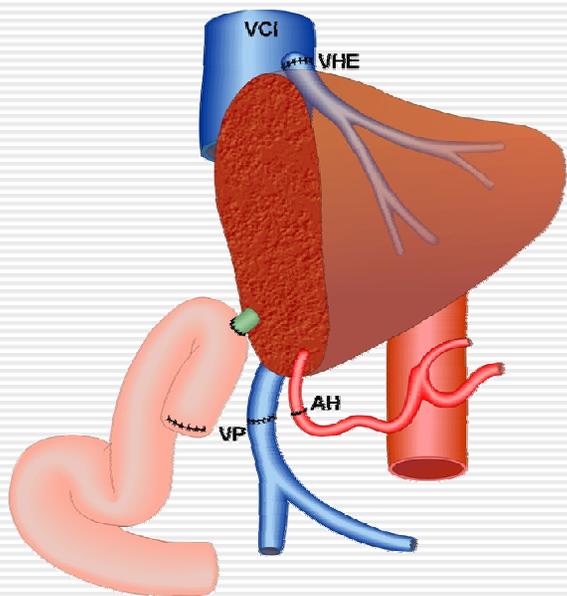


Jornadas Nacionales del Centenario de la Sociedad Argentina de Pediatría  
Gastroenterología, Hepatología y Nutrición  
Ciudad de Mendoza  
24 al 26 de marzo de 2011

## Trasplante Hepático: Seguimiento a largo plazo



Gilda Porta

Unidade de Transplante Hepático Pediátrico  
Hospital Sírio Libanês & Hospital A C Camargo

HOSPITAL  
SírioLibanês

São Paulo, Brasil

Hospital  
A.C. Camargo  
Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer

- 1963 - Starzl e cols - Primeiro transplante hepático ortotópico realizado em uma criança
- 1979 - Calne e cols - Introdução de ciclosporina
- 1983 - Consenso do Instituto Nacional de Saúde: transplante hepático como opção terapêutica
- 2002 – Sistema de alocação de órgãos

# Evolução da imunossupressão

1950

Irradiação

AZA – esteróides

ATG-AZA- esteróides

CNI-ATG-AZA - esteróides

MMF-CNI-AZA - esteróides

mTOR-MMF-CNI-ATG-AZA- esteróides

2008

IL-2RmAb-mTOR – MMF- CNI-ATG- esteróides

Alemtuzumab- Belatacept-IL2RmAb-mTOR-MMF-CNI-ATG- esteróides

efalifumab  
Inibidores  
Tirosina quinase

Tolerância



Novas  
descobertas



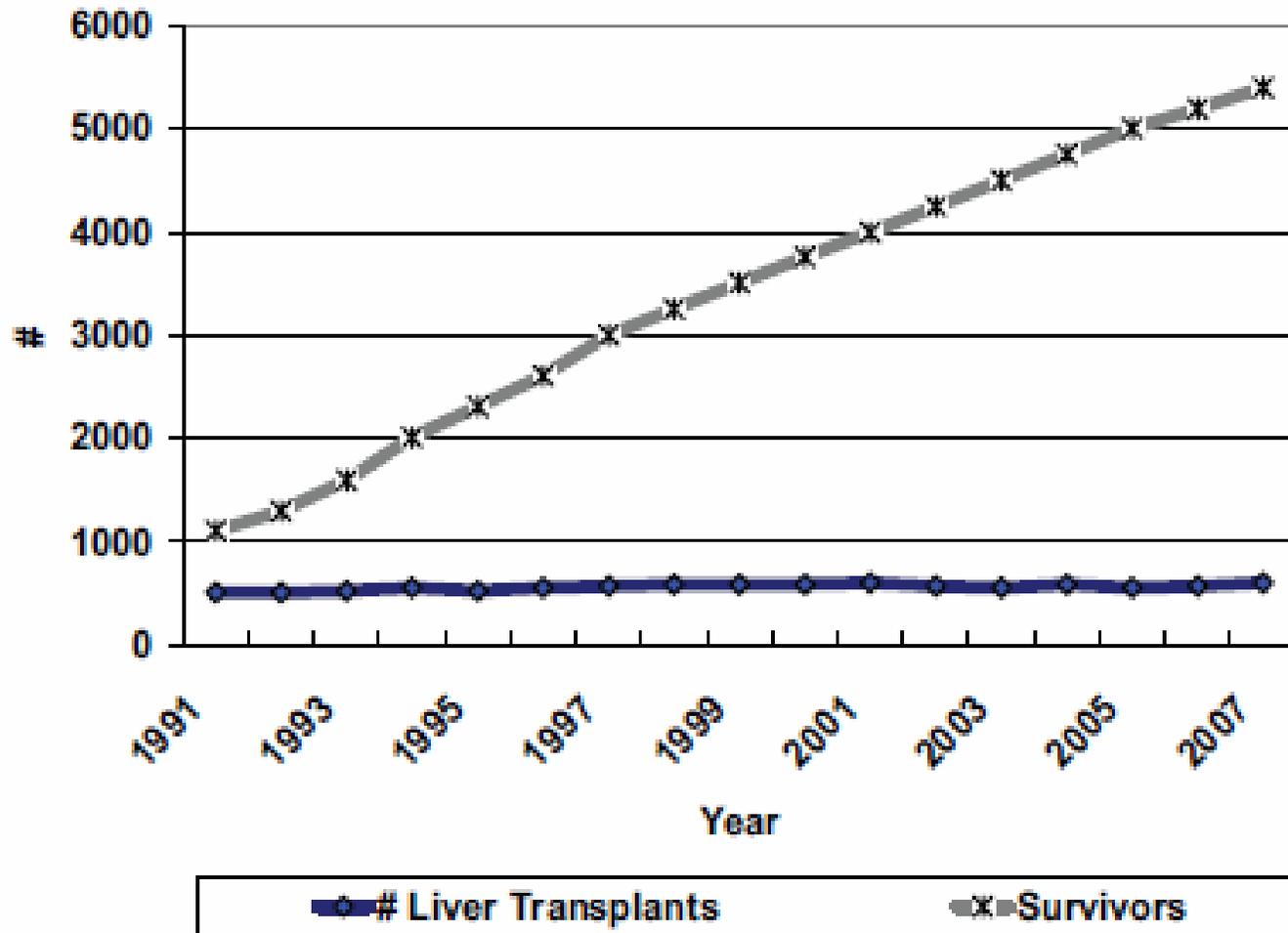
Tolerância

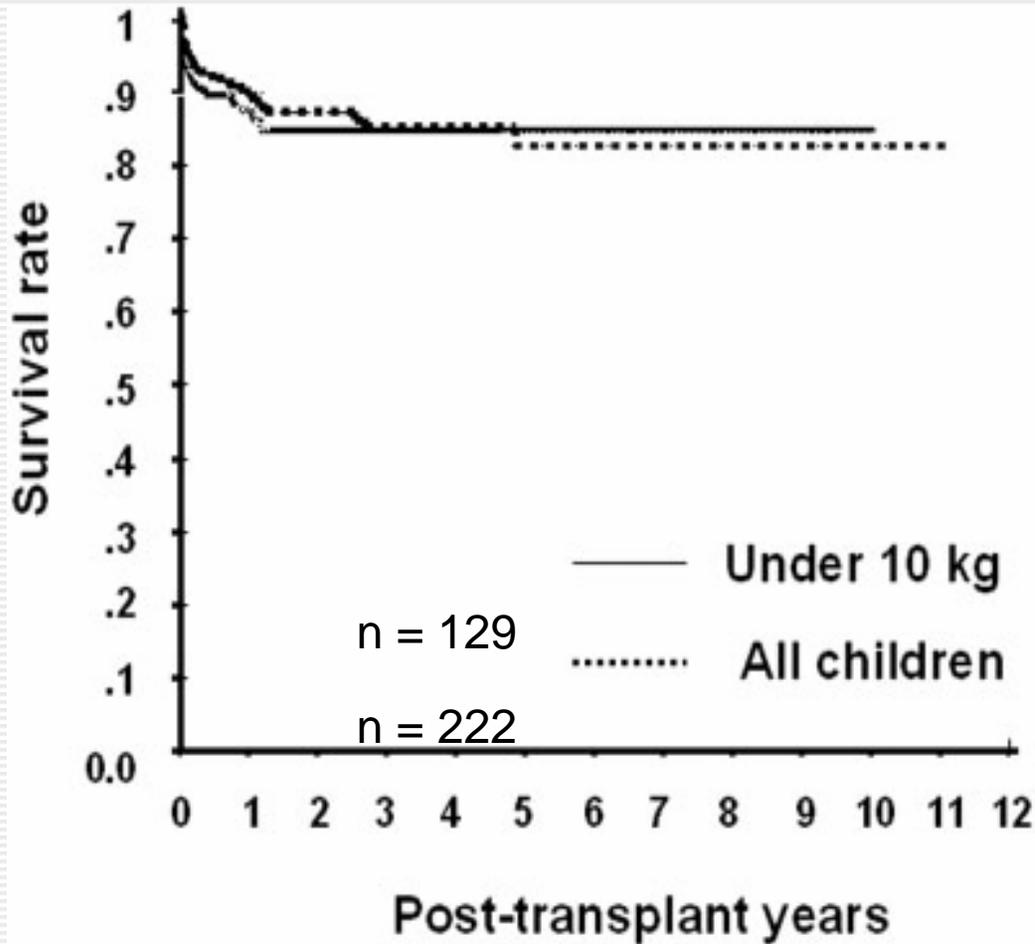


20?0

Terapia  
individualizada

Terapia celular





## Sobrevida

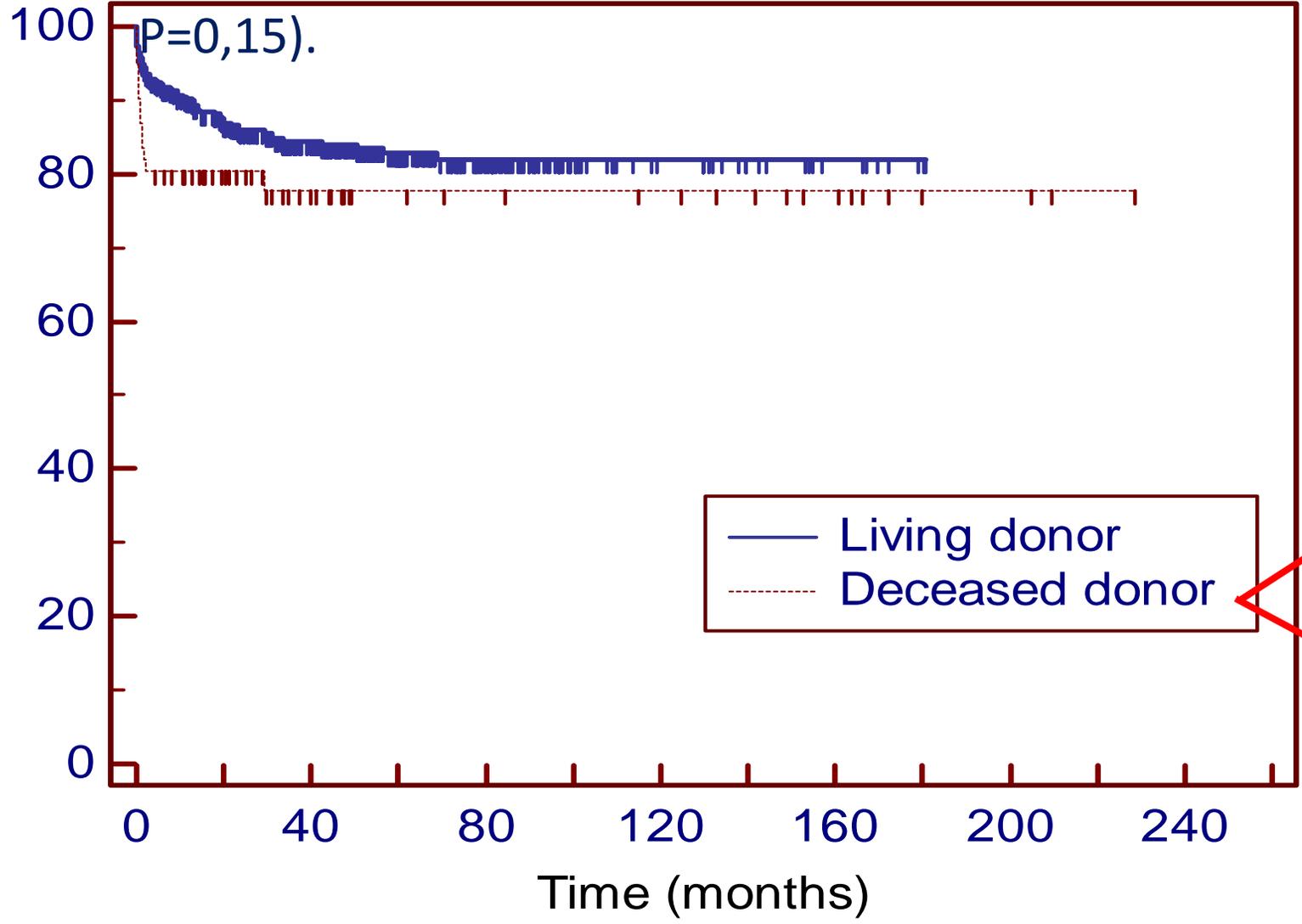
	1a	3a	10a
Todos	88.8	84.7	82.0
< 10 kg	87.5	84.9	84.9

