

UTILIDAD DE LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO EN LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

R. Gómez-Espín¹, A. López-Higueras¹, P. Gallego², C. Castilla-Llorente¹, H. Hallal¹, E. Pérez-Cuadrado Martínez¹

¹Sección de Aparato Digestivo. ²Servicio de Hematología y Oncología Médica. HGU. Morales Meseguer. Murcia.

Resumen

La Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Estos pacientes presentan un estado de inmunosupresión que les hace más susceptibles a enfermedades infecciosas, por ello es imprescindible realizar el diagnóstico precoz de EICH porque el manejo terapéutico de ambas entidades es radicalmente distinto.

En su afectación digestiva (EICH-D) el diagnóstico está basado en el estudio endoscópico e histológico de antro y duodeno mediante gastroscopia y de colon mediante colonoscopia, sin embargo, es el intestino delgado (ID) la localización más frecuente, siendo este tramo del tubo digestivo de acceso difícil mediante técnicas endoscópicas.

Por ello, la cápsula endoscópica de intestino delgado (CE) es la técnica de primera línea en el diagnóstico de EICH-D siendo, además, no invasiva y ofreciendo una evaluación completa del tracto gastrointestinal.

Presentamos en nuestro estudio un análisis retrospectivo de 548 cápsulas endoscópicas de ID realizadas en nuestro hospital desde Noviembre 2008 a Julio 2011, con el objetivo de analizar la utilidad diagnóstica de ésta técnica en la EICH-D y valorar el impacto terapéutico que ello supone para estos pacientes.

Introducción

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento ampliamente utilizado en los últimos años para el manejo de diversas enfermedades hematológicas. Cuando existe disparidad entre los antígenos del donante y el huésped, se puede producir una reacción mediada por los linfocitos T del donante contra ciertos tejidos del huésped y que se conoce como Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH), constituyendo la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. La afectación principal de la forma aguda (en los primeros 3 meses del TPH) suele ser en piel, sistema hepatobiliar y tracto gastrointestinal¹. La forma crónica (aparece después de los 3 primeros meses) tiene una afectación de carácter multiorgánico².

La EICH tiene una incidencia que varía entre el 10 y el 90% según la fuente de progenitores, el tipo de donante y el tipo de TPH. La afectación del tracto gastrointestinal (EICH-D) supone entre el 30 y el 80% de los casos y entre un 15 y un 20% en su forma grave.

CORRESPONDENCIA

Rosa Gómez Espín
Avda. Marqués de los Vélez s/nº
Secretaría de Digestivo. 7ª planta.
HGU. Morales Meseguer
30007 Murcia
rgomezespín@hotmail.com

Dado que la localización más frecuente de la EICH-D es el intestino delgado (ID)³ y que éste no es accesible por la técnicas endoscópicas convencionales (gastroscopia y colonoscopia), se ha planteado que la cápsula endoscópica de intestino delgado (CE) podría tener un papel relevante en el diagnóstico precoz de la EICH-D y en el manejo posterior de estos pacientes.

Material y método

Material: se ha utilizado un equipo de cápsula endoscópica de la firma Given Imaging con una versión software Rapid 6, además del aparataje habitual para colocación de la cápsula endoscópica y cápsulas Pillcam SB2 de intestino delgado⁴.

Método: se ha realizado un análisis retrospectivo de una serie de 548 CE de ID realizadas en nuestra Unidad de manera consecutiva desde Noviembre de 2008 a Julio de 2011.

Como criterio de inclusión se estableció la solicitud de CE por el Servicio de hematología y oncología médica de nuestro centro por sospecha de EICH-D aguda o crónica, según el protocolo de solicitud de CE a nuestra Unidad de ID. Se investigaron los resultados de las gastroscopias y colonoscopias realizadas previamente a estos pacientes, en caso de haber sido solicitadas por el S. de hematología y oncología médica, así como los informes de Anatomía Patológica de las muestras obtenidas, según protocolo de nuestra Unidad para EICH (4 biopsias en antro y duodeno en gastroscopias y 4 biopsias en recto en colonoscopias).

Como criterio de exclusión se estableció el diagnóstico de EICH-D previo a la realización de la CE y confirmado mediante gastroscopia y/o colonoscopia.

Las variables analizadas fueron: lesiones identificadas en ID, tramo de afectación de las mismas (yeyuno proximal, medio y distal e ileon proximal, medio y distal), tiempo de tránsito intestinal, tiempo de paso gástrico, lesiones identificadas fuera de ID e impacto terapéutico del diagnóstico de CE.

