoriamente
- Mantener dosis de inhibidor bomba de protones doble durante internación



Evolución

Clinicamente : Paciente no reiteró sangrado.

	29/12/2014 (D1)	2/01/2015 (D5)	15/01/2015 (D18)
Hemoglobina	5,5 g/dL	7,7 g/dL	9,9 g/dL
Hematocrito	17,7%	24%	32,4
Glóbulos blancos	6120/mm ³	5840/mm ³	5670/mm ³
Plaquetas	171000/mm ³	139000/mm ³	178000/mm ³
Función renal	Cr. 0,94 mg/dL, Azo. 0,56 g/L	Cr. 0,82 mg/dL Azo 0,45 g/L	Cr. 0,96 mg/dL Azo 0,17 g/L
TP	88%		



Evolución

	30/12/2014 (D2)	7/01/2014 (D8)	15/01/2015 (D16)
CV CMV	2500 copias/mL	< 50 copias/mL	<50 copias/mL
Antigenemia CMV		Negativo	

Inicio GCV IV

- Día 9 Se reinstauran inmunosupresores
- Día 15 Se otorga el alta completando tercera semana de tratamiento con valganciclovir 900mg c/12hs v/o e inhibidor bomba de protones v/o



Anatomía patológica

- Macroscopía:
- 1. Se reciben 4 fragmentos tisulares de 3x2 y 2x2 mm. IT.
- 2. Se reciben 2 fragmentos tisulares de 4x2 y 2x2 mm. IT
- Microscopía:
- Corresponde a borde de lesión ulcerada duodenal, asociada a proceso inflamatorio crónico inespecífico. No se observan microorganismos. Hallazgos morfológicos a correlacionar con datos clínicos, paraclínicos y endoscópicos. A pesar de que no se observa inclusiones nucleares con técnicas convencionales, se realizarán técnicas de inmunohistoquímica para descartar la presencia de CMV.
- Gastrítis crónica leve, no atrófica. No se observan microorganismos Helicobacter pylori simil.

Ausencia de malignidad en el material examinado

IHQ numeral sub 1: CMV negativo



31/12/14





Ulceras digestivas en Trasplante renal



IMPORTANCIA DEL TEMA



Susanna Sarkio Leena Halme Lauri Kyllönen Kaija Salmela

Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations

- Estudio retrospectivo
- 1445 TR. Período 1990-1999
- 147(10%) complicaciones intestinales severas
 - Complicación mas frecuente
 - Ulceras gastroduodenales
 - Complicación colonica

Complication	Number (n = 147)	Median time after transplantation (range)	
Gastroduodenal ulcers Perforated	57	0.6 Years (4 days-11.2 years)	
Bleeding	16		
Uncomplicated 2. Colon complications	38 31	0.4 Years (2 days-7.1 years)	
Diverticulitis with perforation	8	V.4 Teats (2 days-7.1 years)	
Diverticulitis without perforation	12		
Other colon perforations	8 .		
Colitis	3		
 Biliary complications 	18	3.7 Years (11 days-10.8 years)	gia.edu.uy



High frequency of ulcers, not associated with *Helicobacter pylori*, in the stomach in the first year after kidney transplantation

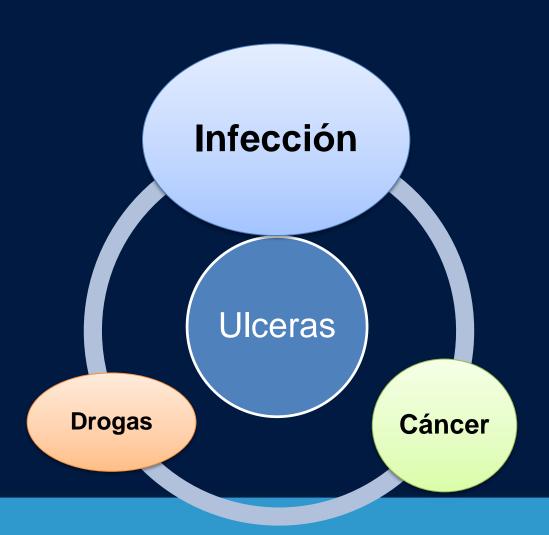
Gabor Telkes¹, Antal Peter¹, Zsolt Tulassay² and Argiris Asderakis³

