

Liver transplantation in children

Transplante hepático em crianças

Deirdre Kelly*

O transplante hepático (TH) pediátrico é atualmente tratamento de rotina para crianças sofrendo de insuficiência hepática terminal em países desenvolvidos e subdesenvolvidos¹. As indicações para transplante incluem insuficiência hepática aguda e crônica, doença hepática metabólica e hereditária e tumores hepáticos não ressecáveis. Em termos mundiais, a principal indicação ocorre em crianças com atresia biliar submetidas a portoenterostomia de Kasai sem sucesso, alcançando um índice de mais de 50% de crianças transplantadas abaixo dos 2 anos de idade na Europa e nos EUA². Insuficiência hepática fulminante secundária a hepatite viral ou tóxica é a principal indicação de insuficiência hepática aguda².

O aumento significativo na taxa de sobrevida ao longo da década de 90 na maioria dos centros sustenta-se com base nas suas taxas atuariais de sobrevida em 1 ano > 90% em pacientes eletivos e > 70% em insuficiência hepática aguda. A sobrevida em longo prazo de 10-15 anos é > 80%³. Vários aspectos têm contribuído para o aumento da sobrevida de crianças após o transplante, incluindo aperfeiçoamento de cuidados pré-operatórios, como o tratamento de complicações hepáticas, e a importância de intensivo suporte nutricional⁴. O desenvolvimento de melhores soluções preservativas e técnicas cirúrgicas, como a hepatectomia parcial, o *split* e a introdução dos transplantes intervivos, estendeu o TH a crianças menores de 1 ano e pesando menos de 10 kg, o que reduziu efetivamente a mortalidade em lista de espera de 25 para 5%⁵. Complicações cirúrgicas foram reduzidas, porém sepse e rejeição permanecem como questões importantes.

O desenvolvimento de eficazes métodos diagnósticos, profilaxia e tratamento do citomegalovírus (CMV) com ganciclovir ou valganciclovir significa que essas doenças não representam mais uma causa de mortalidade significativa, porém

a morbidade permanece alta⁶. Em contraste, a ausência de terapia específica para o vírus Epstein-Barr (EBV) significa que as taxas de infecção são altas nas crianças EBV-negativas no pré-transplante e que recebem um fígado adulto EBV-positivo. O desenvolvimento de diagnóstico genético-molecular para o EBV (reação em cadeia da polimerase) significa que doença progressiva, ou doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), pode ser evitada pela redução preemptiva da imunossupressão em resposta à elevação dos níveis séricos do EBV. Atualmente, é possível o tratamento da doença já estabelecida com rituximab ou imunoterapia passiva com linfócitos T⁷.

Além disso, a incidência de rejeição aguda e crônica tem caído devido ao desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras mais facilmente absorvidas, como a ciclosporina em microemulsão (Neoral), ou mais potentes, como o tacrolimus⁸. O uso de terapia imunossupressora de indução com anticorpos monoclonais (inibidores de IL-2), como o daclizumab, um anticorpo humanizado, e o basiliximab, um anticorpo quimérico, com transferência para terapia imunossupressora de manutenção com drogas preservadoras da função renal, como o micofenolato mofetil ou o sirolimus (rapamicina), pode reduzir a disfunção renal a longo prazo⁹.

Uma abordagem mais recente é o desenvolvimento de esquemas de imunossupressão sem esteróides, os quais reduzem hipertensão, baixa estatura e efeitos colaterais estéticos da terapia com esteróides. É eficaz a curto prazo, mas pode estar associado a um aumento no desenvolvimento de hepatite auto-imune *de novo* em 2-3% das crianças¹⁰. Essa forma de disfunção do enxerto está associada a uma crescente incidência de auto-anticorpos não-específicos (ANA, AML e raramente LKM), hepatite no enxerto e imunoglobulinas elevadas e pode estar relacionada ao desenvolvimento progressivo de hepatite no enxerto com fibrose¹¹.

**Veja artigo relacionado
na página 395**

* Professor of Pediatric Hepatology, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, England. University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, England.

Doutora Deirdre Kelly declara que seu ensaio clínico recebeu apoio educacional dos laboratórios Novartis, Roche e Astellas.

Como citar este artigo: Kelly D. Liver transplantation in children. J Pediatr (Rio J). 2008;84(5):381-382.

doi:10.2223/JPED.1833

À medida que a sobrevida em longo prazo aumenta, as atenções direcionam-se para a qualidade de vida atingida pelas crianças transplantadas. É evidente que os sobreviventes apresentam reabilitação endócrina e nutricional, passam pela puberdade normalmente e são férteis, com diversos relatos de gravidez bem-sucedida. Embora seja observada clara manutenção, tanto física quanto intelectual, do desenvolvimento psicossocial, estudos recentes sugerem a existência de deficiências no funcionamento cognitivo que possam estar relacionadas à imunossupressão a longo prazo¹².