Metodología estadística: estudio descriptivo de las variables analizadas.

Resultados

Hemos hallado 19 pacientes que cumplían el criterio de inclusión, lo que constituye un 3.46% del total de la serie analizada. De ellos, 9 eran mujeres y 10 hombres. La edad mediana fue de 43.6 años (rango 15 - 67). De las exploraciones realizadas, en 2 casos (10.5%) no resultaron válidas por retención gástrica de la CE sin paso a ID. De las exploraciones válidas en 4 casos (23.5%) la CE no consiguió atravesar la válvula ileocecal, aunque si demostró lesiones significativas para realizar un diagnóstico positivo o negativo. En 16 pacientes (84.2%) se consiguieron identificar lesiones que, en diferentes grados de probabilidad, podían ser compatibles con una EICH-D, no existiendo una distribución preferencial en cuanto a los segmentos afectados.

Las lesiones encontradas han sido muy polimorfas: erosiones, edema congestivo, úlceras, estenosis, atrofia vellositaria, petequias, red vascular visible, etc. Algunas de ellas pueden apreciarse en las **figuras 1 - 9**. En 9 pacientes (47.4%) se realizó confirmación histológica mediante biopsias tomadas en 3 casos mediante gastroscopia y en 6 casos mediante colonoscopia. En 6 casos (31.6%) las biopsias fueron inespecíficas o no concluyentes, en 1 caso (5.2%) la biopsia no confirmó la EICH-D y en 3 casos (15.8%) no se realizó la toma de biopsias. Se pueden apreciar algunos hallazgos histológicos en las **figuras 10 - 13**.



Figura 1

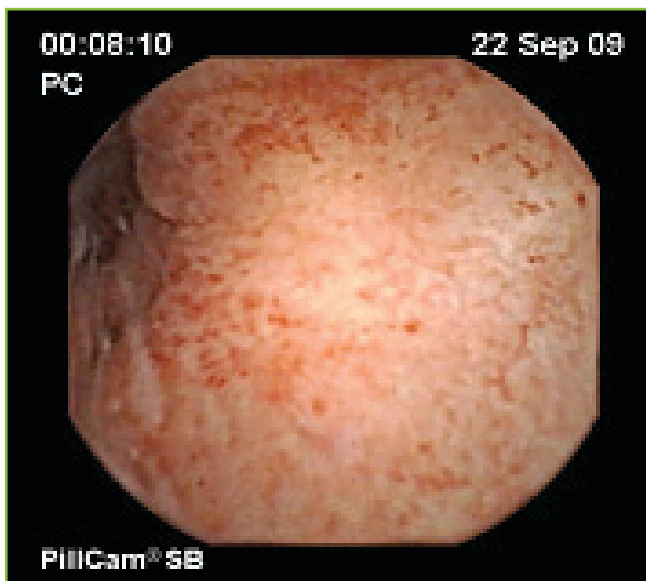


Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7



Figura 8



Figura 9

La variable tiempo de paso gástrico se pudo analizar en 17 exploraciones, mientras que en 2 existió retención gástrica de la CE. La mediana de tiempo de paso gástrico fue de 1 h. 6' (rango entre 2' y 5 h. 22') y, aunque no existen publicaciones que determinen cuáles son los criterios de normalidad con respecto a ésta variable, en nuestra experiencia, pensamos que el tiempo medio de paso gástrico en estos pacientes se halla ligeramente aumentado con respecto a las exploraciones realizadas por otras indicaciones. Así mismo, la mediana del tiempo de tránsito por ID en los 13 pacientes en que la CE consiguió atravesar la válvula ileocecal, fue de 2 h. 85' (rango 1 h. 58' - 6 h. 45'), entrando dentro de los valores medios hallados en otras patologías según nuestra experiencia.

En 11 (57.9%) de las 19 exploraciones realizadas, se encontraron lesiones gástricas, fundamentalmente de tipo erosivo, que podrían incluirse en el contexto de una EICH-D. En 4 (36.3%) las biopsias gástricas confirmaron la enfermedad.