- 2135 trasplantes renales 1994-2007
- 672 endoscopias en 543 pacientes
- Ulceras GD 92 (17%)
 - 52 (56,5%) gástricas
 - 33 (35.8%) duodenal
 - 7 (7.6%) de ambos gastroduodenales



ETIOLOGIA ULCERAS DIGESTIVAS







REVIEW

Gastrointestinal complications in renal transplant recipients

Claudio Ponticelli¹ and Patrizia Passerini²

- 1 Clinical Immunology Unit, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy
- 2 Department of Nephro-Urology, IRCCS Ospedale Maggiore, Milano, Italy

Orofaringeo

Infeccioso: CMV, VHS

Drogas: Inhibidor de la mTOR: Sirolimus

Esofago

Infeccioso: CMV, VHS, Candida sp

Gastro duodeno

Infeccioso: CMV

Drogas :MMF

Ulcera péptica

Neoplasia: SLP (VEB), Linfoma gástrico

(MALT) *H.pylori*. Linfoma intestino delgado

(Campilobacter jejuni)

Otros: Isquemia

Colon

- Infeccioso: CMV, Clostridium difficile, Mycobacterium TBC
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Drogas : MMF

www.infectologia.edu.uy

ROL DE AGENTES INFECCIOSOS



CMV



Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience

- 227 trasplantes órgano sólido
- 17% presentaron PCR CMV + en biopsias de ulceras digestivas

	CMV-PCR			
	Positive, n = 91 (%)	Negative, n = 136 (%)	χ ² p-valu	
Duodenitis	3 (3.3)	7 (5.1)		
Gastritis	37 (40.7)	53 (39.0)		
Duodenitis and gastritis	9 (9.9)	24 (17.7)		
∑ Endoscopic inflammative alterations	49 (539)	84 (61.8)	1.41	0.235
Duodenal ulcer	4 (4.4)	7 (5.1)		
Ventricular ulcer	9 (9.9)	9 (6.6)		
Duodenal and ventricular ulcer	3 (3.3)	3 (2.2)		
∑ Ulcerative alteration	16 (17.6)	19 (14.0)	0.55	0.460
Others (reflux disease, polypus, tumor, etc.)	3 (3.3)	26 (19.1)		
Normal mucosa	23 (25.3)	7 (5.1)	19.6	<0.000

Table 3. Endoscopic diagnoses in both

Susanna Sarkio Leena Halme Lauri Kyllönen Kaija Salmela

Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations

- Estudio retrospectivo
- 1445 TR
- 147(10%) complicaciones intestinales severas
 - Complicación mas frecuente
 - Ulceras gastroduodenales
 - Complicación colonica

4 /	\cap	ס/כ		(A)	\ /
	U	70	CI	V١	V

Complication	Number (n = 147)	Median time after transplantation (range)
Gastroduodenal ulcers	57	0.6 Years (4 days-11.2 years)
Perforated	3	
Bleeding	16	
Uncomplicated	38	
2. Colon complications	31	0.4 Years (2 days-7.1 years)
Diverticulitis with perforation	8	
Diverticulitis without perforation	12	
Other colon perforations	8	
Colitis	3	
3. Biliary complications	18	3.7 Years (11 days–10.8 years)



H. pylori



Helicobacter pylori in solid-organ transplant recipient Yoshihide Ueda and Tsutomu Chiba

Prevalencia es similar a la población no trasplantada.

Davenport A, Shallcross TM, Crabtree JE, et al. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. Nephron 1991; 59:597–601.

