



PERFIL SOROLÓGICO DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE FÍGADO



Yuri Longatto Boteon (yurimed43@yahoo.com.br), Profa. Dra. Raquel S.B. Stucchi e Profa. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Faculdade de Ciências Médicas, CP 6111, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

Transplante de fígado - Perfil sorológico - Infecção



INTRODUÇÃO

O transplante de Fígado

O procedimento é o tratamento de primeira escolha para pacientes com insuficiência hepática por doenças hepatocelulares crônicas. Em 1996 a maioria dos serviços que o realizavam relatavam sobrevida maior que 85% em 1 ano, e de aproximadamente 75% em cinco anos de evolução no pós-operatório (1).

Infecções no paciente transplantado

Infecções no pós-operatório dos pacientes submetidos ao TF representam importante causa de morbidade e mortalidade desses. Em um estudo conduzido na Universidade de Pitsburg, encontrou-se uma mortalidade de 26% no pós-operatório sendo que 88% dessas mortes estiveram associadas com infecção (2). Entretanto, poucos trabalhos abordam a prevalência de determinadas doenças infecciosas já no período pré-transplante e sua influência na morbidade e mortalidade no pós-transplante.

Abaixo são apresentadas algumas doenças infecciosas que podem representar parte importante dessas infecções e que podem ser avaliadas sorologicamente no período pré-operatório.

1) Toxoplasmose - Infecção causada pelo *Toxoplasma gondii*, um protozoário com distribuição mundial. Representa risco de morte para pacientes com imunodeficiência adquirida devido à terapia imunossupressora. Ela pode se desenvolver em receptores de rim, coração ou fígado, porém são poucos os casos descritos após o TF; no entanto quando relatado foi associado com doença fatal, pneumonia e acometimento da retina (3).

2) Citomegalovírus - A infecção pelo *citomegalovírus* é a maior causa de morbidade em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, verificando-se graves manifestações no receptor previamente sem infecção quando a adquire pelo órgão do doador ou por reativação do receptor que apresenta a infecção latente.

3) Sífilis - A sífilis é causada pelo *Treponema pallidum*, é adquirida pelo contato sexual e via hematogênica. Pacientes com o sistema imune deprimido são o maior grupo de risco para o desenvolvimento de sífilis terciária se a doença não é tratada. Nenhum caso de transmissão de sífilis por transplante de órgãos sólidos esta relatado na literatura, entretanto estima-se que o risco de sífilis em órgãos doados é de aproximadamente 0,15% (4).

4) HTLV I e II - O HTLV (*Human T lymphotropic virus*) tipo I, isolado em 1980, é um retrovírus. A imunossupressão após o transplante aumenta o risco de infecção, reduz a latência e aumenta o desenvolvimento clínico da infecção (5).

5) Doença de Chagas - Trata-se de uma zoonose endêmica da América do Sul causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que desde 2002 não tenha havido mais casos de transmissão da doença por órgãos doados (6). A transmissão do T. cruzi por fígados transplantados apesar de relatado menos vezes já é aceite. Além disso, o receptor com sorologia positiva pode ter a doença reagudizada de forma grave no pós-operatório.

6) Epstein Barr vírus - EBV - Trata-se de um herpesvírus que mantém uma longa vida de latência em linfócitos-B (7). É colocada na literatura como importante causa de morbidade e mortalidade no seguimento de transplante de órgãos (8).

7) Hepatite A - Hepatite A é causada por um vírus de RNA não envelopado, transmitido por via oral-fecal (9). Apenas três casos de hepatite A recorrente após TF por hepatite A fulminante estão descritos na literatura (9). O conhecimento prévio da sorologia negativa no receptor pré-transplante hepático permite que ele seja vacinado antes de tornar-se imunossuprimido.

8) Hepatite B - A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) cursa frequentemente com cirrose hepática e doença hepática terminal. Atualmente o tratamento do VHB permite que estes pacientes sejam transplantados com pouco risco de reativação da hepatite.