Curvas de sobrevida de todas as cças  
e pt < 10 kg

# Long term patient survival

387 Primary LDLT X 60 primary DDT

*hazard ratio [HR] = 1,54 (CI 95%, 0,77 – 3,11;*



WHOLE  
REDUCED  
SPLIT

## Aspectos gerais

Infecções recorrentes

Desnutrição

Defic. de desenvolvimento



Desnutrição – 68%

Desnutrição grave - 25% *Shibuya, 2006*

129/222 (58%) < 10 kg *Seda et al L Transpl, 07*

LIVER TRANSPLANTATION 13:1153-1158, 2007

Late Graft Loss or Death in Pediatric Liver Transplantation:  
An Analysis of the SPLIT Database.  
*The SPLIT Research Group*

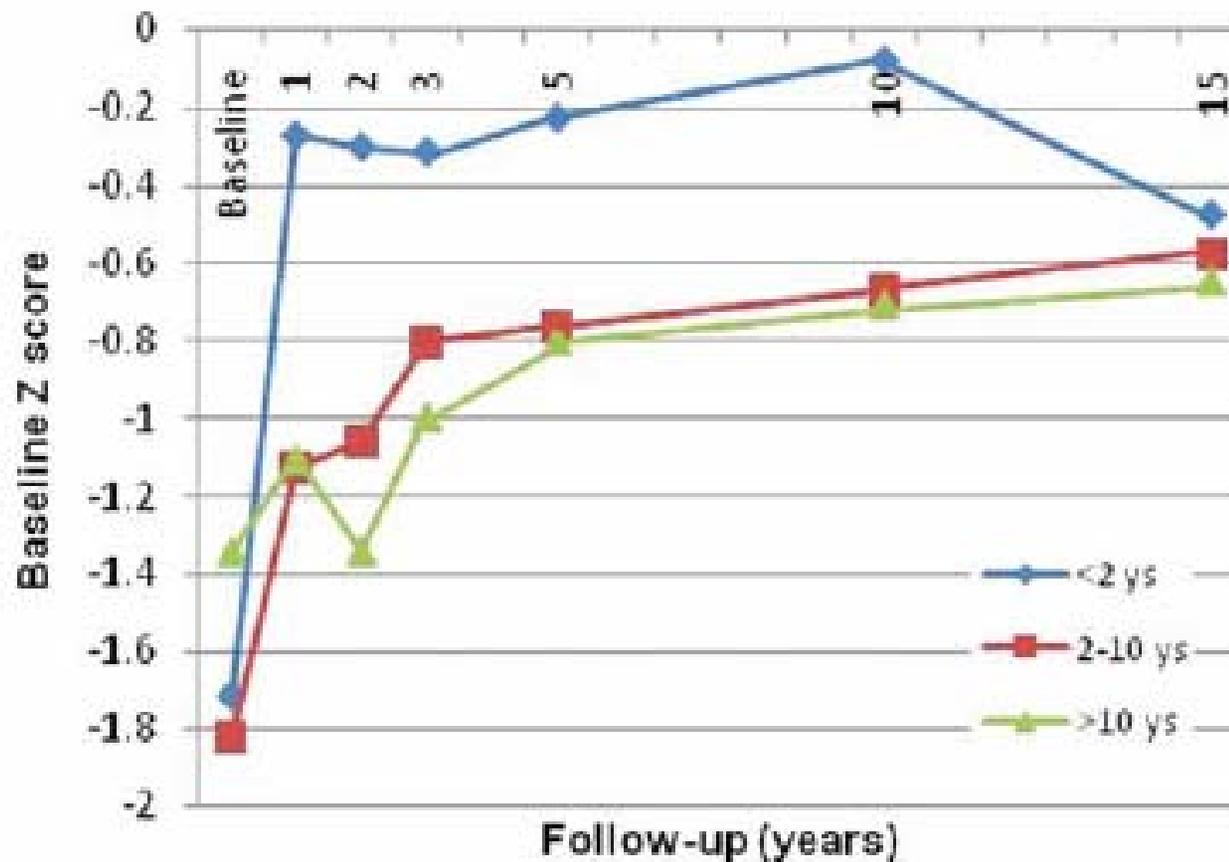
SPLIT Database – 872 pacientes  
Primeiro Transplante > 1 ano de sobrevida do enxerto

Hepatite Fulminante	3.44	0.026
Tumor	10.26	<0.0001
Desnutrição	3.78	0.010
TAH	2.66	0.0059
> 5 admissões/ano	4.78	0.007

*Soltys K et al., Am J Transpl, 2007*

# Can Children Catch Up in Growth After Living Donor Liver Transplantation?

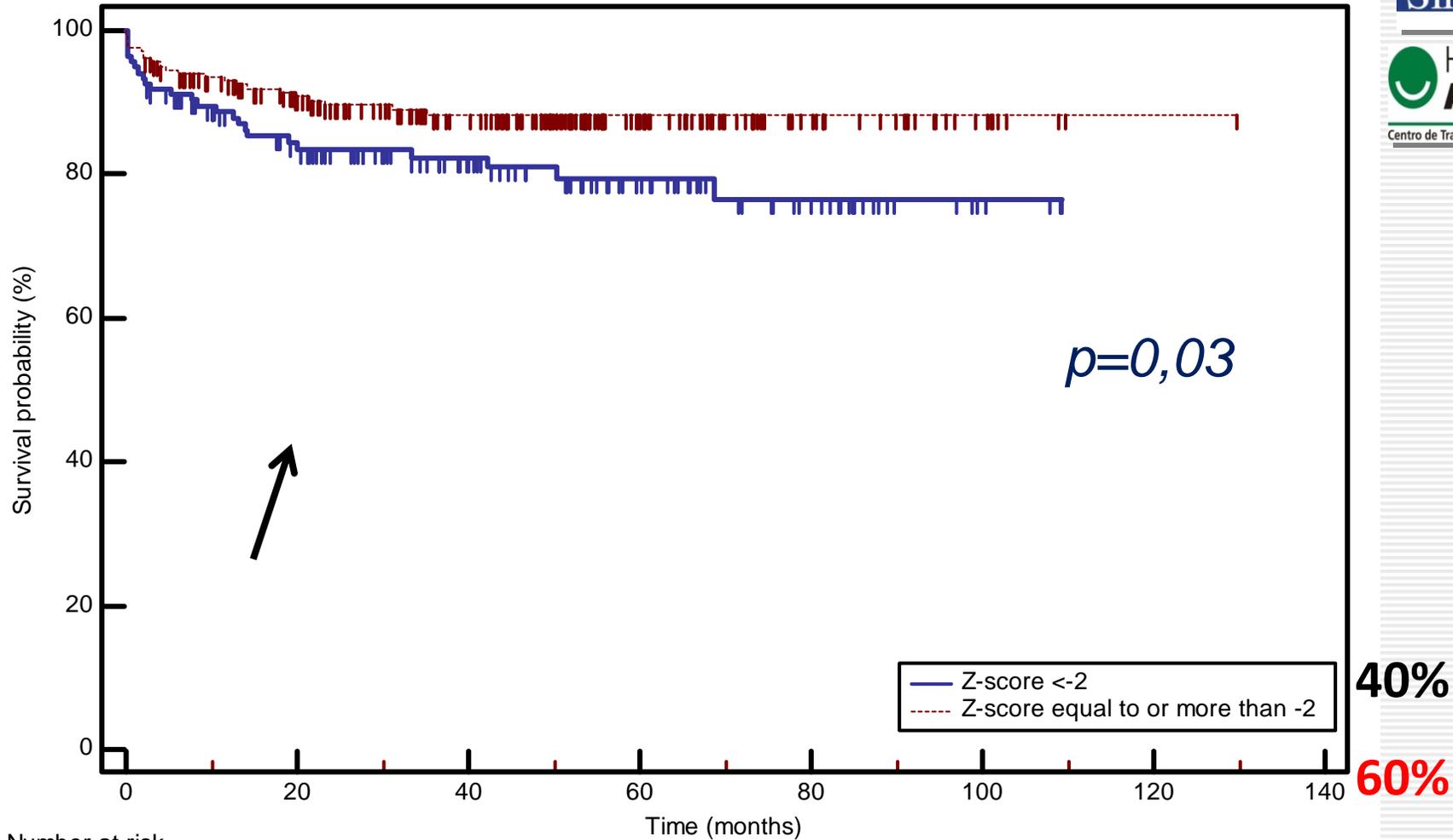
Walid Mohamed El Moghazy,<sup>1-3</sup> Yasuhiro Ogura,<sup>1</sup> Kouji Harada,<sup>2</sup> Akio Koizumi,<sup>2</sup> and Shinji Uemoto<sup>1</sup>



n=235

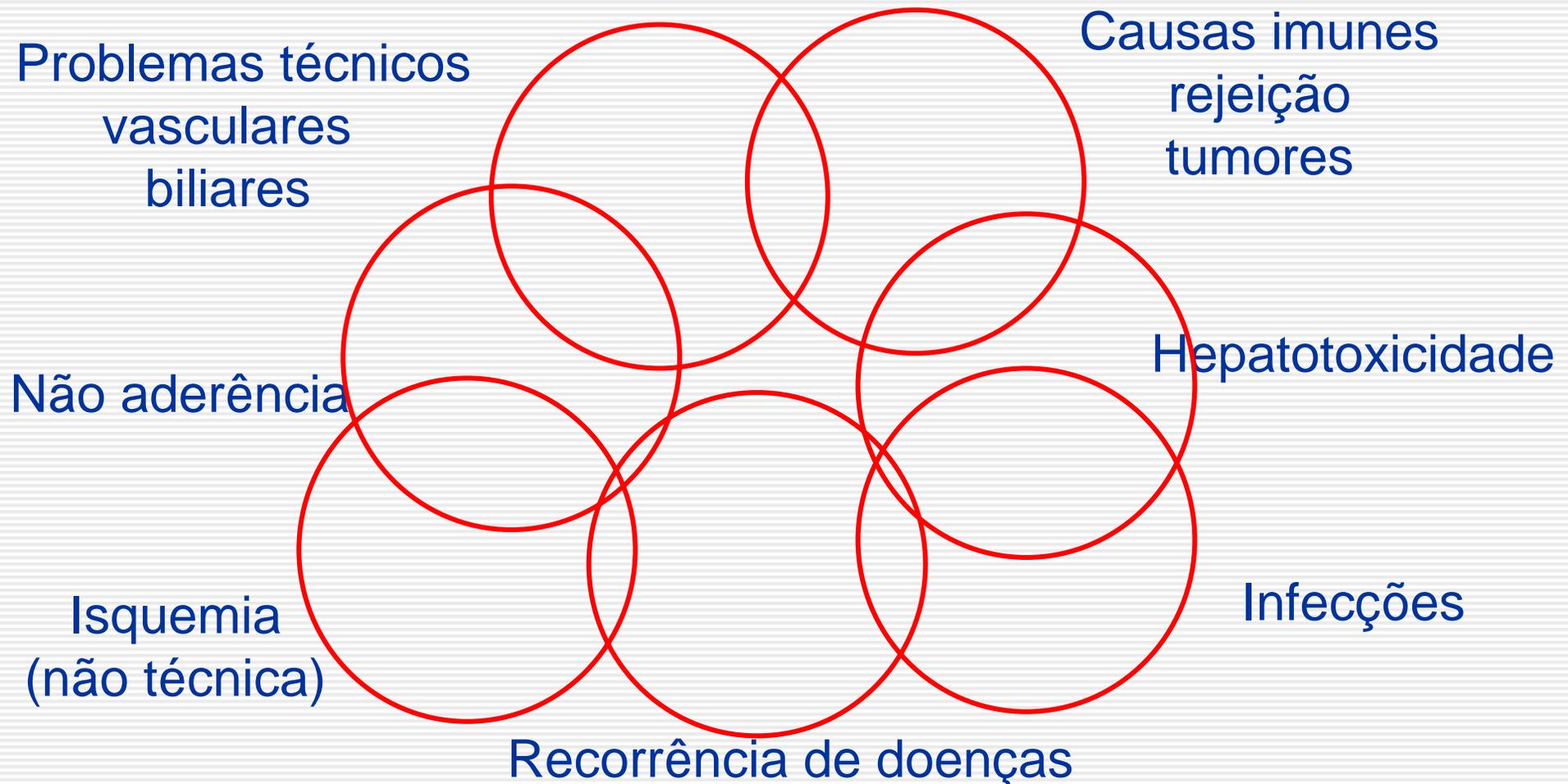
# 400 LDLT / 387 primary transplants

Z-score height/age x post-transplant pt survival



Number at risk	0	20	40	60	80	100	120	140
Group: Z-score <-2	136	93	64	38	19	4	0	0
Group: Z-score equal to or more than -2	204	155	115	57	25	8	1	0

## Causas de perda tardia do enxerto



## Causas de mortalidade tardia

**SPLIT**

	%
Doenças malignas	20.6
Sepse/infecção	14.7
Falência de múltiplos órgãos	14.7
PTLD	14.7
I.Hepática	2.9
Rejeição crônica	2.9