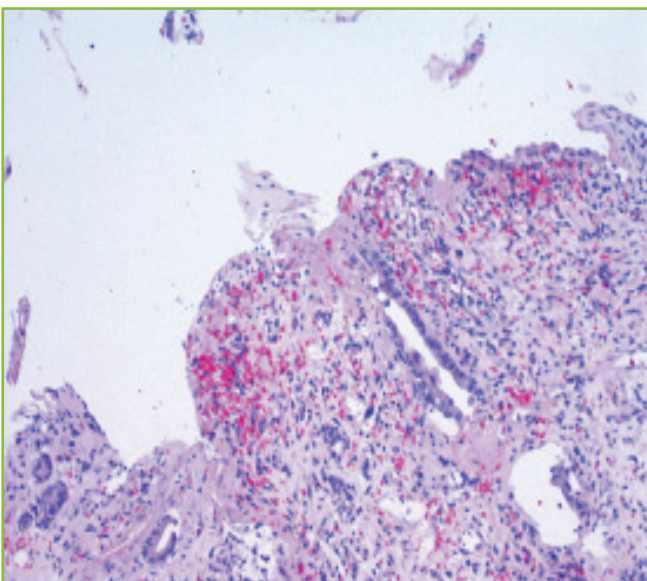


Figura 10

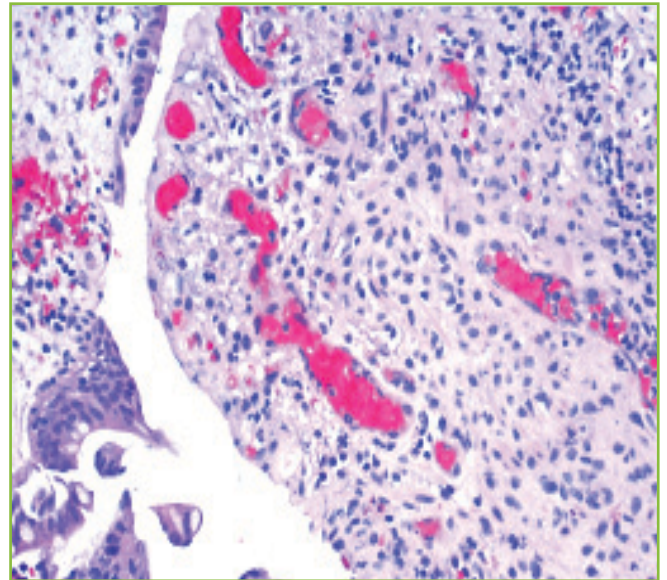


Figura 11

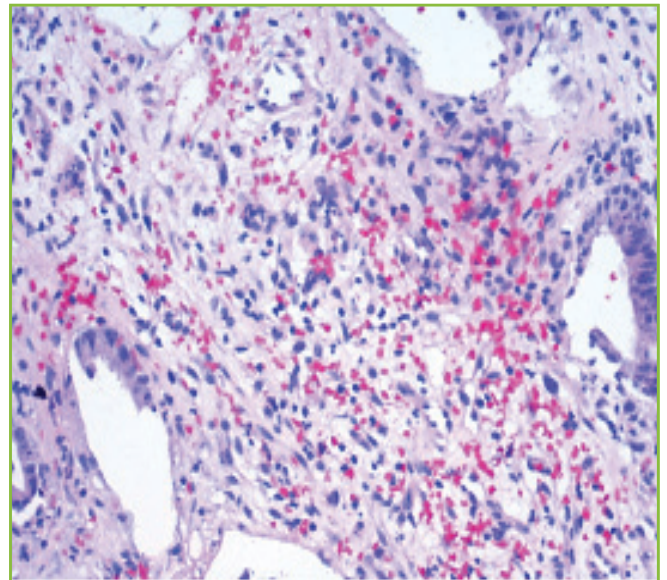


Figura 12

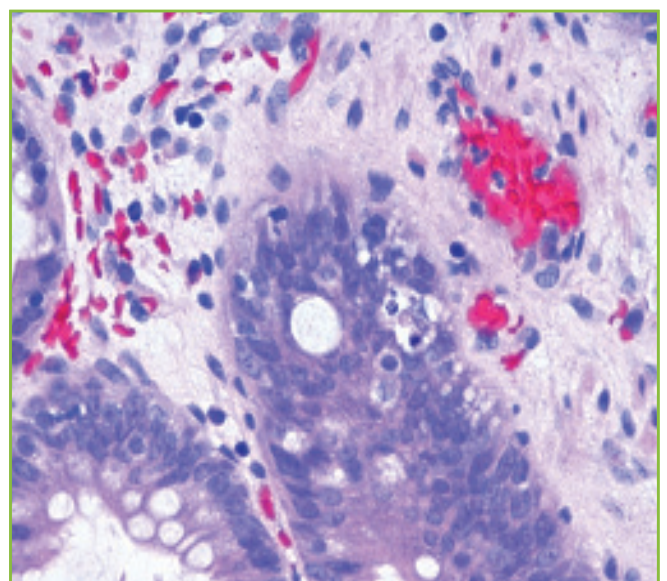


Figura 13

En 15 de las 17 exploraciones consideradas válidas, los hallazgos de la CE influyeron en el manejo posterior de estos pacientes (impacto terapéutico del 88.2%), iniciando o variando el tratamiento con corticoides en 13 (86.6%) y utilizando otros inmunosupresores en 2 casos (13.7%) por toxicidad previa.

Todos los resultados anteriores pueden verse en la **tabla 1**.

Discusión

El diagnóstico histológico es fundamental para el manejo clínico de los pacientes con sospecha de EICH

tras TPH. Los órganos diana son la piel, el hígado y el tubo digestivo y, dentro de éste último, la rentabilidad de la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias seriadas en antro y duodeno y de la colonoscopia con biopsias en recto, es aceptable. El ID es el órgano inmune de mayor extensión y, por tanto, puede verse afectado por ésta patología, si bien, su repercusión es desconocida por la difícil accesibilidad del mismo a la endoscopia. La CE, aunque es la primera línea de estudio en el ID, no tiene hasta la fecha como indicación la EICH-D.

Para otras indicaciones como la hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO), la CE es la principal indicación⁵ y ha obtenido una rentabilidad suplementaria en tramo digestivo superior y en colon a las exploraciones previas realizadas (gastroscopia y colonoscopia). Además, la CE ha demostrado

Tabla 1

Paciente	Edad	Sexo	EDA	Colono	A. Pat.	CE	T° gástrico	T° Intest.	Lesiones extra int.	IT