9) Hepatite C - Nos Estados Unidos mais de 50% de todos os TF são de pacientes com o diagnóstico de cirrose por infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) (10). Porém a persistência da infecção pelo HCV é comumente retratada após o transplante, evoluindo em cerca de 20% a 40% com dano progressivo do enxerto, e cirrose em 5 a 10 anos (11).

10) Paracoccidiodomicose - A paracoccidiodomicose é uma infecção fúngica comum na população da América Latina, porém sua ocorrência em receptores de transplante de órgão é rara, com apenas dois casos encontrados descritos na literatura, e um caso de reativação pela imunossupressão, relacionando essa micose como complicação em transplante de órgãos sólidos anos após o transplante (12).

11) Tuberculose - A tuberculose representa uma grave complicação com o decorrer do transplante de órgãos sólidos. Sua frequência de infecção em receptores de TF é de 0,9% a 2,3% (13).

12) HIV - Durante muito tempo a infecção pelo HIV significou contra-indicação absoluta para o TF devido ao péssimo prognóstico que se atribuía a esses pacientes. Estudos recentes já encontraram que os resultados de transplante hepático nesses pacientes são bons e que não há evidências de aceleração da infecção após o procedimento (14).

Os objetivos do presente estudo foram determinar o perfil sorológico das doenças infecciosas acima descritas brevemente nos pacientes submetidos a transplante de fígado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, verificar se havia uma relação entre classificação na escala de MELD no pré-operatório dos sujeitos do estudo e esse perfil sorológico.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários médicos de 236 pacientes submetidos a transplante de fígado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas entre janeiro de 1997 a janeiro de 2007, que encontravam-se alocados em arquivo no Ambulatório de Transplante Hepático do Gastrocentro da Unicamp. Os dados registrados nesses prontuários foram coletados por ocasião do transplante ou por informações obtidas na Secretaria Estadual de Saúde / Central Nacional de Captação e Doação de Órgãos em Ribeirão Preto.

A metodologia utilizada para o diagnóstico sorológico de toxoplasmose foi de imunofluorescência direta com identificação de anticorpos IgG e IgM e teste imunoenzimático do tipo ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) pesquisando-se presença de anticorpos da subclasse IgG.

A sorologia para hepatites A, B e C foram realizadas por meio de teste imunoenzimático do tipo ELISA. Na infecção pelo HAV considerasse a presença de anticorpos contra o vírus da subclasse IgG. Na infecção pelo HBV determina-se o perfil sorológico referente a presença de antígeno de superfície do HBV (AgHBs), anticorpo contra o antígeno core do HBV da subclasse IgG (anti-HBc IgG) e anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV (Anti-HBsAg). Quanto ao HCV determinasse a presença de anticorpos anti-HCV.

A sorologia para citomegalovírus foi realizada por método imunoenzimático do tipo ELISA identificando os anticorpos das subclasses IgG e IgM anti-CMV.

Quando a sífilis foram utilizados dois métodos: (1) teste de flocação, o teste cardiolipínico do VRDL (Venereal diseases research laboratory) que consiste em aglutinação do soro reagente; e (2) Teste de micro-aglutinação que é realizado com hemáceas recobertas por antígenos do *T.pallidum* anticorpos da subclasse IgM.

Na doença de Chagas a sorologia é baseada no teste com imunofluorescência indireta pesquisando-se anticorpos da subclasse IgG anti-*T.Cruzi* com limiar de reatividade de 1:40. Outro teste utilizado é ELISA pesquisando-se também quantidade de anticorpos.

A sorologia para infecção pelo vírus EBV é feito pelo teste de aglutinação rápida para verificar a presença de anticorpos heterofílicos que estão presentes na grande maioria dos infectados, também utiliza-se ELISA que é importante no diagnóstico de anticorpos heterofílicos negativos (10% dos casos) e em casos atípicos.

A sorologia para paracoccidiodomicose é realizada pela metodologia de imunodifusão simples de filtrado de cultura de fase leveduriforme em gel de ágar, com sensibilidade de até 95%.

Na SIDA causada por infecção pelo HIV utiliza-se ensaio imunoenzimático do tipo ELISA.

Infecção pelo HTLV-I e II é feito por radioimunoprecipitação (RIPA) para detecção de anticorpos. O resultado desse teste é infecção por HTLV-I ou II.