## Perda tardia do enxerto

**SPLIT**

- Achados clínicos
  - ✓ assintomático com alterações laboratoriais discretas
  - ✓ sintomático
    - prurido, mal-estar
    - hepatoesplenomegalia, hipertensão portal, ascite
- Achados laboratoriais (>10 anos pós -Tx)

✓ albumina alterada	3%
✓ bilirrubina total alterada	10%
✓ AST elevada	26%
✓ ALT elevada	27%
✓ GGT elevada	43%

## Sobrevida de 10 anos do enxerto – 167 pt

**SPLIT**

<u>Re-transplante</u>	12 %
trombose de artéria hepática	35
rejeição crônica	25
não funcionamento primário	10
3º transplante	1

## Sobrevida de 10 anos do enxerto – 167 pt

**SPLIT**

Imunossupressão	91 %
tacrolimo	68
ciclosporina	23
imunossupressão única	63
imunossupressão dupla	26
imunossupressão tripla	11
sem imunossupressão	0
corticosteróide	11 (0.5 a 60 mg/dia)
sirolimo	6.6

## Sobrevida de 10 anos do enxerto – 167 pt

**SPLIT**

### Complicações clínicas

Insuficiência renal (cRFG < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) 9.3%

Doença linfoproliferativa pós-transplante 5%

Hiperlipidemia >25%

Diabetes 10%

Sobrepeso (IMC > p95) 10%

Crescimento < p10 23%

Prejuízo do crescimento linear

doença metabólica e uso prolongado de corticosteróide

Maior crescimento pós transplante

crianças < 12m e AVB

## Complicações cirúrgicas

	Brasil	Bélgica	Japão
Trombose arterial	3.1	1.0	3.3
Trombose de v. porta	5.4	14.0	7.5
Trombose arterial+portal	1.5		
Fístula/estenose biliar	6.9	27.0	14.5
Bloqueio do efluxo venoso	3.1		
Retransplante	5.4	3.0	6.0

*Seda Neto J et al. Liver Transpl, 2007*  
*Darwish et al. Pediatr Transplantation, 2002*  
*Ueda M et al. Liver Transplant, 2006*

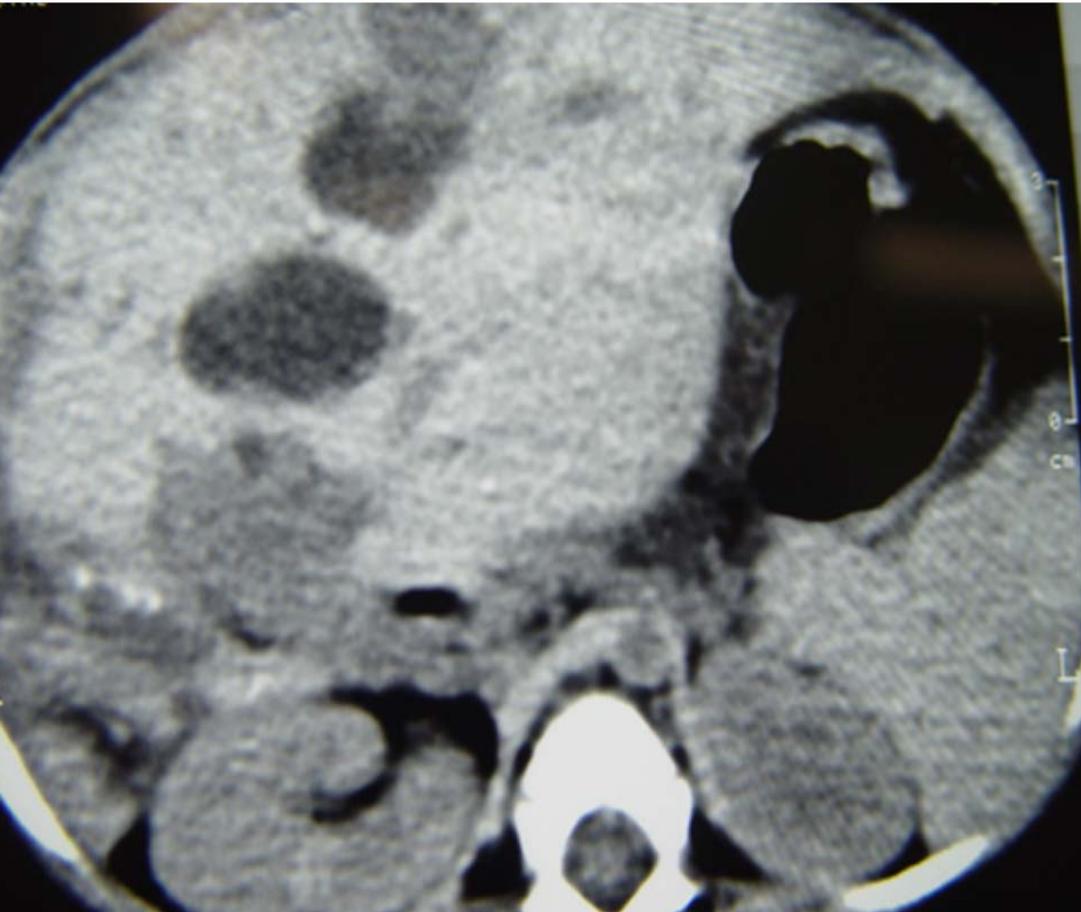
# Trombose de artéria hepática

387 Tx hepáticos IV

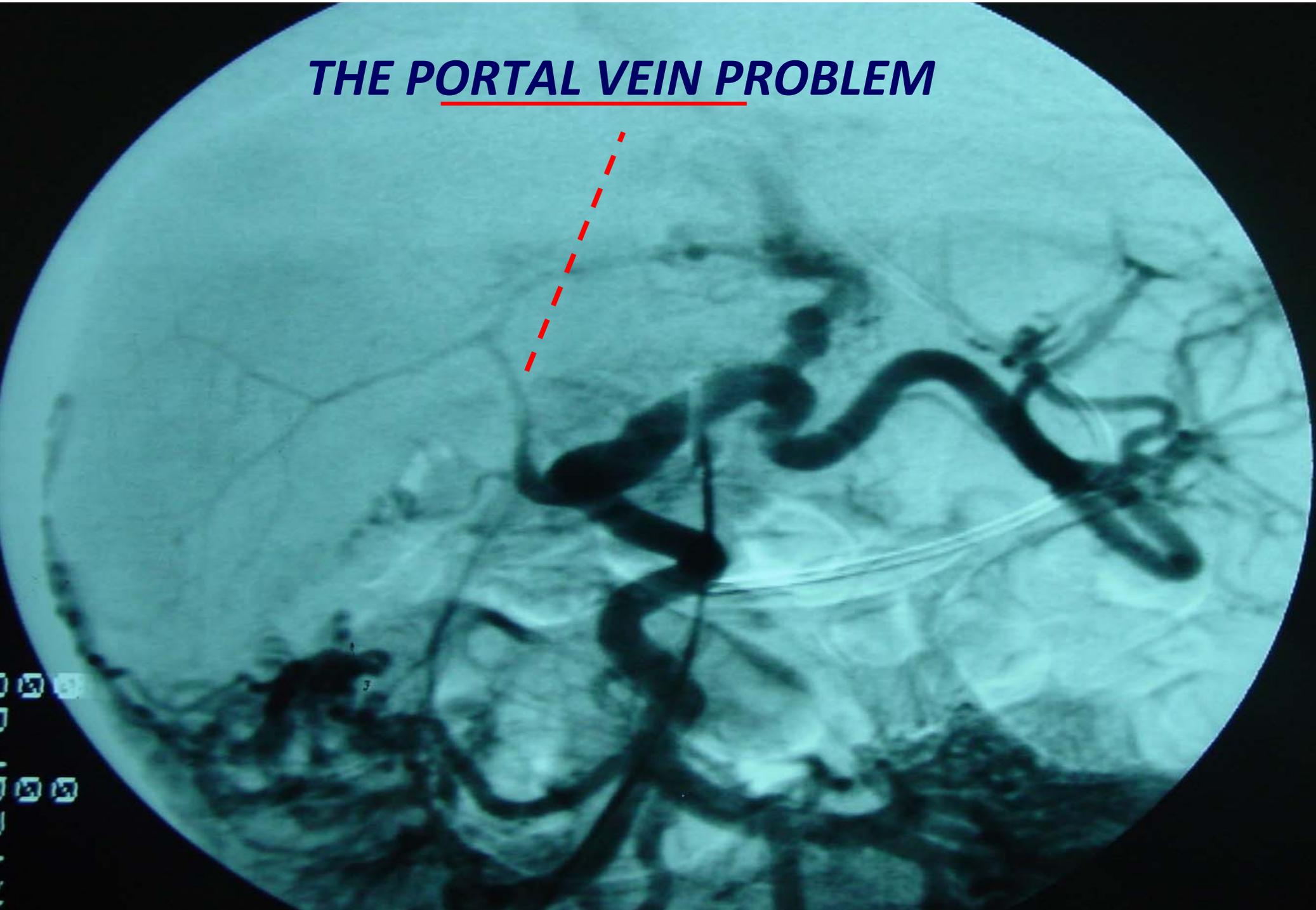
ARTERIAL THROMBOSIS

17 CASES

4.4%



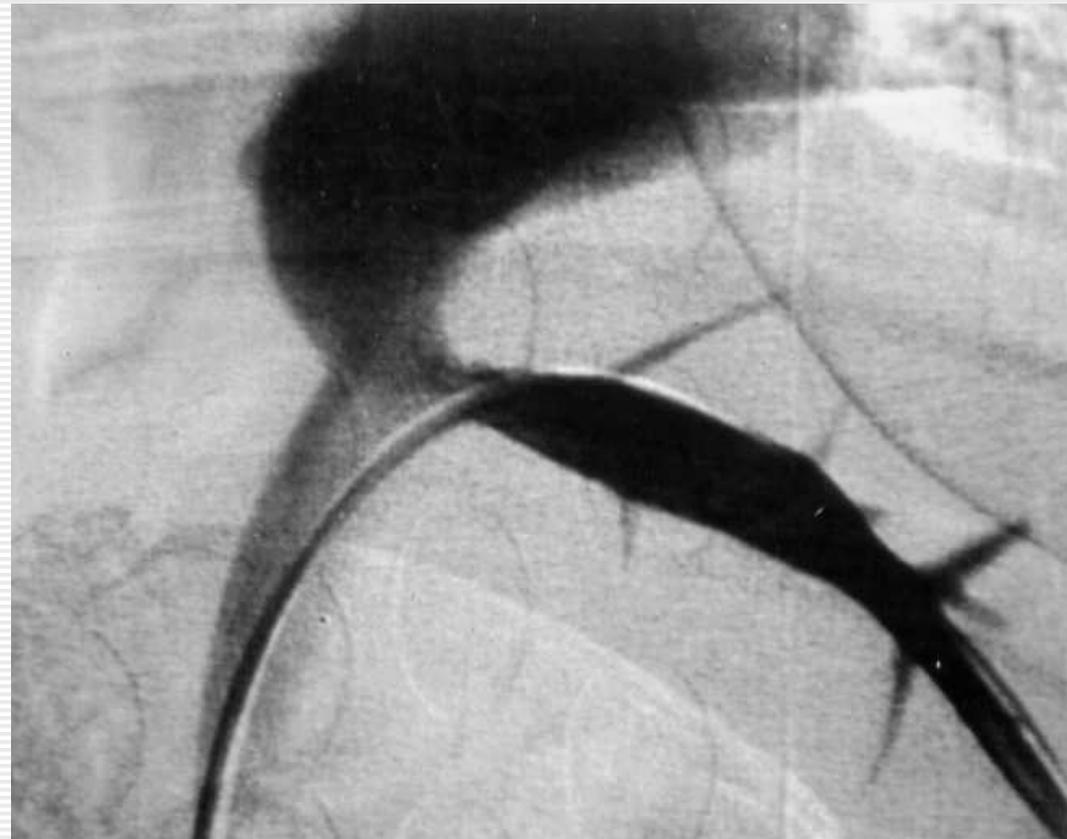
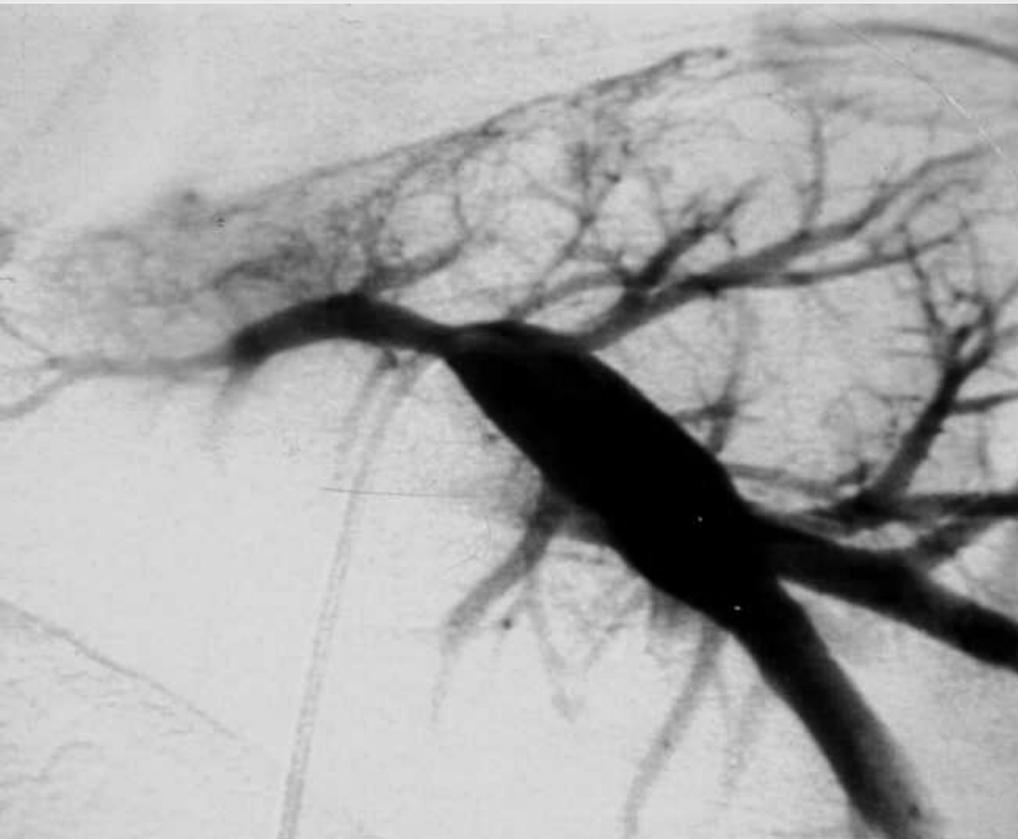
# **THE PORTAL VEIN PROBLEM**



