

Tolerancia operacional en un receptor pediátrico de trasplante hepático. Caso clínico

Operational tolerance in a pediatric liver transplant recipient. Case report

Dra. Ivone Malla,^a Dra. Yu Cheang,^a Dr. Ariel González Campaña,^b Dra. Cecilia Lagues^c y Dr. Marcelo Silva^d

RESUMEN

La tolerancia operacional (ausencia de rechazo del injerto y buena evolución sin inmunosupresión) ha sido objeto de intensa investigación en trasplante hepático pediátrico en los últimos años. La morbimortalidad relacionada con la exposición a drogas inmunosupresoras a largo plazo en estos pacientes es bien conocida. Reportamos un caso de tolerancia operacional de nuestro centro en un receptor pediátrico de trasplante hepático libre de inmunosupresión desde los 16 meses postrasplante luego de una progresiva disminución a partir de su primoinfección asintomática por virus de Epstein-Barr, con buena evolución histológica y clínico-humoral en 22 meses de seguimiento. De acuerdo con nuestro conocimiento, este es el primer caso de tolerancia operacional en un receptor pediátrico de trasplante hepático reportado en nuestro país y creemos que debería profundizarse el estudio de estos pacientes para detectar características que permitan identificar una población potencialmente tolerante en la cual es posible disminuir y suspender la inmunosupresión.

Palabras clave: *trasplante hepático, pediatría, inmunosupresión, tolerancia inmunológica, tolerancia al trasplante.*

ABSTRACT

Operational tolerance (absence of allograft rejection and good outcome without immunosuppression) has been object of intense research in pediatric liver transplant in the last years. The morbidity and mortality related to long-term immunosuppressive treatment of these patients are well known. We report a case of operational tolerance of our unit in a pediatric liver transplant recipient who is immunosuppressant-free since 16 month after transplant after progressive withdrawal related to asymptomatic Epstein-Barr virus first infection. He has good histological, clinical and serological outcome after 22 month of follow-up. To our knowledge, this is the first operational tolerance reported case in our country after liver transplant in a pediatric recipient and we believe that the study of these patients is important in order to detect characteristics that allow

to identify a potentially tolerant group in which it is possible to withdraw immunosuppressive drugs.

Key words: *liver transplantation, pediatrics, immunosuppression, immune tolerance, transplantation tolerance.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e117>

INTRODUCCIÓN

Desde la década de 1990, comenzaron a reportarse anecdóticos casos de pacientes no adherentes al tratamiento inmunosupresor luego de un trasplante hepático con buena evolución del injerto a pesar de ello,¹ lo que llevó a intensificar la búsqueda de marcadores que pudieran identificar una población potencialmente tolerante. Según Mazariegos y colaboradores,² los sobrevivientes a largo plazo de un trasplante hepático son sistemáticamente sometidos a sobreinmunosupresión, por lo cual disminuir o suspender la medicación antirrechazo es una estrategia importante que debe realizarse con cuidadosa vigilancia. La morbimortalidad asociada al uso crónico de esta medicación, con riesgo acumulado de enfermedad renal, infecciones, neoplasias, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias, entre otras, que afectan la calidad de vida de los pacientes,³ es un incentivo para establecer el menor nivel posible de inmunosupresión necesario para mantener estable la función del injerto.² En un análisis del grupo de investigación SPLIT,⁴ la mortalidad de pacientes pediátricos con trasplante hepático está, en su mayoría, relacionada con sepsis, fallo multiorgánico y enfermedad linfoproliferativa postrasplante y, en mucho menor medida, con causas relacionadas con rechazo.

Se propone que entre 20 y 25% de pacientes pediátricos podrían suspender la inmunosupresión en forma segura luego del trasplante hepático,⁵ por lo cual, en la última década, se encuentran en intensa investigación características y biomarcadores para identificar y monitorear pacientes potencialmente tolerantes. Diferentes reportes asocian la posibilidad de tolerancia con receptores de donantes vivos

- a. Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico.
 - b. Cirugía Hepático-Biliar y Trasplante Hepático.
 - c. Anatomía Patológica.
 - d. Hepatología y Trasplante Hepático.
- Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Ivone Malla: imalla@cas.austral.edu.ar

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-10-2014

Aceptado: 17-11-2014

relacionados (DVR), niveles de células T reguladoras e interleukina-4, subgrupos de células dendríticas, anticuerpos antidonante y polimorfismo de genes.⁵⁻⁹

Reportamos un caso de tolerancia operacional de nuestro centro en un receptor pediátrico de trasplante hepático sin inmunosupresión desde los 16 meses postrasplante, con buena evolución histológica y clínico-humoral en 21 meses de seguimiento.