1	65	M	No	Colitis	EICH	Erosiones, edema	55'	3h.37'	Si	S
2	67	M	Eritemas	Normal	EICH	Lesiones Polimorfas	6'	4h.38'	Si	S
3	26	H	No	No	No	Edema, congestión	7'	-	Si	S
4	37	M	Linfangiectasias	Normal	EICH	Edema, congestión	5h. 22'	2h.47'	Si	S
5	20	H	Eritema, Atrofia	Eritema, atrofia	EICH	Retención gástrica	-	-	No	-
6	63	M	No	Atrofia, Aftas	EICH	Erosiones, atrofia	4h.23'	-	No	S
7	59	H	Eritema, Erosiones	Normal	EICH	Erosiones, úlceras	36'	Retención	No	S
8	15	M	Eritema	No	No	Denudación vellositaria	23'	3h.15'	No	S
9	57	M	No	No	No	Lesiones polimorfas	2h.49'	Retención	Si	S
10	25	H	Antritis inespecífica	Normal	Infiltrado inflamát.	Retención gástrica	Retención	-	Si	N
11	47	H	Candidiasis	Normal	No concluyente	Erosiones, fisuras	1h.50'	4h.10'	No	S
12	42	H	Eritema bulbar	Normal	EICH	Úlceras, atrofia	11'	2h.57'	No	S
13	34	H	Gastritis	Normal	Inespecíf.	Erosiones	1h.29'	1h.58'	Si	S
14	30	H	Eritemas	No	Inespecíf.	Erosiones, úlceras	2'	2h.54'	Si	S
15	62	H	Erosiones	Rectitis	Inespecíf.	Erosiones, úlceras	12'	3h.58'	Si	S
16	28	M	Normal	No	Normal	Erosiones	18'	5h.26'	No	N
17	52	H	Normal	No	EICH	Erosiones	1h.20'	2h.53'	No	S
18	38	M	Eritemas	No	EICH	Petequias	3h.43'	2h.51'	Si	S
19	63	M	No	No	Inespecíf.	Erosiones	11'	6h.45'	Si	N

ser una técnica muy sensible para la detección de lesiones mucosas en ID⁶ (grado de evidencia 3A y recomendación B), por ello, tras la sospecha clínica de EICH-D y la no confirmación de la endoscopia digestiva alta y/o la colonoscopia, la CE puede explorar el ID y rescatar a los pacientes con afectación no detectada en las exploraciones endoscópicas clásicas.