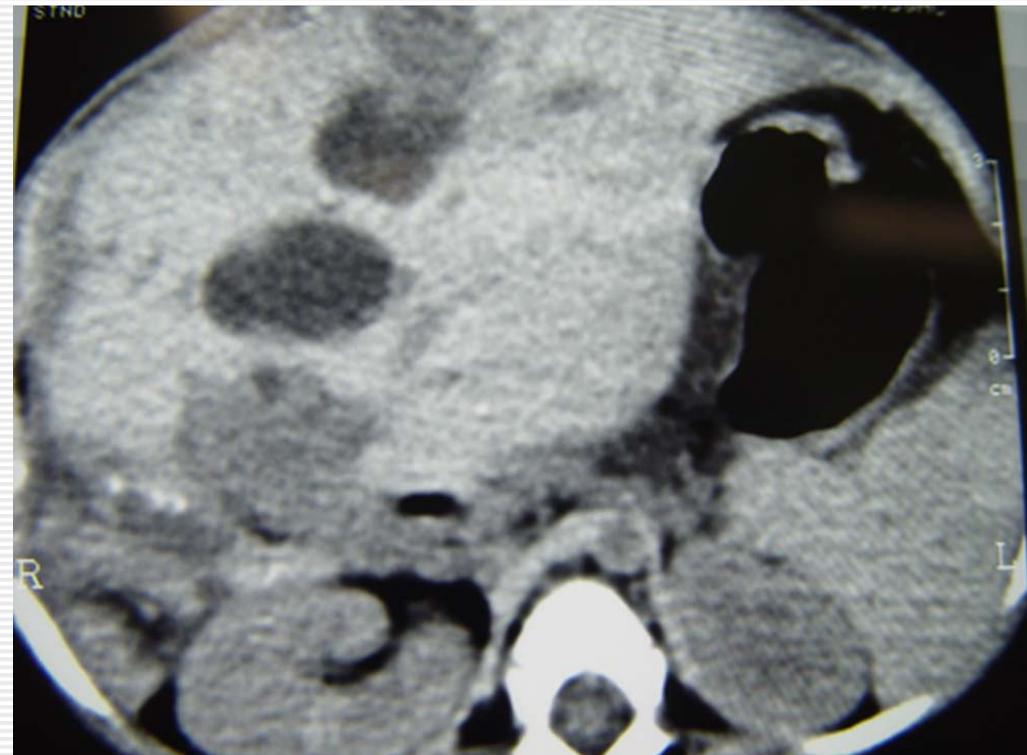
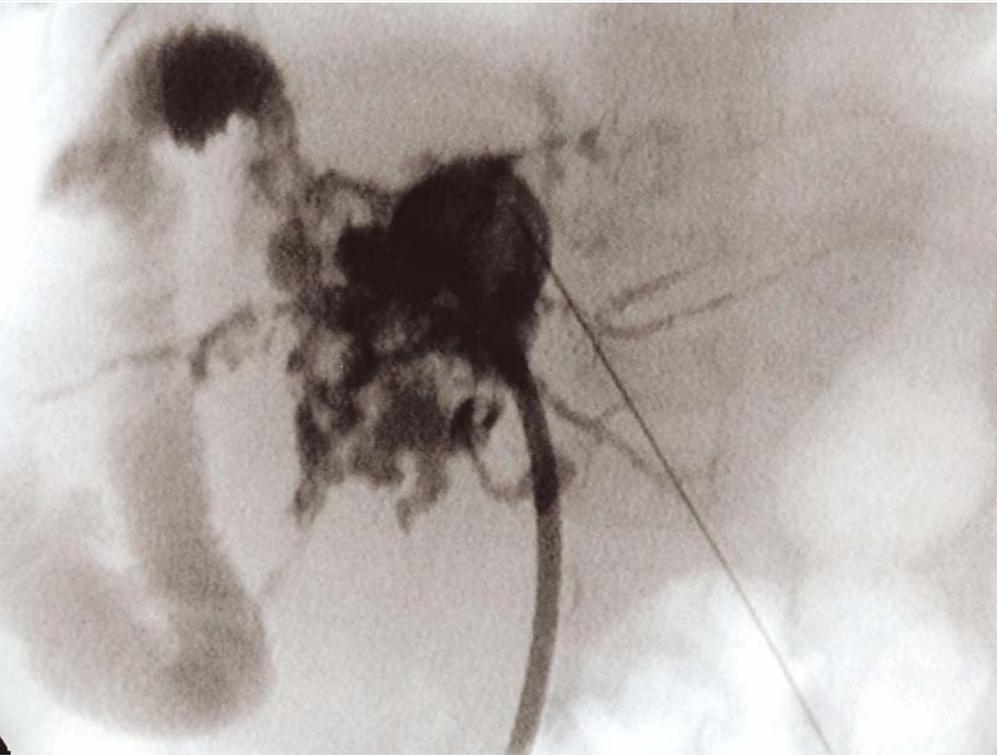
## *Radiologia Intervencionista*

### *Obstrução da veia hepática- dilatação com balão*

- ❑ 8 estenoses / obstrução
- ❑ Angioplastia - 7 pacientes / stent - 1 caso

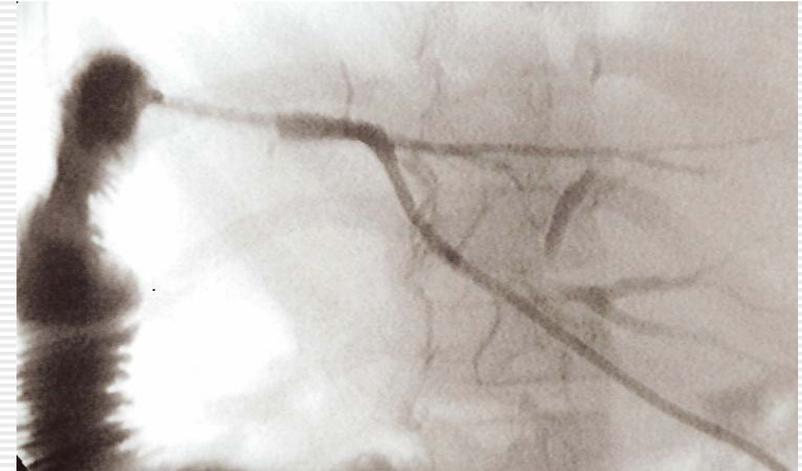
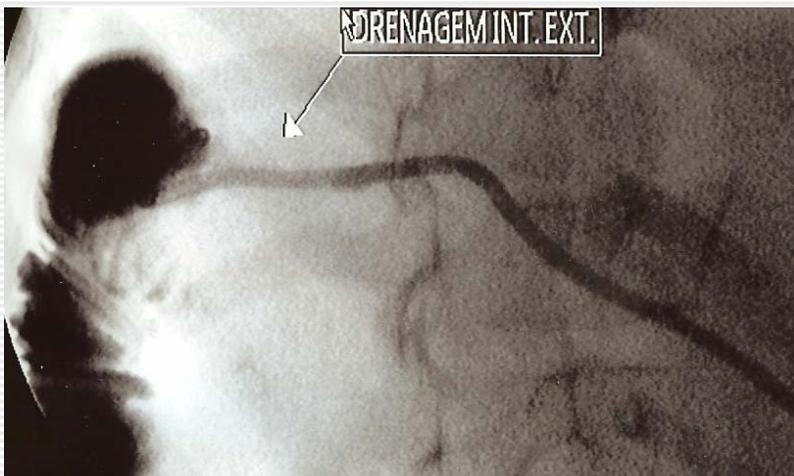
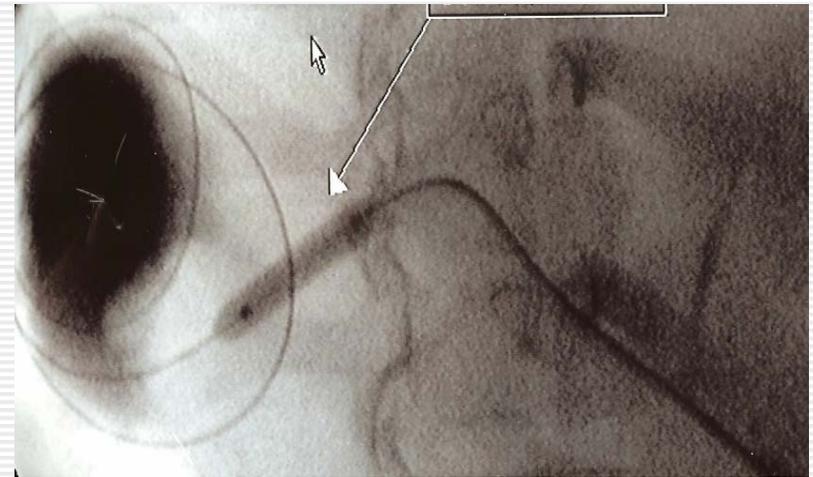
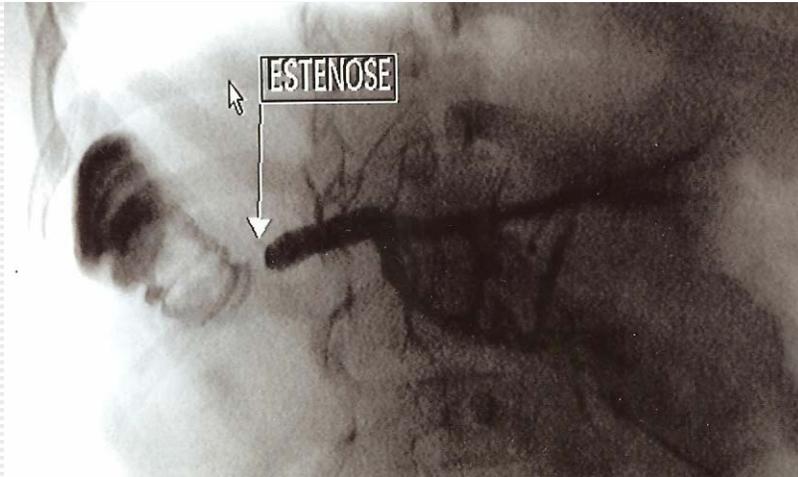


## Biloma pós trombose arterial



6.9%

## Complicações biliares



# História natural do enxerto de fígado

Maioria dos receptores pediátricos (+ 5 a de sobrevivida)



*fibrose , inflamação crônica*

- Fatores não-imunológicos
  - tipo de enxerto: fígado reduzido → > complicações técnicas
  - idade do fígado sobre a sua estrutura e função
  - efeito do crescimento a longo prazo do fígado sobre a sua estrutura e função
- Fatores imunológicos
  - Mediada por células
  - RAC atípica e RC
  - “hepatite auto e alo-imune”
  - Hepatite inexplicada
  - Hepatite crônica viral não diagnosticada
  - Lesão crônica mediada por anticorpos

# **What Does the Long-Term Liver Allograft Look Like for the Pediatric Recipient?**

**Stefan Hübscher<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Pathology, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom*