De acuerdo con nuestro conocimiento, este es el primer reporte de tolerancia operacional en un receptor pediátrico de trasplante hepático en nuestro país y creemos que debería profundizarse el estudio de estos pacientes para identificar características de una población potencialmente tolerante, en la cual disminuir y suspender la inmunosupresión es posible.

CASO CLÍNICO

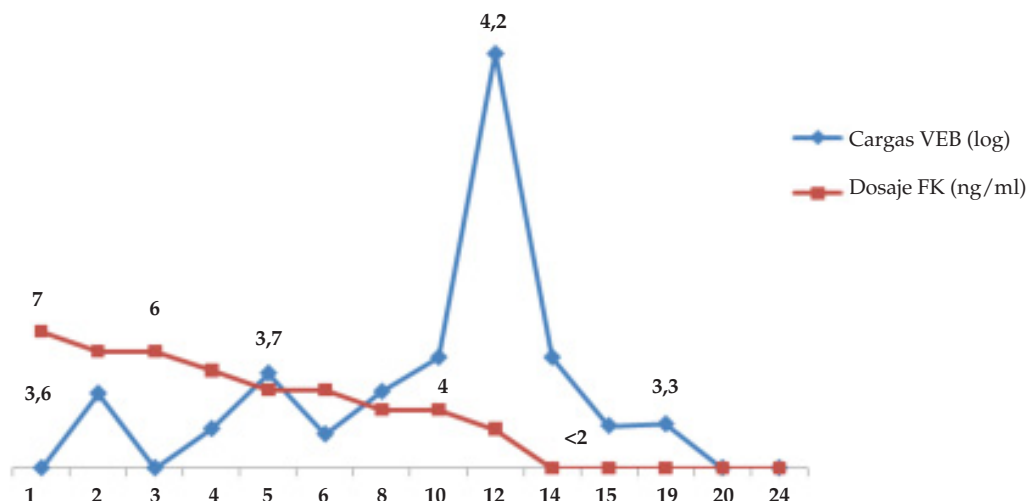
Paciente varón, de 4 años de edad, que recibió trasplante hepático al año de vida de DVR por síndrome de Alagille con prurito intratable, colestasis, hipercolesterolemia grave con xantomas diseminados y fallo de crecimiento (puntaje Z del peso: -3 DE; puntaje Z de la talla: -2,8 DE). Serologías pretrasplante: citomegalovirus (CMV) IgG positiva en el donante y el receptor; virus Epstein-Barr (VEB) IgG positiva anti-cápside (VCAG) en el donante, negativa en el receptor. El período postrasplante inmediato transcurrió sin complicaciones, con egreso hospitalario a los 12 días del procedimiento. En nuestro

centro, no utilizamos régimen de inducción; el paciente recibió inmunosupresión habitual con metprednisona más tacrolimus (niveles iniciales de 7 ng/ml con posterior descenso a 6 ng/ml al tercer mes postrasplante y alrededor de 4 ng/ml hasta los 10 meses postrasplante). Se descendieron corticoides hasta suspender en 6 meses. Presentó primoinfección asintomática por VEB a 2 meses del trasplante y mantuvo cargas virales elevadas a pesar del descenso progresivo de los niveles hasta suspender finalmente el tacrolimus a los 16 meses postrasplante (*Figura 1*). Las cargas virales de VEB se negativizaron a los 20 meses postrasplante (4 meses luego de la suspensión del tacrolimus). No tenemos histología previa a la suspensión de medicación, pero con 14 meses sin inmunosupresión, se realizó una biopsia hepática, que informó parénquima sin alteraciones significativas (*Figura 2*). En la actualidad, el paciente se mantiene asintomático y con laboratorios normales luego de 21 meses de suspendida toda medicación inmunosupresora. Su crecimiento mostró mejoría postrasplante (puntaje Z actual del peso: -2 DE; puntaje Z de la talla: -1,8 DE), con normalización de colesterolemia y desaparición de xantomas.