 Pacientes TR H.pylori tienen mayor prevalencia de ulcera peptica que los H. pylori negativos

Cocchiara G, Romano M, Buscemi G, et al. Advantage of eradication therapy for Helicobacter pylori before kidney transplantation in uremic patients. Transplant Proc 2007; 39:3041–3043.



Susanna Sarkio Leena Halme Lauri Kyllönen Kaija Salmela

Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations

- Estudio retrospectivo
- 1445 TR
- 147(10%) complicaciones intestinales severas
 - Complicación mas frecuente
 - Ulceras gastroduodenales
 - Complicación colónica

21% H. pylori

Complication	Number (n = 147)	Median time after transplantation (range)
Gastroduodenal ulcers Perforated Bleeding	57 3 16	0.6 Years (4 days-11.2 years)
Uncomplicated 2. Colon complications Diverticulitis with perforation	38 31 8	0.4 Years (2 days-7.1 years)
Diverticulitis without perforation Other colon perforations Colitis	12 8 3	
3. Biliary complications	18	3.7 Years (11 days-10.8 years)



Transpl Int 2004;17(9):505-10

Linfoma gástrico MALT *H. pylori* Indian J Gastroenterol DOI 10.1007/s12664-015-0537-8

ORIGINAL ARTICLE



Gastrointestinal complications in renal transplant recipients detected by endoscopic biopsies in a developing country

Linfoma duodenal Campilobacter jejuni

> SLP VEB

Estudio retrospectivo.

Periodo 2010-2011

200 pacientes

5 pacientes (3,4%) SLP intestino delgado



DIAGNÓSTICO

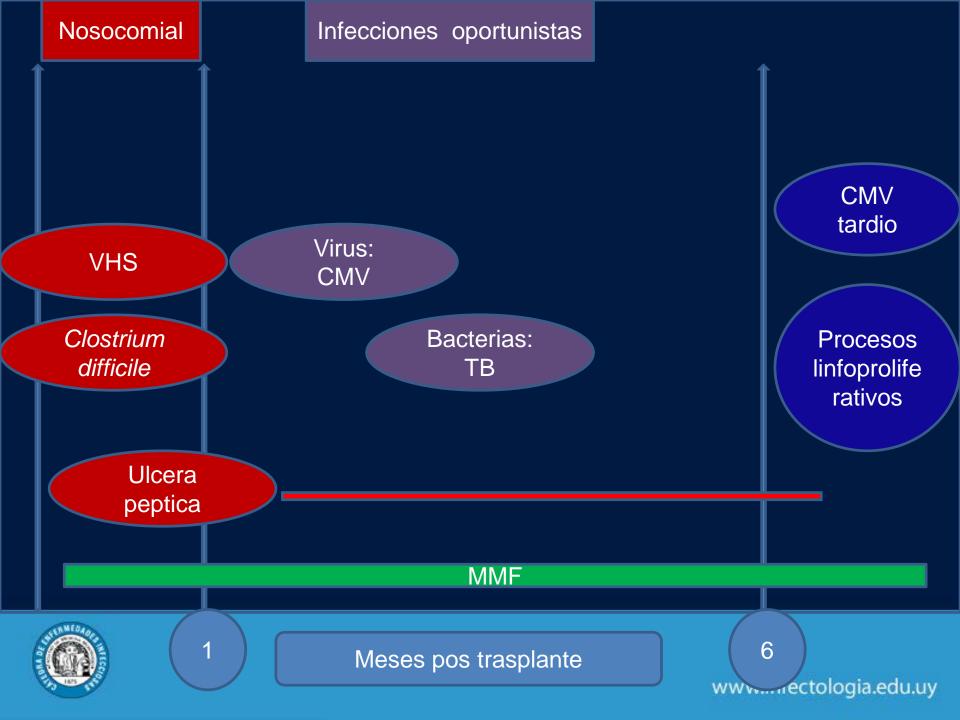


- 1) Tiempo de trasplante
- 2) Clínica orientadora
- 3) Profilaxis CMV
- 4) Uso de fármacos