LIVER TRANSPLANTATION 15:S19-S24, 2009

## Achados histológicos a longo prazo

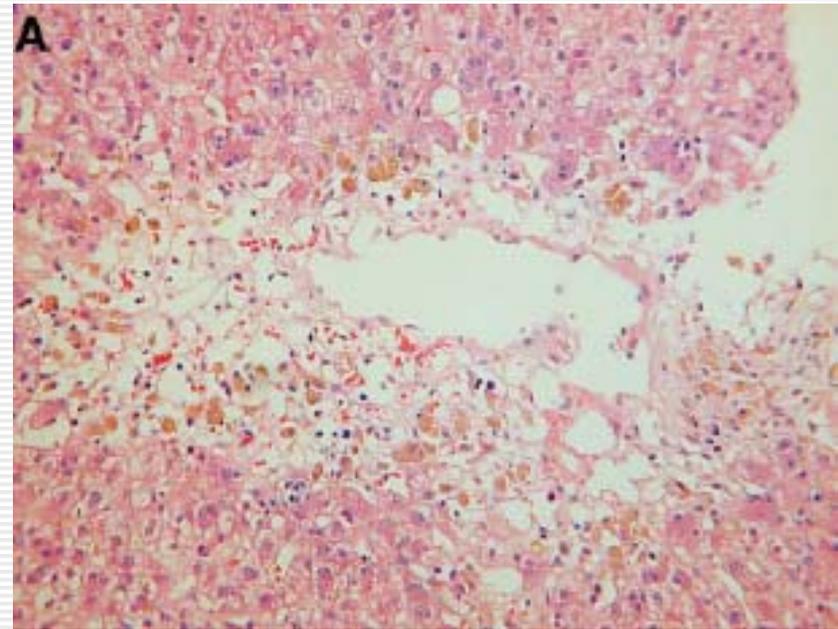
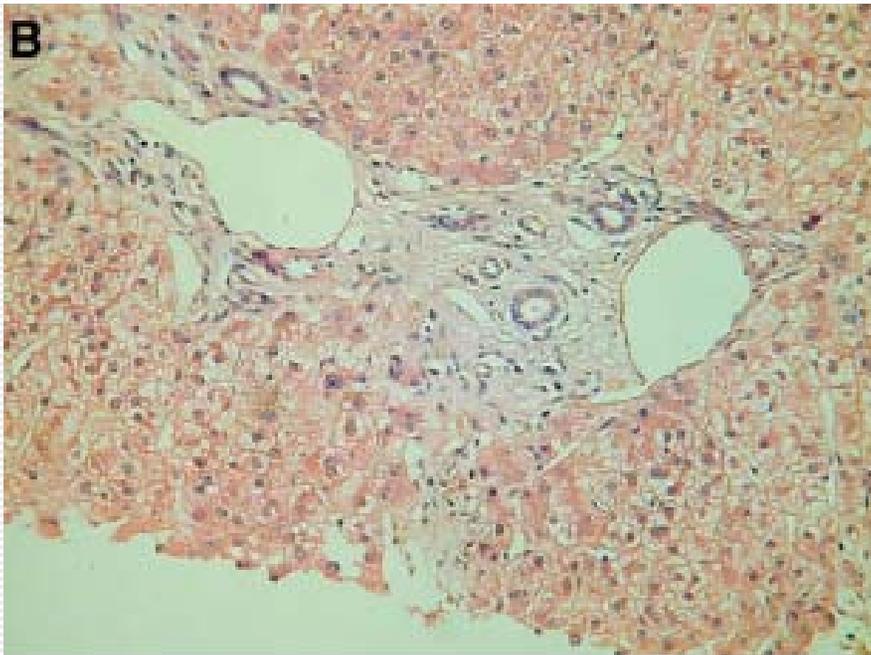
**TABLE 1. Histological Findings in Five Studies of Protocol Biopsy Specimens from Children Surviving More Than 1 Year Following Liver Transplantation**

Center	Number of Children Biopsied	Time of Biopsy	Number (%) with Abnormal Histology	Main Histological Findings
Paris (Fouquet et al. <sup>4</sup> )	67	>10 years	49 (73%)	Chronic rejection (28), centrilobular fibrosis (15), biliary cirrhosis (3), and other (3)
Birmingham (Evans et al. <sup>5</sup> )	113, 135, and 64 (at different times)	1, 5, and 10 years	44 (69%) at 10 years	Chronic hepatitis (41), biliary fibrosis (1), recurrent PSC (1), and other (1)
London (King's College; Bachina. Hepatology 2008; 48:S1033A)	13	>10 years	12 (91%)	Fibrosis (12) and lymphocytic infiltration (7)
Chicago (Ekong et al. <sup>6</sup> )	63	> 3 years	61 (97%)	Fibrosis (61) and inflammation (44)
Groningen (Scheenstra et al. <sup>7</sup> )	77, 64, 66, and 55 (at different times)	1, 3, 5, and 10 years	38 (69%) at 10 years	Fibrosis (38) and also in some cases portal tract inflammatory infiltrates

Abbreviation: PSC, primary sclerosing cholangitis.

An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence.

## Rejeição tardia



*Venkat VL, et al Pediatr Transplant 2008;12:67-72.*

# **Interface Hepatitis Is Associated with a High Incidence of Late Graft Fibrosis in a Group of Tightly Monitored Pediatric Orthotopic Liver Transplantation Patients**

**Denise Herzog,<sup>1</sup> Dorothee Bouron-Dal Soglio,<sup>2</sup> Jean-Christophe Fournet,<sup>2</sup> Steven Martin,<sup>1</sup> Denis Marleau,<sup>3</sup> and Fernando Alvarez<sup>1</sup>**

*Liver transpl 2008; 14:946-955*

# Estudo retrospectivo

Tempo de seguimento - 23.9 meses

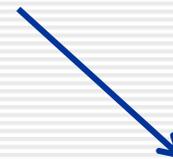
119 crianças



29 (24.4%) → hepatite de interface



16 (55.1%) → rejeição crônica



5 Faleceram

7 re-transplante

4 cirrose

# Hepatite auto-imune “de novo”

---

## Auto-anticorpos pós tx-hepático

*Hadzic et al 2003, Hepatology [abstract]*

N= 377 crianças transplantadas sem dças auto-imunes prévias



157 ( 41,6%) – auto-anticorpos positivos



HAI “*de novo*” – 5,3% do total

12% - auto-anticorpos +

# Hepatite auto-imune de novo

Pós Tx hepático na infância

HAI de novo – 2,1- 5,2%

Presença de autoanticorpos – 15-40%

Author (Reference)	Trial	% with d-AIH	time to d-AIH (yr)	Primary ISA	ISA at d-AIH diagnosis	Off steroids (yr)	H/O rejection in d-AIH patients	Steroid dependency
Kerkar et al. (35)	R-case-control	4	2	CSA + AZA + pred	CSA + AZA + pred	0	42%	0
Hernandez et al. (36)	R	2.5	5.1	CSA + pred	CSA + pred qod in 60%	NK	20%	0
Gupta et al. (38)	P	5.2	8.5	CSA + AZA × 6 months + pred	CSA	1.5	0	0
Andries et al. (39)	R-case-control	2.35	3.25	CSA + AZA × 3-6 months + pred qod	CSA + AZA in 36% + pred qod	0	82% chronic graft dysfunction	82%
Verick et al. (41)	R-case-control	6.6	7.0	CSA + pred CSA + AZA + pred TAC + pred	CSA or TAC 29% MMF or AZA 39% Pred 53%	NK	NS	53%

# Hepatite auto-imune “de novo”

---

Presença de anticorpos glutatíão-S-transferase (GST) em pts com HAI de novo

N- 110 pt transplantados



6 HAI *de novo*  
*todos grupo -/+*



100% - Anticorpos anti-GSTT1 +



**Marcador preditivo para HAI *de novo***

Genótipos ( recipiente/doador)

+/+ = 66

+/- = 23

-/+ = 15

-/- = 6

# Recorrência de BSEP

---

*Keitel et al. Hepatol 2009; 50: 510-517*

1 criança: Tx 42 m – Re-Tx por NFP – 17 m após após  
recorrência de BSEP

*Jara et al N Engl J Med 2009; 1359-1367*

3 cças: recorrência 2.1 -8.1 – 12 anos após Tx  
Tratamento: aumento da imunossupressão

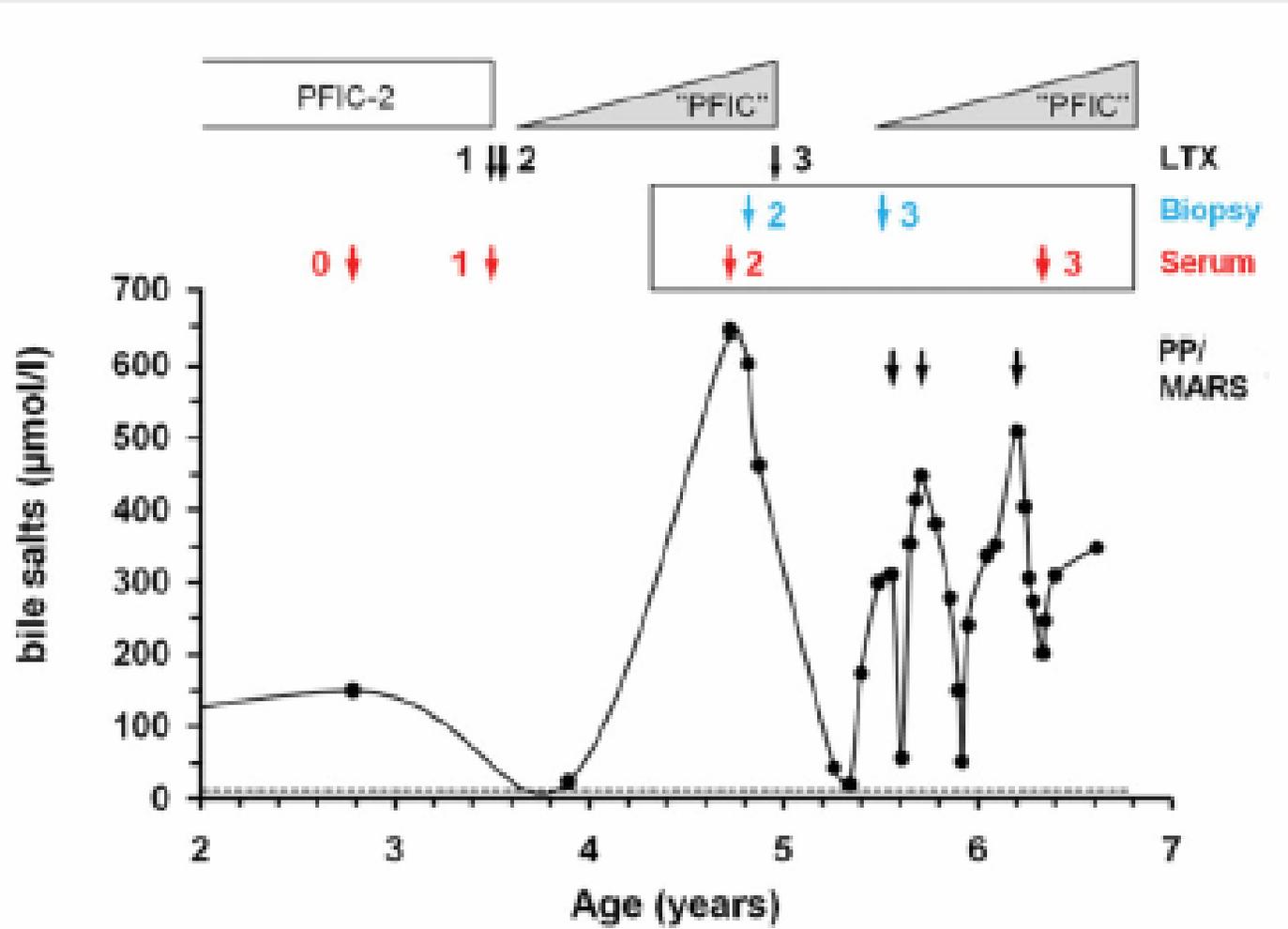
*Maggiore G et al. J Hepatol 2010; 53:981-985*

2 cças: recorrência 4.8 - 17 anos pós-Tx  
1 óbito por fibrilação atrial

*Siebold et al. Liver Transplant 2010; 16: 856-863*

6 cças: 4 re-Tx por recorrência e todos os 4 recorreram novamente  
3 óbitos (2 por complicações hepáticas)