DISCUSIÓN

La progresiva mejoría en resultados de supervivencia de pacientes con trasplante hepático^{4,8-10} ha dado lugar a la preocupación respecto de la morbimortalidad relacionada con el uso crónico de medicación inmunosupresora.^{3,8-11}

FIGURA 1. Evolución de cargas virales de virus de Epstein-Barr (VEB) y dosajes de tacrolimus (FK)



Desde los primeros reportes de buena evolución a pesar de la mala adherencia al tratamiento,^{1,2} varios centros describen sus resultados respecto de la tolerancia operacional, pero la aplicabilidad de estas experiencias está limitada por la actual imposibilidad de predecir quiénes son candidatos a tolerar y quiénes requieren inmunosupresión sostenida.⁵

Si bien algunos autores discuten si suspender la medicación implica una mejoría de la calidad de vida de los pacientes trasplantados, ya que no garantiza el fin del monitoreo, sino que demanda aún más y frecuentes controles de seguimiento,¹² la mayoría coincide en las ventajas que plantearía minimizar y suspender la inmunosupresión en cuanto a las complicaciones relativas a esta medicación. En un reciente modelo hipotético de cohorte de pacientes pediátricos, Mohammad y cols., plantean, además de la mejoría en la supervivencia de los pacientes sin medicación antirrechazo, los menores costos que implicaría esta estrategia.¹³

Nuestro paciente recibió trasplante de DVR a una edad temprana, con patología de base no inmunológica y sufrió su primoinfección asintomática por VEB cercana al trasplante con cargas virales que persistieron elevadas y no se negativizaron hasta la suspensión del inhibidor de calcineurina. Si bien la infección por VEB puede modular la respuesta inmune y permitir una transitoria disminución de la inmunosupresión, la persistente normalidad clínico-humoral con

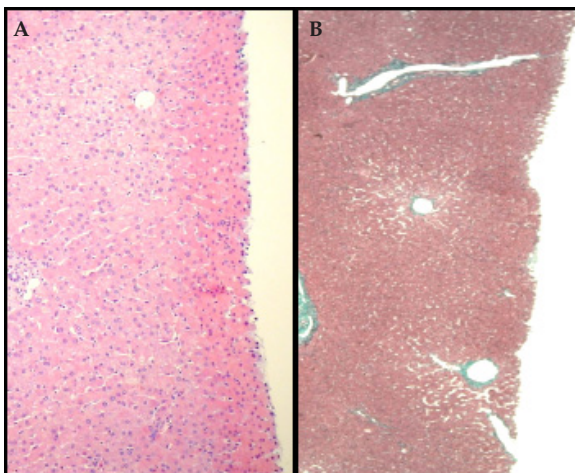
histología alejada sin hallazgos patológicos luego de la negativización de cargas virales orienta a fenómenos de tolerancia complejos.¹⁴ Desafortunadamente, no disponemos de análisis de citoquinas, células dendríticas, T reguladoras ni polimorfismo de genes.

Este reporte de tolerancia operacional, según nuestro conocimiento, es el primero de nuestro país y lo consideramos importante para continuar identificando pacientes pediátricos con trasplante hepático en quienes pueda suspenderse la medicación inmunosupresora. ■

REFERENCIAS

1. Reyes J, Zeevi A, Ramos A, Tzakis A, et al. Frequent achievement of a drug-free state after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(6):3315-9.
2. Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63(2):243-9.
3. Feng S. Long-term management of immunosuppression after pediatric liver transplantation: is minimization or withdrawal desirable or possible or both? *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13(5):506-12.
4. Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, et al. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant* 2007;7(9):2165-71.
5. Catellaneta A, Thomson AW, Nayyar N, de Vera M, et al. Monitoring the operationally tolerant liver allograft recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15(1):28-34.
6. Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA* 2012;307(3):283-93.
7. Briem-Richter A, Leuschner A, Haag F, Grabhorn E, et al. Cytokine concentrations and regulatory T-cells in living donor and deceased donor liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2013;17(2):185-90.
8. Liu XQ, Hu ZQ, Pei YF, Tao R. Clinical operational tolerance in liver transplantation: state-of-the-art perspective and future prospects. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12(1):12-33.
9. Gökmen R, Hernández-Fuentes MP. Biomarkers of tolerance. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18(4):416-20.
10. Byun J, Yi NJ, Lee JM, Suh SW, et al. Long term outcomes of pediatric liver transplantation according to age. *J Korean Med Sci* 2014;29(3):320-7.
11. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr* 2012;160(5):820-6.
12. Schulz-Juergensen S, Marischen L, Wesch D, Oberg HH, et al. Markers of operational immune tolerance after pediatric liver transplantation in patients under immunosuppression. *Pediatr Transplant* 2013;17(4):348-54.
13. Mohammad S, Li Z, Englesbe M, Skaro A, et al. Withdrawal of immunosuppression following pediatric liver transplantation: a Markov analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(2):182-9.
14. Demetris AJ, Isse K. Tissue biopsy monitoring of operational tolerance in liver allograft recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18(3):345-53.

FIGURA 2. Biopsia hepática: hallazgos mínimos inespecíficos: mínima congestión hepatocitaria, linfocitos aislados en espacios porta, sin fibrosis



A: hematoxilina-eosina; B: tricrómico de Masson, 100 x.