- 1) Tiempo de trasplante
- Clínica orientadora
- 3) Profilaxis CMV
- 4) Uso de fármacos





- 1) Tiempo de trasplante
- 2) Clínica orientadora
- 3) Profilaxis CMV
- 4) Uso de fármacos



- Tiempo de trasplante
- 2) Clínica orientadora
- Profilaxis CMV
- 4) Uso de fármacos



CMV

- Fiebre
- Epigastralgia
- Hemorragia digestiva
- Dolor abdominal
- Diarrea

MMF

- Nauseas
- Vómitos
- Diarrea
- Apirexia

Ulcera péptica

- Nauseas
- Epigastralgia
- Hemorragia digestiva



- 1) Tiempo de trasplante
- 2) Clínica orientadora
- 3) Profilaxis CMV
- 4) Uso de fármacos

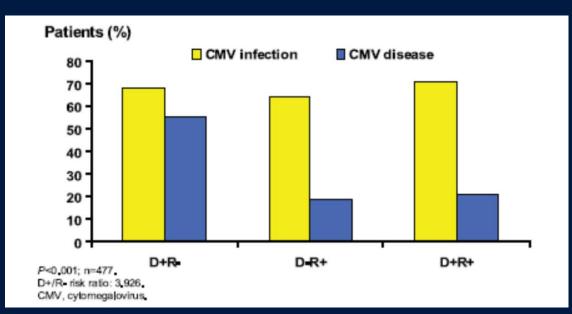


- Tiempo de trasplante
- Clínica orientadora
- 3) Profilaxis CMV
- 4) Uso de fármacos



The natural course of Cytomegalovirus and disease in renal transplant recipients

Estudio prospectivo. N: 477 TR.



La incidencia de enfermedad por CMV es casi 3 veces mayor (56% vs 20%; *P* < 0,001) en pacientes con Status +/- que en los grupos +/+ o -/+



- 1) Tiempo de trasplante
- 2) Clínica orientadora
- 3) Profilaxis CMV
- 4) Uso de fármacos



- Tiempo de trasplante
- 2) Clínica orientadora
- Profilaxis CMV
- 4) Uso de fármacos



Fármacos

MMF

Sirolimus

Corticoides

Antinflamatorios no esteroideos

Uso de anti h2 o inhibidores bomba de protones

Uso de ATB



ESTUDIOS PARACLINICOS



Endoscopía

Localización ulceras

Características macroscópicas

Biopsia: histopatología, cultivos.

Histopatología

Características histopatológicas. Búsqueda de *H.pylori*. Inmunohistoquimica . Biología molecular

Para clínica según orientación diagnóstica

Ag pp 65. Carga viral CMV.

Serología VHS

Carga viral VEB.

GDH. Toxina . PCR Closrtridium difficile

Test del aire espirado

Hemocultivos micobacterias

DESAFIOS DIAGNOSTICOS



CMV

- Endoscopia con biopsia de lesión
 - Histopatología: cuerpos inclusión intranucleares
 - Cultivo viral
 - Inmunohistoquimica
 - Biología molecular
- Sangre Periférica
 - PCR CMV
 - Ag pp 65



A comparative study of two histological techniques for the identification of cytomegalovirus infection in colorectal biopsies from patients with chronic inflammatory bowel disease

Table III. Colonic biopsy results for each histological technique

teamique				
	Study cases (n = 10)	Control subjects (n = 10)		
HE+/IHC+	14	0		
HE-/IHC-	35	33		
HE-/IHC+	12	0		
HE+/IHC-	3	0		
Total	64	33		

HE: hematoxylin-eosin; IHC: immunohistochemistry.