Aunque es preferible el diagnóstico histológico, el hallazgo de lesiones expresivas mediante CE en ID y que pudieran sugerir una EICH-D, puede cambiar el manejo clínico (su ausencia prácticamente lo descartaría) o bien sentar indicación en casos dudosos u oligosintomáticos hacia una técnica endoscópica que biopsie las lesiones: gastroscopia que puede acceder a las primeras asas de yeyuno, colonoscopia con acceso a ileon distal y enteroscopia de doble balón (EDB) que accede a todo el ID.

Clásicamente se ha propuesto el protocolo de gastroscopia/colonoscopia con toma sistemática de muestras en antro, duodeno y recto, pero la rentabilidad de éstas exploraciones es limitada y, por tanto, se piensa que los falsos negativos pueden ser elevados lo que conllevaría al clínico a instaurar un tratamiento empírico para la EICH-D ante la sospecha de la misma.

La CE de ID presenta unas mínimas complicaciones, sólo la retención es reseñable y va ligada a estenosis por enfermedad inflamatoria hasta en un 13%⁷, tumoral, etc. Además, constituye la guía para la vía de entrada en la EDB (oral o anal) si se indicara ésta ya que, aunque en todas las series es posible acceder al ciego por vía oral, esto consume mucho tiempo y resulta imposible en muchas ocasiones por dificultades anatómicas o técnicas, prefiriéndose por la mayoría de los autores el acceso combinado (oral más anal) para la exploración total del ID.

Por tanto, parece razonable que, tras las exploraciones endoscópicas habituales y si no se confirma una sospecha de EICH-D, la CE de ID pase a ser la primera línea de estudio en ID para ésta enfermedad.

Conclusiones

Han sido publicadas diversas series cortas realizadas con la intención de analizar la utilidad de la CE en pacientes sometidos a TPH que presenten sintomatología compatible con EICH-D. La más extensa reúne 14 pacientes³, entre los cuales se produjo una retención de CE. De estos pacientes 7 ya habían sido diagnosticados previamente por endoscopia digestiva alta y 3 de ellos habían pasado desapercibidos al no tener hallazgos en la endoscopia alta y, sin embargo, presentar lesiones compatibles con EICH-D en la CE. Ibrahim Yakoub-Agha y col. publicaron una serie de 11 pacientes sin desarrollar ninguno de ellos reacciones adversas en relación con la CE, aunque tuvieron 2 retenciones con expulsión de la CE en los siguientes 14 días. En este artículo plantean que, a diferencia de la hipermotilidad que se creía asociada a la EICH, probablemente exista una hipomotilidad gástrica que

sería la causa de las retenciones comunicadas previamente y que en su serie alcanza el 18%⁸. En nuestro caso, se han presentado un 10.5% de retenciones gástricas que han impedido el diagnóstico adecuado.

A nuestro parecer la CE de ID representa un método no invasivo eficaz para el diagnóstico y seguimiento de la EICH-D. Tiene una alta sensibilidad, elevado valor predictivo negativo e importante impacto terapéutico en los pacientes, siendo útil en el diagnóstico, diagnóstico diferencial y exclusión de otras entidades. Su uso sistemático ante la sospecha de EICH-D, podría ser útil para evitar exploraciones endoscópicas invasivas repetidas y una posible demora en el diagnóstico de la entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease (Review). *Lancet* 373: 1550-1561, 2009.
2. Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, Nash RA, Petersdorf EW, Hansen JA, Storb R. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 10: 320-327, 2004.
3. Susanne Neumann, MD et al. Wireless capsule endoscopy for diagnosis of acute intestinal graft-versus-host disease. *Gastrointest Endosc* 2007; 65 (3).
4. Sharma VK. The future is wireless: advances in wireless diagnostic and therapeutic technologies in gastroenterology. *Gastroenterol.* 2009;137:434-9.
5. Almeida N et al. Urgent capsule endoscopy is useful in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Digestive Endosc.* 2009;21:87-92.
6. Ersoy O et al. Capability of capsule endoscopy in detecting small bowel ulcers. *Dig Dis Sci.* 2009;54:136-41.
7. Cave D et al. ICCE Consensus for capsule retention. *Endoscopy.* 2005;37:1065.
8. Ibrahim Yakoub-Agha et al. Impact of Small Bowel Exploration Using Video-Capsule Endoscopy in the Management of Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Transplantation* 2004; 78: 1697-1701. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 403-9.