O sucesso do TH pediátrico nos EUA e na Europa aumentou a conscientização e destacou a necessidade desses procedimentos em outras partes do mundo. O artigo de Mesquita et al.¹³ é um importante exemplo do sucesso do TH em crianças em um novo programa aplicado no Brasil. O estudo incluiu 84 crianças menores de 18 anos avaliadas e/ou inscritas em lista de espera para TH em um período de 9 anos e relata excelentes resultados alinhados a taxas de sobrevida de outros centros internacionais. A maioria das crianças foi transplantada por atresia biliar ou hepatite fulminante, assim como relatado por outros centros.

Entretanto, algumas importantes diferenças existem. As crianças permaneceram por mais tempo em lista de espera (entre 2 e 6 anos em três casos) antes do óbito em decorrência da sua doença. Na Europa, as crianças dificilmente entrariam em lista de espera tão cedo (ou teriam expectativa de sobrevida tão longa); esse dado reflete a dificuldade na obtenção de doadores adequados para essas crianças e a preocupação dos médicos em criar oportunidades de transplante para essas crianças ao inscrevê-las cedo em lista de espera.

Também surpreende o fato de que apesar da alta mortalidade, do longo tempo de espera em lista e da escassez de doadores as unidades raramente tenham recorrido a hepatectomia parcial (10/40), *split* ou transplantes intervivos (1/40) para conduzir essas questões. No entanto, esse fato pode ser reflexo da experiência inicial da unidade e explica a mediana relativamente alta da idade no momento do transplante (6,6 anos), visto que a maioria das crianças recebeu enxertos inteiros.

Todavia, observaram-se taxas similares de complicações técnicas comparadas a outras séries, mas uma taxa de retransplante baixa (2/40), fato que também foi relacionado à falta de doadores.

Dados de sobrevida para transplante crônico eletivo foram satisfatórios, mas a sobrevida pós-transplante para insuficiência hepática fulminante foi menor do que a esperada em outros lugares e demonstra como é desafiador lidar clinicamente e cirurgicamente com essa condição em particular.

Esses são dados encorajadores e a unidade está correta em orgulhar-se de seus resultados. É preciso agora progredir a partir desse excelente início, acompanhar seus sobreviventes e documentar seus desfechos a longo prazo com relação à qualidade de vida, função renal e do enxerto e considerar

métodos inovadores para superar a escassez de doadores, considerando inclusive transplantes hepáticos intervivos.

Referências

- Kelly DA. [Current results and evolving indications for liver transplantation in children](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27:214-21.
- Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. [Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience](#). *Ann Surg*. 2005;241:905-16.
- Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R, SPLIT Research Group. [Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: An analysis of the SPLIT database](#). *Am J Transplant*. 2007;7:2165-71.
- Kelly DA. [Nutritional factors affecting growth before and after liver transplantation](#). *Pediatr Transplant*. 1997;1:80-4.
- de Ville de Goyet J, Hausleithner V, Reding R, Lerut J, Janseen M, Otte JB. [Impact of innovative techniques on the waiting list and results in pediatric liver transplantation](#). *Transplantation*. 1993; 56:1130-6.
- Posfay-Barbe KM. [Optimal approach to prevent CMV disease](#). *Pediatr Transplant*. 2008;12:385-7.
- Haque T, Wilkie GM, Taylor C, Amlot PL, Murad P, Iley A, et al. [Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells](#). *Lancet*. 2002;360:436-42.
- Kelly D, Jara P, Rodek B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, et al. [Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial](#). *Lancet*. 2004;364:1054-61.
- Kelly DA. [Current issues in pediatric transplantation](#). *Pediatr Transplant*. 2006;10:712-20.
- Venick RS, McDiarmid SV, Farmer DG, Gornbein J, Martin MG, Vargas JH, et al. [Rejection and steroid dependence: unique risk factors in the development of pediatric post transplant de novo autoimmune hepatitis](#). *Am J Transplant*. 2007;7:955-63.
- Evans HM, McKiernan PJ, Beath SV, de ville de Goyet J, Kelly DA. [Histology of liver allografts following paediatric liver transplantation](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;23:383.
- Bucuvalas JC, Alonso E. [Long-term outcomes after liver transplantation in children](#). *Curr Opin Organ Transplant*. 2008; 13:247-51.
- Mesquita MC, Ferreira AR, Veloso LF, Roquete ML, de Lima AS, Pimenta JR, et al. [Pediatric liver transplantation: ten years of experience at a single center in Brazil](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84:395-402

Correspondência:

Deirdre A. Kelly
Birmingham Children's Hospital
Birmingham B4 6NH
University of Birmingham
Edgbaston, Birmingham - Inglaterra
Tel.: +44 (12) 1333.8253
E-mail: deirdre.kelly@bch.nhs.uk