IHQ S= 89,7%

HE: 58,6%



A Comparison of CMV Detection in Gastrointestinal Mucosal Biopsies Using Immunohistochemistry and PCR Performed on Formalin-fixed, Paraffin-embedded Tissue

- Pacientes THP, VIH, Enfermedad inflamatoria intestinal
- 102 biopsias analizadas
- De 33 biopsias con IHQ +: 30 fueron + PCR
- De 55 biopsias con IHQ -: 18 fueron + PCR
- De 5 biopsias IHQ no fue concluyente : 1 fue PCR +

La PCR CMV complementa la IHQ teniendo el potencial de identificar nuevos casos de CMV

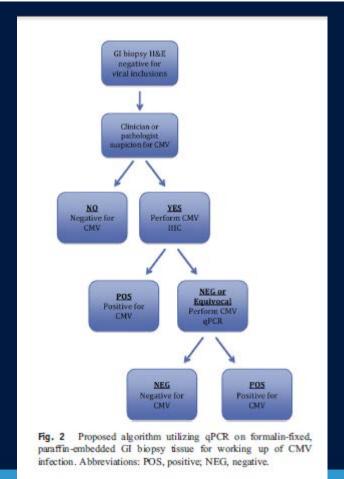


- De 91 biopsias + CMV por Histología: 88 PCR + S 96,7%
 - 40 biopsias adicionales CMV por Histología (mismos pacientes, lugar diferente o estudio realizado previamente)
 22 (55%) PCR+
- De 79 controles negativo: 1 PCR + E 98,7%
- 18 biopsias fueron negativas Por HE y no definitivas para IHQ
 - 14 PCR +.(78%)

La PCR CMV complementa la IHQ, identifica nuevos casos de CMV



qPCR increases sensitivity to detect cytomegalovirus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue of gastrointestinal biopsies $^{\stackrel{\sim}{\sim},\stackrel{\sim}{\sim}}$





CV CMV y Ag pp 65

Study	Patient type	Assay	Sensitivity ^a (%)	Specificity ^b (%)	Notes
Present report	SOTRs	Qualitative PCR	4/4 (100)	NA	
	SOTRs	Quantitative PCR	4/8 (50)	NA	
Eid et al. (11)	SOTRs who had received VGCV prophylaxis	Quantitative PCR	8/8 (100)	NA	All were D+/R-; all developed clinical or genotypic GCV resistance
Halme et al. (12)	OLT recipients	pp65 antigen	5/10 (50)	NA	Criteria for pp65 antigen positivity not noted
Jang et al. (7) ^c	All	pp65 antigen ^d	28/51 (55)	56/64 (88)	
	TXP recipients ^e	pp65 antigen	15/20 (75)	20/23 (87)	
	All	Quantitative PCR	12/27 (44)	7/8 (88)	PCR performed
	TXP recipients ^e	Quantitative PCR	9/14 (64)	3/3 (100)	on subgroup of total
Fica et al. (10)	SOTRs with CMV end-organ disease ^f	pp65 antigen ^d	18/31 (58)	NA	
	SOTRs with CMV end-organ disease ^f	Quantitative PCR	8/11 (73)	NA	PCR performed on subgroup o total

^a Number of patients testing positive/number of patients with CMV GI disease.



Clinical Utility of Viral Load in Management of Cytomegalovirus Infection after Solid Organ Transplantation

Raymund R. Razonable, Randall T. Haydenb

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and the William J. von Liebig Transplant Center, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA^a; Department of Pathology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA^b

- Falta de estandarización de sus resultados hace difícil plantear un punto de corte y la interpretación de los valores de bajas cargas virales.
- Fenómeno de compartimentalización Enfermedad CMV digestivo con carga viral negativa.