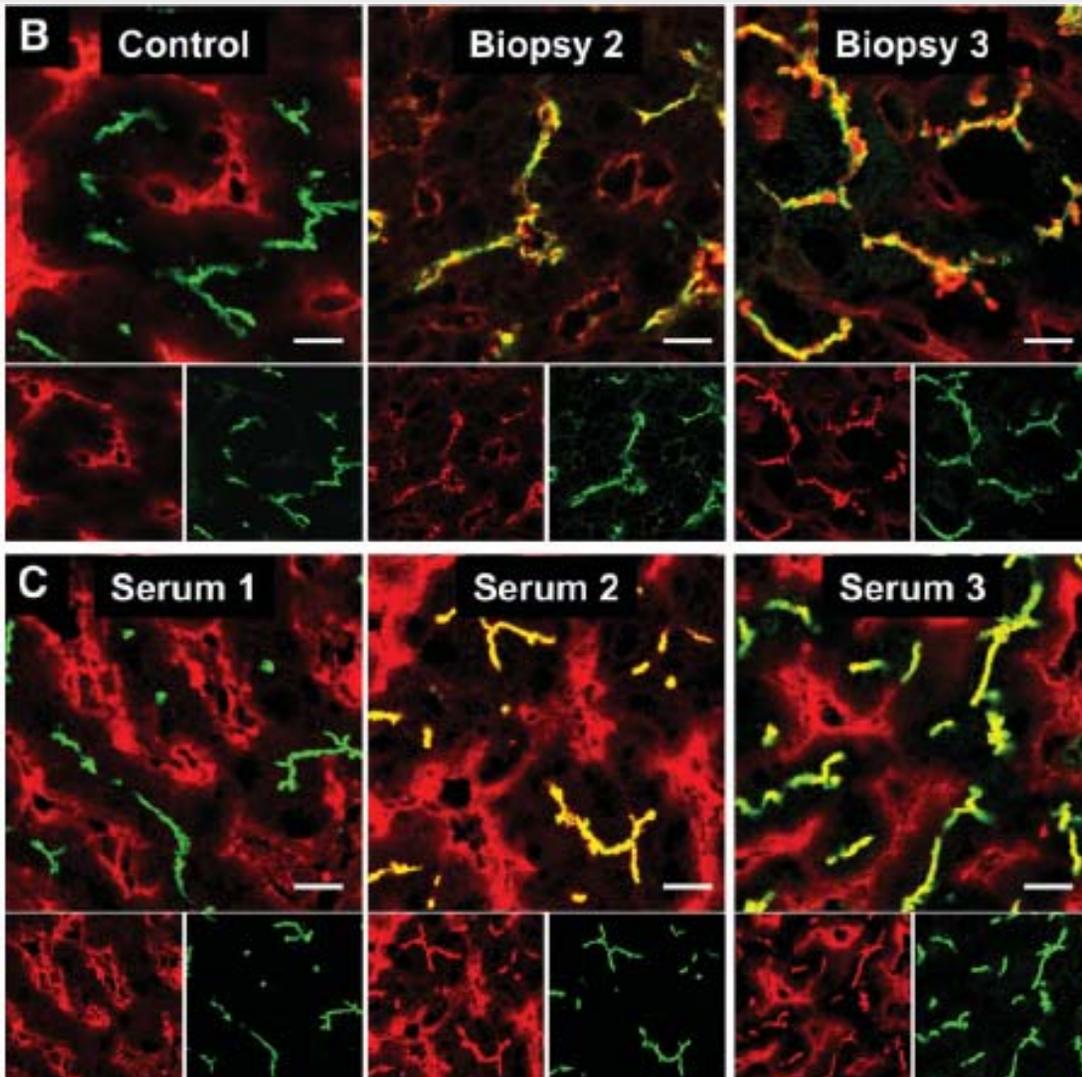
# De Novo Bile Salt Transporter Antibodies as a Possible Cause of Recurrent Graft Failure After Liver Transplantation: a Novel Mechanism of Cholestasis



Keitel et al

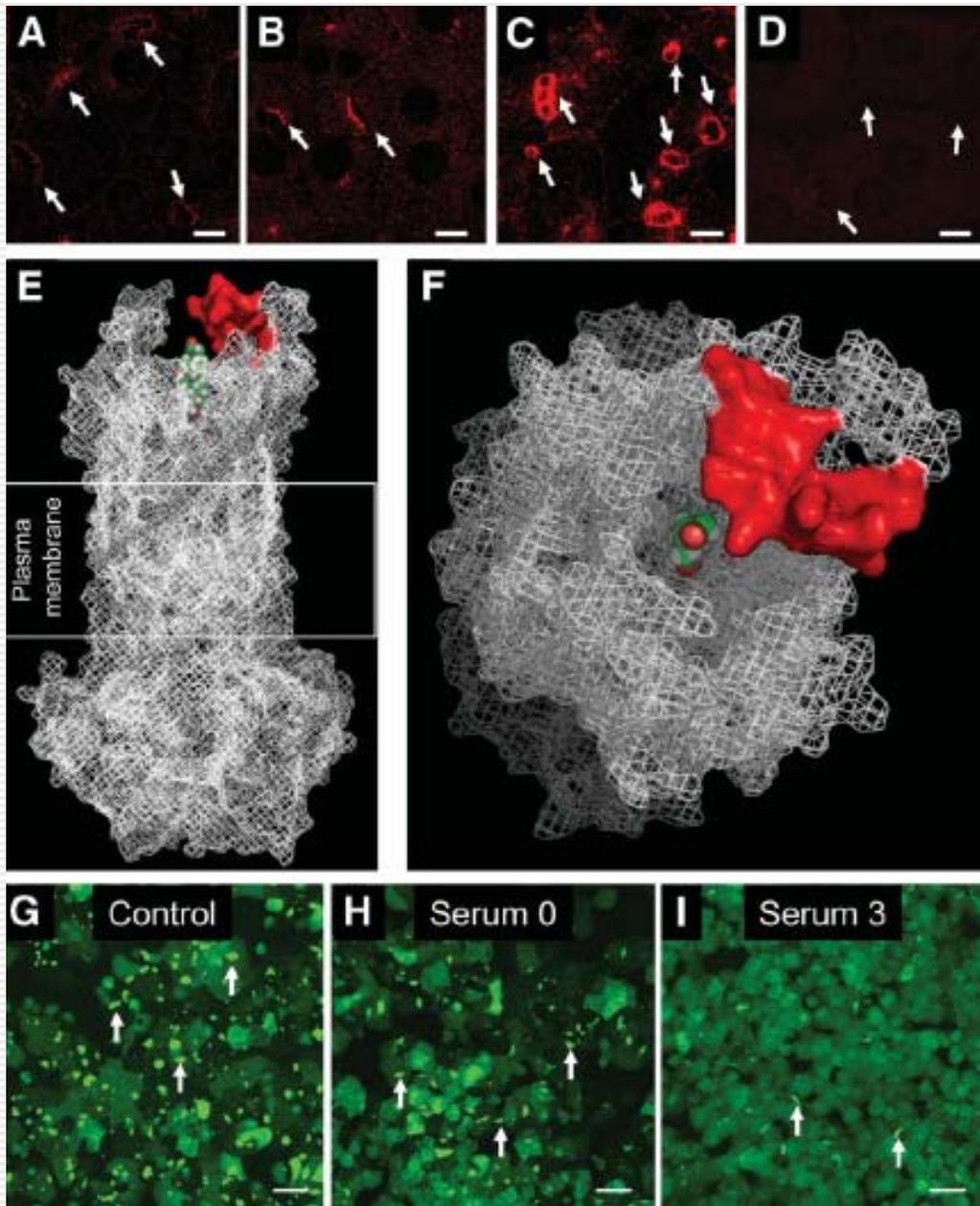
Hepatology 2009;50:510-517

# De Novo Bile Salt Transporter Antibodies as a Possible Cause of Recurrent Graft Failure After Liver Transplantation: a Novel Mechanism of Cholestasis



*Keitel et al*

*Hepatology 2009;50:510-517*



De novo bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: a novel mechanism of Cholestasis

*Keitel et al*

*Hepatology 2009;50:510-517*

# Doença linfoproliferativa pós transplante hepático (PTLD)

---

## Fatores de risco

- Infecção primária pelo EBV
- Baixa idade do receptor
- Alto nível de imunossupressão
- Infecção pelo CMV

# Doença linfoproliferativa pós transplante hepático (PTLD)

---

Setembro 1991- dezembro 2009



Transplante (Tx) hepático em 400 pacientes < 18 anos

**34 pt com PTLD – 8,5%**

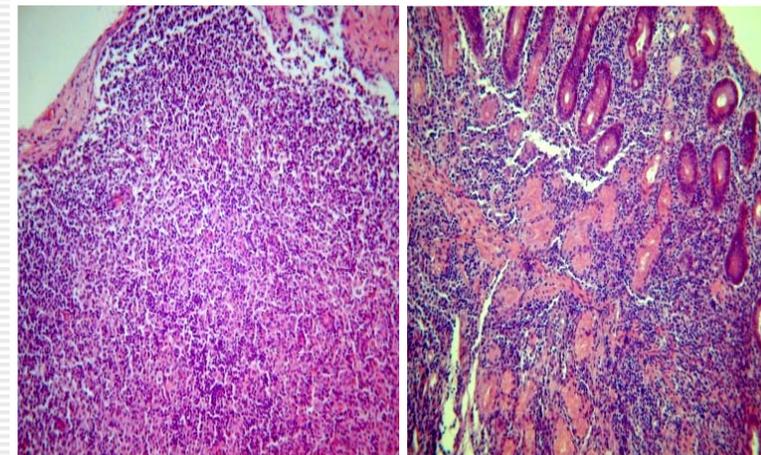
17 PTLD

17 linfomas

linfoma de céls grandes B      9

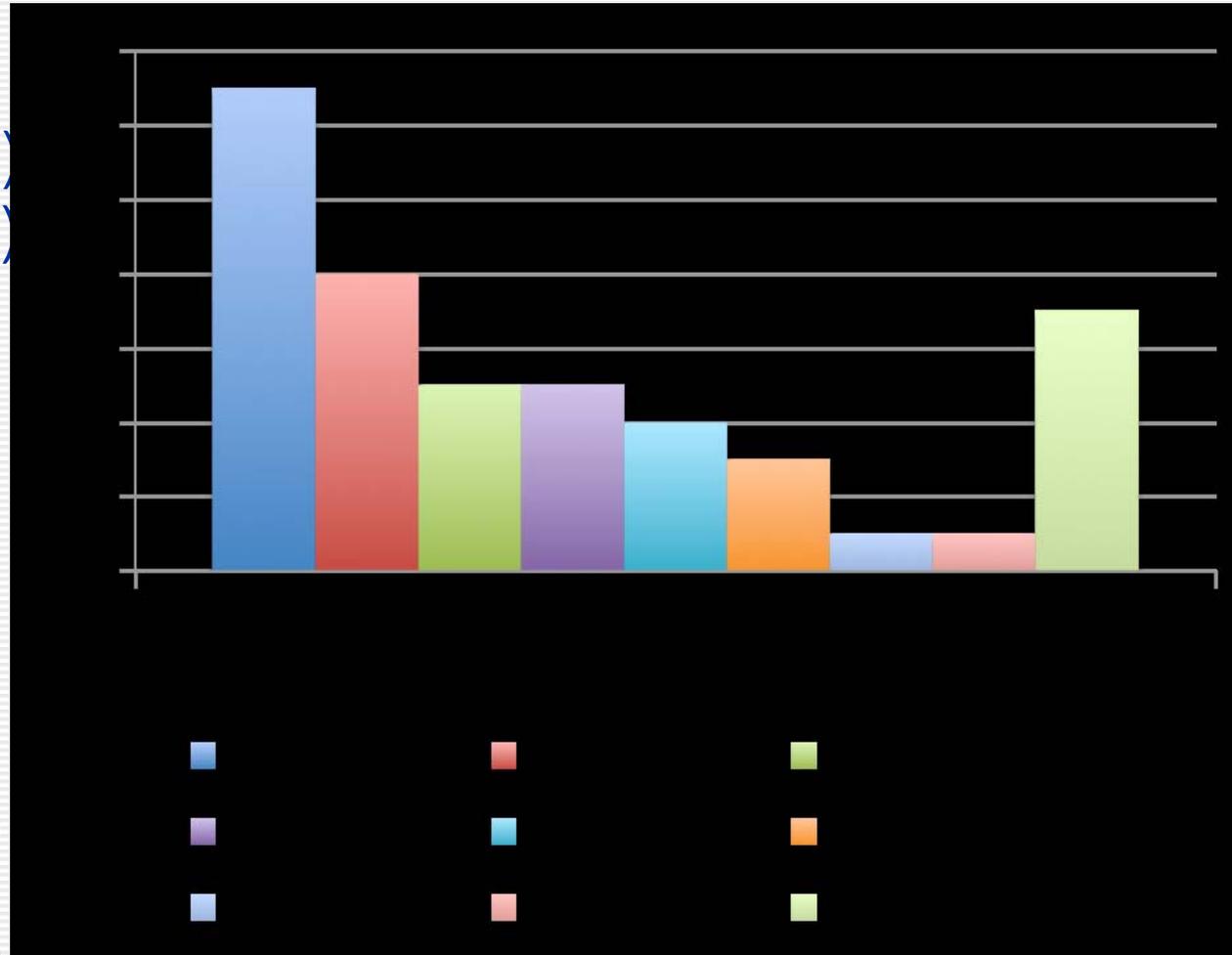
linfoma de Burkitt                6

linfoma de Hodgkin                2



# Doença linfoproliferativa pós transplante hepático (PTLD)

- Idade ao transplante:  
mediana=15m (5m-168m)  
≤ 2 a de idade: 24 (70,6%)
- Doador vivo – 33 pt  
cadáver – 1 pt
- Sexo:18M: 16 F
- Tempo entre o Tx-PTLD  
mediana 19,5 m (2m-102m)
- 79% receptores EBV negativos  
pré-Tx



# Sarcoma de Kaposi

Setembro 1991- dezembro 2009

HOSPITAL  
SírioLibanês

Hospital  
**A.C. Camargo**  
Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer

Transplante hepático em 400 pt < 18 anos

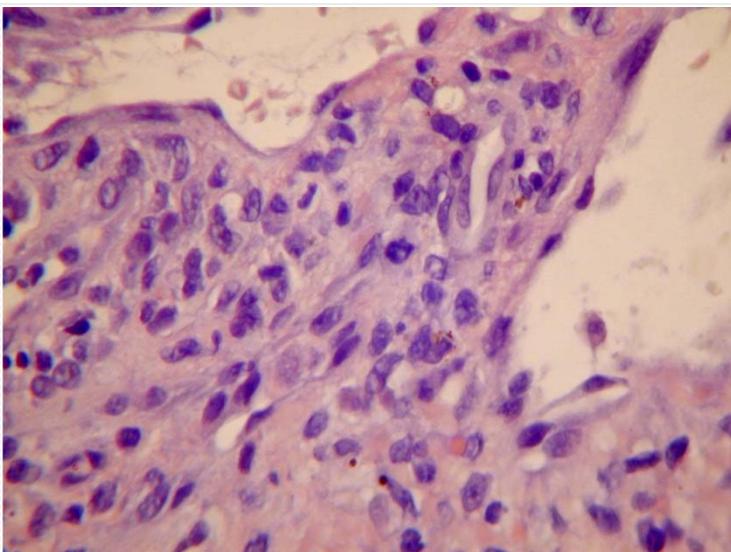
Sarcoma de Kaposi em 2 pt – 0,5%

Cancer de pele

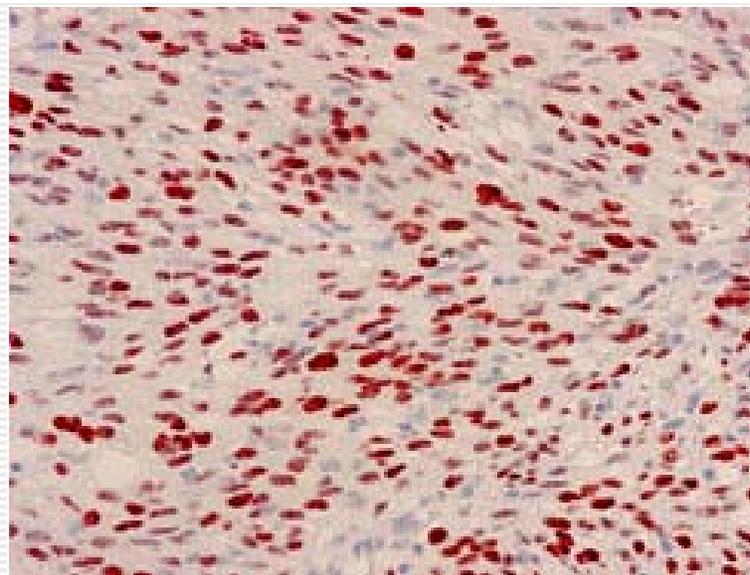


Sarcoma de Kaposi





## Sarcoma de Kaposi



IH – HHV8

### Evolução:

- Remissão só com suspensão IS      1 caso  
Função hepática normal  
IS: Sirolimus
- Óbito por doença generalizada      1 caso  
Suspensa IS  
Daunorrubicina

# Insuficiencia Renal pós transplante hepático

## Fatores desencadeantes:

- Insuficiência renal pré-transplante
- Intraoperatório : clampeamento VCI, hipotensão
- Drogas: Ciclosporina, Tacrolimus, Anfotericina
- Sepsis

# Glomerular Filtration Rate Following Pediatric Liver Transplantation – The SPLIT Experience

N=397 pacientes

Seguimento = 5,2 anos

17.6% → mGFR < 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

## Variáveis

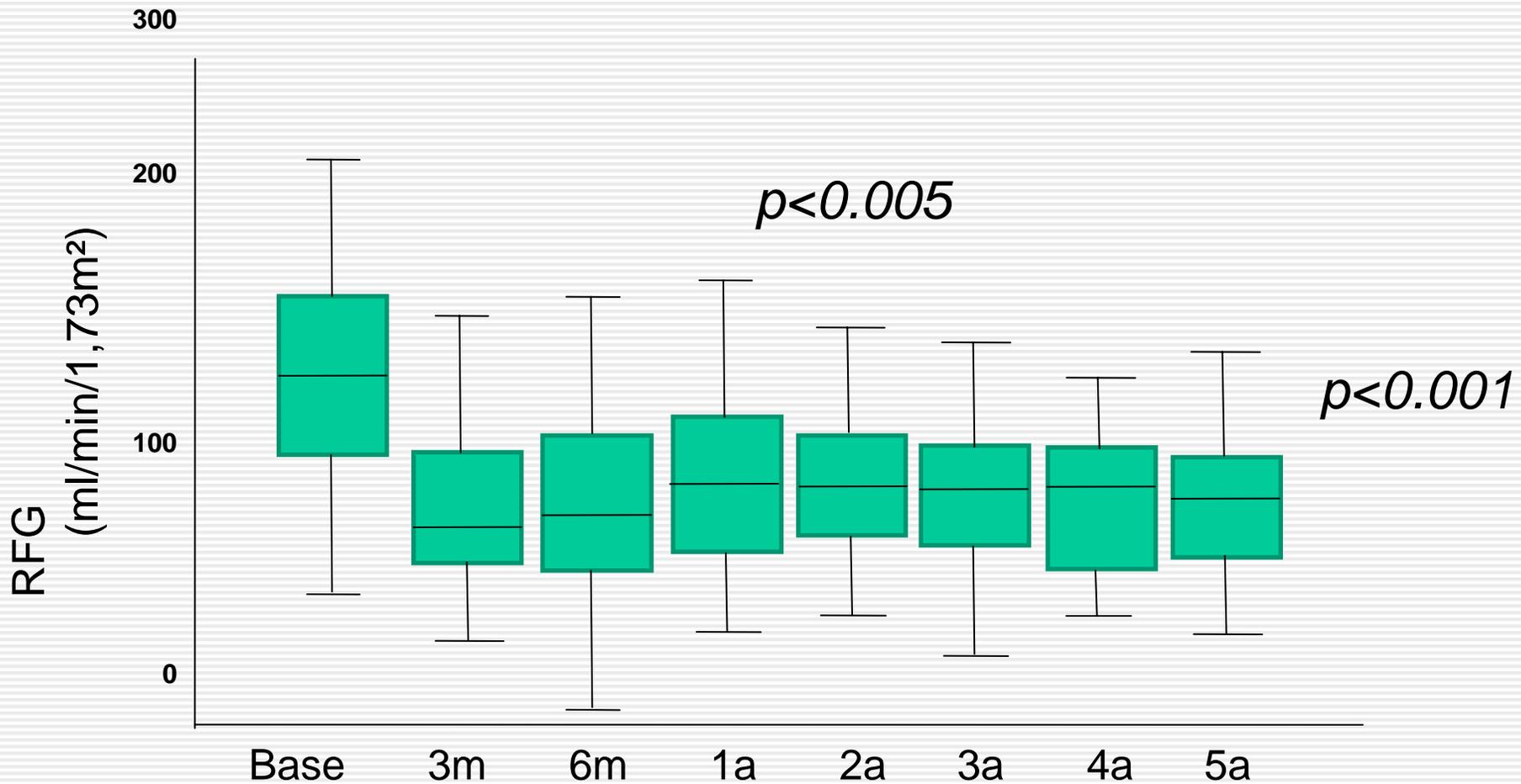
1. Tipo de imunossupressão
2. Idade
3. GFR no momento do transplante
4. Estatura Z-score 12 m após o tx

# Glomerular Filtration Rate Following Pediatric Liver Transplantation—The SPLIT Experience

N=397 pacientes

Variable	Comparison group	Reference group	Odds ratio	95% CI	p-Value
Immunosuppression at 12 months post-LT	Cyclosporine	Tacrolimus	2.85	1.15 to 7.06	0.0238
Age at LT	continuous		1.23	1.14 to 1.35	<0.0001
eGFR at LT	<90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	≥ 90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	3.57	1.39 to 9.11	0.0080
Height Z-score at 12 months post-LT	Below 2 SD (impaired)	Above 2 SD (normal)	3.85	1.79 to 8.27	0.0006

# The effect of long-term calcineurin inhibitor therapy on renal function in children after liver transplantation



# Micofenolato promove melhora da disfunção renal após transplante hepático: Experiência de um centro

N=191

11 desenvolveram IR – CNI



MMF

	Before MMF	3 months	6 months	12 months	24 months
BUN (mg/dL)	33.83 ± 14.29	22.41 ± 7.58 (p = 0.014)	19.99 ± 7.41 (p = 0.002)	17.10 ± 8.95 (p = 0.003)	15.20 ± 4.81 (p < 0.001)
Serum creatinine (mg/dL)	1.19 ± 0.25	0.92 ± 0.30 (p = 0.039)	0.91 ± 0.26 (p = 0.024)	0.83 ± 0.27 (p = 0.006)	0.76 ± 0.22 (p = 0.001)
Uric acid (mg/dL)	7.55 ± 1.52	7.99 ± 2.40 (p > 0.05)	6.42 ± 1.69 (p > 0.05)	5.50 ± 0.82 (p = 0.008)	5.20 ± 0.56 (p = 0.001)
Creatinine clearance (mL/min)	65.89 ± 7.14	113.97 ± 40.57 (p < 0.001)	105.55 ± 26.41 (p < 0.001)	116.65 ± 39.12 (p = 0.001)	122.57 ± 34.08 (p < 0.001)

Efeitos adversos- 2 pts – que reverteram

*Tannuri U et al Pediatr Transpl 2007: 11: 82–86*

# Efeitos adversos dos imunossupressores

## Corticóides

Osteoporose  
Diabetes  
Dislipidemia  
Hirsutismo  
Catarata  
Hipertensão  
Retardo de crescimento  
Cushing

## Ciclosporina

Hipertensão  
Insuficiência renal  
Hirsutismo  
Hipercalcemia  
Hiperplasia gengival  
Hipomagnesemia  
tremores

## Tacrolimus

DM  
Náuseas, vômitos  
Diarréia  
Hipercalcemia  
Tremores  
Hipertensão  
Hipomagnesemia  
Cefaléia  
Insuficiência renal