Detection of Cytomegalovirus DNA in Plasma as an Adjunct Diagnostic for Gastrointestinal Tract Disease in Kidney and Liver Transplant Recipients

81 pacientes

20 pacientes con CMV GI confirmado

17 pacientes CV CMV detectable

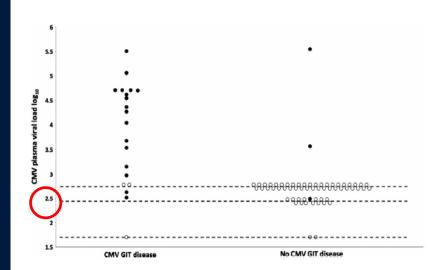
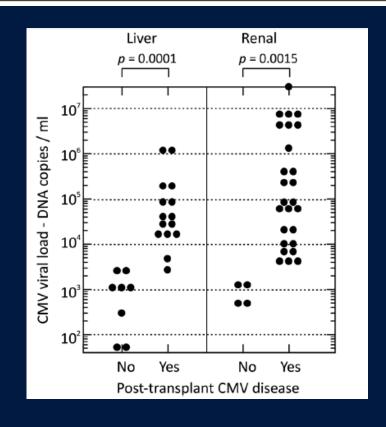


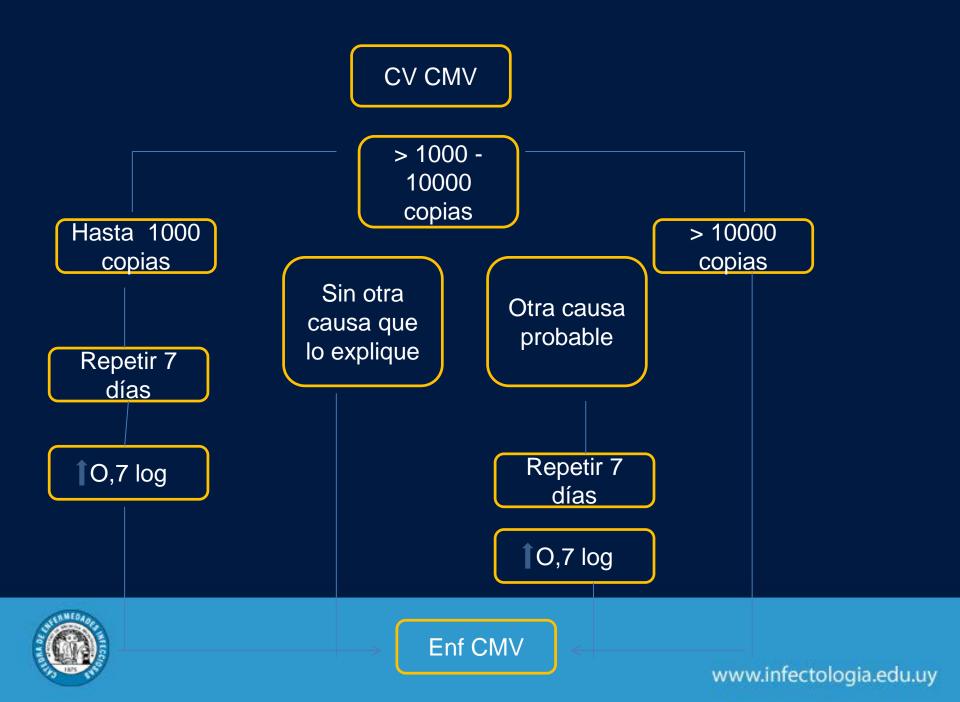
Figure 2. Cytomegalovirus (CMV) plasma viral load (DNA) for each patient with suspected CMV gastrointestinal (GI) text disease, measured within 15 days of GI text biopsy. Solid circles represent patients with detectable CMV DNA; open circles, patients with undetectable CMV DNA, at the lower limits of detection of the assay in use at the time. Three quantitative polymerase chain reaction assays were used during the study period, with varying lower limits of detection (600, 300, and 50 copies/ml) represented by dotted lines.



High Risk of Cytomegalovirus Infection Following Solid Organ Transplantation Despite Prophylactic Therapy







Para llevar a casa

- La patología ulcerosa a nivel GI es en TR un problema vigente .
- Agentes Infecciosos juegan un rol preponderante.
- Aplicar adecuadas medidas de profilaxis ayudan a disminuir esta complicación.
- CMV continua siendo un desafío diagnóstico.