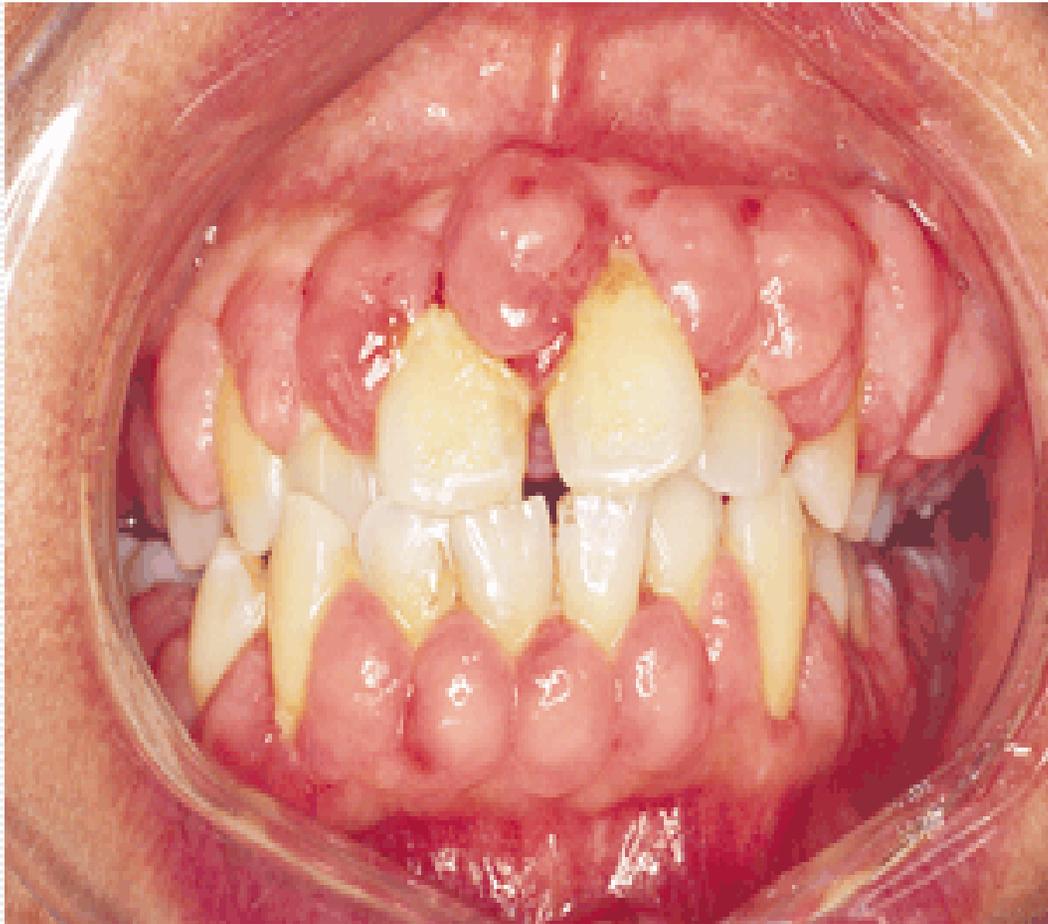
## MMF, MMS

Supressão MO  
Náuseas, vômitos  
Diarréia

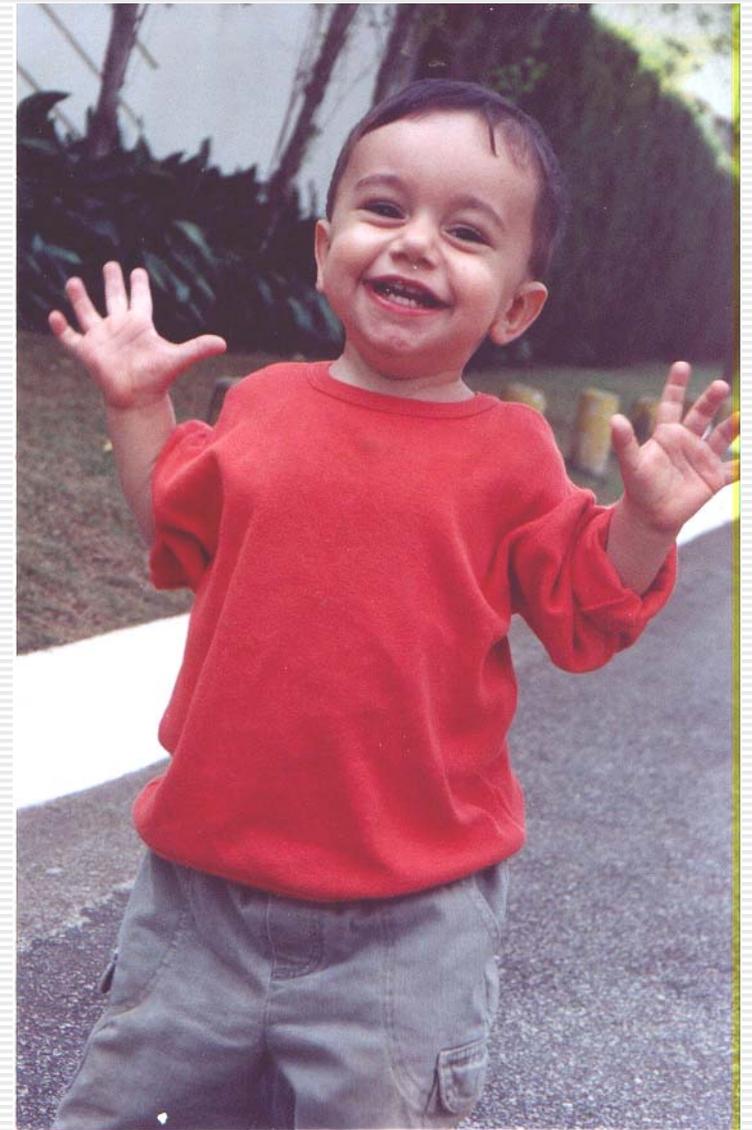
## Sirolimus

Dilipidemia  
Exantema  
Citopenia  
Ulceras orais  
Retardo de cicatrização  
TAH

## Efeitos adversos dos imunossupressores



## Qualidade de Vida



# Qualidade de Vida

*The World Health Organization (WHO) defines health as a 'state of complete physical, mental, and social well-being, and not merely the absence of disease or infirmity'*

# Fatores de impacto na qualidade de vida

---

## Pré- transplante

- Desnutrição
- Hipertensão portal
- Infecções
- Falencia de múltiplos órgãos
- Retardo do desenvolvimento - motor e cognitivo
- *“Failure to thrive”*
- Hospitalizações prolongadas

# Fatores de impacto na qualidade de vida

---

## Fase recuperação pós transplante

- Re-operações
- Hospitalizações prolongadas
- Complicações infecciosas
- Disfunção do enxerto
- RAC frequentes

# Fatores de impacto na qualidade de vida

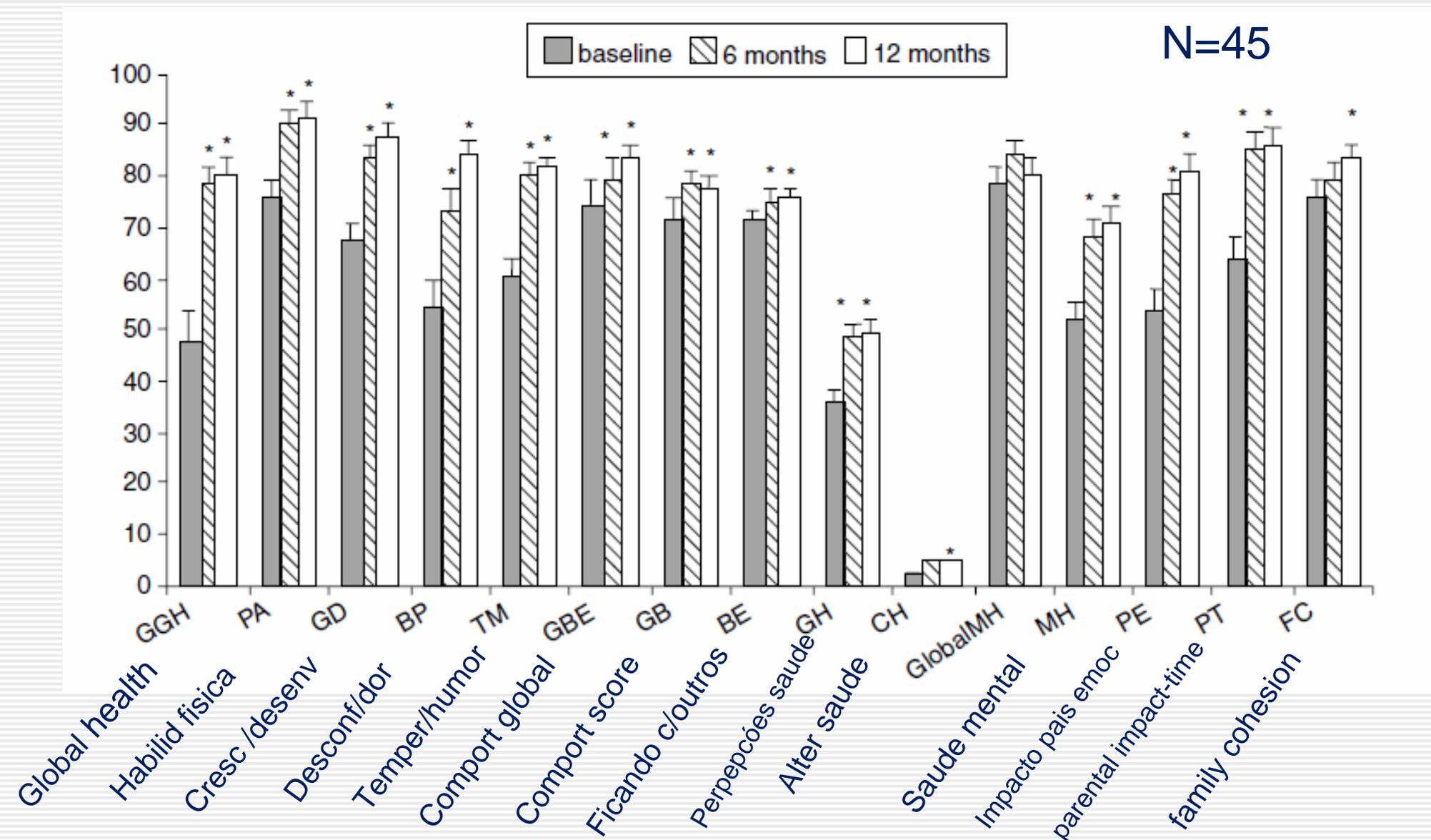
---

## Implicações

- Físico
- Psíquico
- Familiar

# Impact of liver tx on HRQOL in children less than 5 years old

*Cole CR et al Pediatr Transpl 2004; 8: 222–227*



# Quality of life in pediatric liver transplantation in a single-center in South America

n = 54	
Gender	
Male	26 (51.8%)
Female	28 (48.2%)
Race	
Caucasian	54 (100%)
Age at survey	Mean 11.6 ± 4 yr (r: 5–18 yr)
Age at LT	Mean 3.7 ± 3.3 yr (r: 1–14 yr)
Time since LT	Mean 7.7 ± 2.1 yr (r: 4–9 yr)
Original indications LT	
Biliary atresia	32 (59.2%)
Acute liver failure	10 (18.5%)
Others	12 (22.3%)
Graft received	
Cadaveric	33 (61.2%)
Living donor	21 (38.8%)
Caregiver's highest education	
College degree	21 (38.9%)

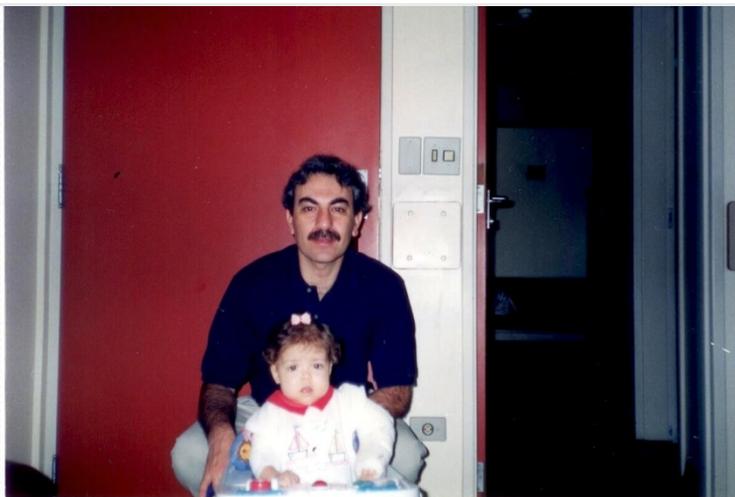
# Quality of life in pediatric liver transplantation in a single-center in South America

Scale	Norms (n = 278) mean ± SD	p	LT (n = 54) Mean ± sd	p	JIA (n = 23) mean ± SD
Physical functioning	94.5 ± 12.4	0.06	90.9 ± 16.4	0.003	77.3 ± 18.2
Role/social-physical	93.6 ± 15.5	NS	90.1 ± 20.0	NS	87.7 ± 25.7
Bodily pain	77.7 ± 20.9	0.01	85.5 ± 22.0	0.02	72.2 ± 25.9
General health	75.4 ± 13.0	0.001	62.1 ± 10.7	NS	63.3 ± 11.3
Role/social-emotional	92.2 ± 15.3	0.001	83.7 ± 25.8	NS	83.3 ± 24.4
Behavior	72.5 ± 16.4	NS	68.7 ± 16.8	NS	72.4 ± 18.1
Mental health	84.9 ± 17.8	0.03	79.4 ± 15.8	NS	84.7 ± 21.1
Self-esteem	71.7 ± 18.1	NS	67.8 ± 17.5	NS	68.6 ± 17.1
Parental emotional	66.4 ± 28.7	NS	62.0 ± 26.8	0.03	46.0 ± 35.9
Parental time	90.8 ± 14.8	0.006	82.3 ± 23.1	NS	85.5 ± 28.7
Family activities	85.0 ± 15.5	NS	83.5 ± 19.0	NS	88.0 ± 18.7
Family cohesion	72.6 ± 19.4	NS	71.6 ± 17.4	NS	76.7 ± 20.8
Summary Physical	52.5 ± 6.9	0.05	50.4 ± 8.6	NS	49.8 ± 10.4
Summary Psycho-social	49.2 ± 9.9	0.01	45.7 ± 8.9	NS	47.1 ± 7.9

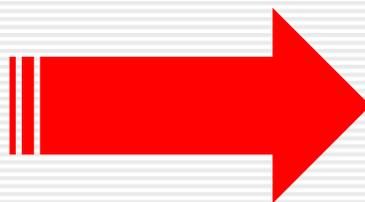
## Impacto na qualidade de vida

Variables	Physical summary Mean ± sd	p	Psycho-social summary Mean ± SD	p
Gender:				
Female	51.1 ± 9.1	NS	45.0 ± 7.8	NS
Male	49.8 ± 8.2		46.3 ± 9.9	
Indication for LT:				
Biliary atresia	50.6 ± 8.4	NS	45.6 ± 8.1	NS
Others	50.1 ± 9.0		45.8 ± 10.2	
Maternal education:				
High school	48.4 ± 8.5	0.03	45.6 ± 10.1	NS
College	53.5 ± 7.9		45.9 ± 7.0	
Type of LT:				
LRD	52.5 ± 6.8	NS	47.2 ± 9.5	NS
CD	49.1 ± 9.4		44.8 ± 8.5	
Immunosuppression:				
Prograf	52.4 ± 5.4	NS	47.1 ± 8.5	NS
Ciclosporine	48.8 ± 10.3	NS	44.6 ± 9.2	NS
Steroids	45.1 ± 13.4	NS	47.1 ± 7.5	NS
Age at LT:				
<5 yr (n = 40)	51.6 ± 8.5	0.07	45.0 ± 8.9	NS
5–18 yr (n = 14)	46.9 ± 8.2		47.7 ± 8.9	
Time since LT:				
<5 yr (n = 19)	51.3 ± 5.4	NS	46.5 ± 9.1	NS
>6 yr (n = 35)	49.9 ± 9.9		45.3 ± 8.9	
Age at survey:				
5–11 yr (n = 24)	50.8 ± 8.7	NS	45.5 ± 10	NS
12–18 yr (n = 30)	50.1 ± 8.7		45.9 ± 8.1	
Hospitalization:				
Yes (n = 6)	54.4 ± 5.2	NS	52.5 ± 7.0	0.04
No (n = 38)	49.9 ± 8.8		44.9 ± 8.8	

Sanchez C, et al  
*PediatrTranspl* 2010; 14:332–336



Desafios



- Novos esquemas de IS  
prevenção de RAC e RC  
< nº EA (renais, HAS, cosméticos)  
manter fertilidade  
Tolerância
- Prevenção de complicações infecciosas (CMV, EBV)
- Prevenção, diagnóstico e tratamento precoce de tumores
- Recuperação nutricional, desenvolvimento psico-social