Presença de exposição à tuberculose é pesquisada pelo teste de Mantoux.

As sorologias foram consideradas individualmente para fins de classificação em dois grupos apenas como reagente ou não reagente de acordo com diagnóstico exclusivamente laboratorial dado pelo Serviço de Patologia Clínica do HC-Unicamp e presente no prontuário. A partir dessa classificação em dois grupos buscou-se: (1) descrever um perfil sorológico das doenças abordadas no estudo nos indivíduos submetidos a transplante hepático em nosso serviço; (2) estabelecer qual a relação dos determinados perfis sorológicos, o prognóstico e a sobrevida nos períodos de 6 meses e um ano;

RESULTADO E DISCUSSÃO

A casuística estudada é composta por 236 pacientes, sendo que 68,2% eram do sexo masculino e 31,8% eram do sexo feminino, a idade média dos sujeitos do estudo foi de 44 anos. Considerou-se em todas as frequências apresentadas o intervalo de confiança de 95%.

Para a hepatite A encontro-se uma frequência de 95,5% de pacientes possuidores de anticorpos anti-HVA, logo que

entraram em contato previamente com esse vírus.

Para a hepatite B interpretou-se esses dados como sendo que 5% dos pacientes eram portadores crônicos do HVB, a alta prevalência (36,7%) de pacientes anti-HBs reagentes pode ser atribuída ao fato da vacinação da população pela vacina contra o HVB. Os dados sobre o perfil sorológico para a hepatite B é apresentado abaixo na tabela 1:

Tabela 1 - Perfil sorológico para Hepatite B

HbsAg (+)	5%
Anti-HBs (+)	36,7%
Anti-HBc (+)	22,4%

Para a hepatite C encontrou-se prevalência de 47,92% de acometimento dos pacientes por essa patologia. O gráfico 1 ilustra distribuição da prevalência encontrada para a hepatite C:

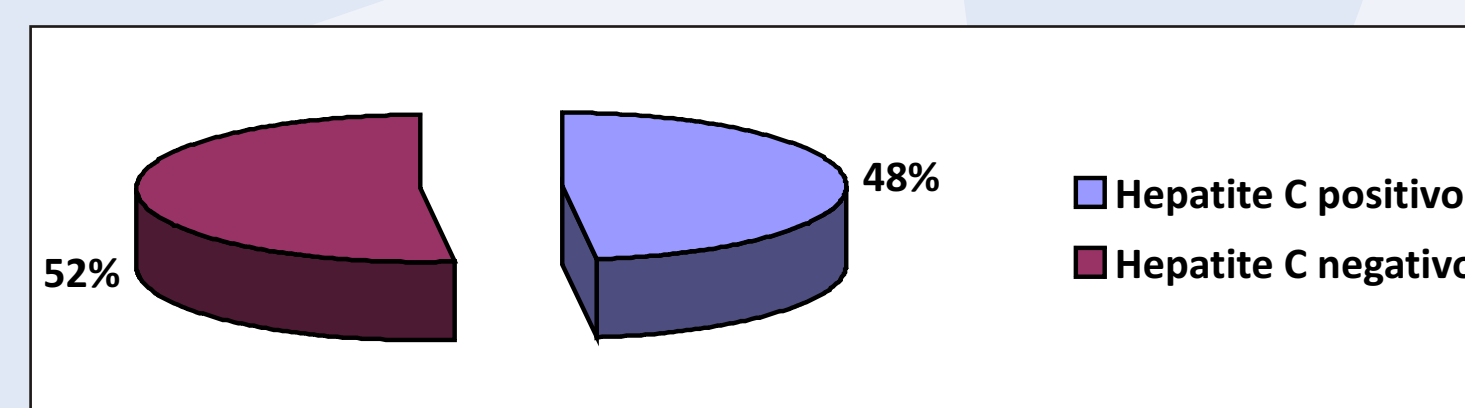


Gráfico 1: Prevalência de hepatite C na amostra estudada.

Na sorologia para a doença de Chagas encontrou-se no primeiro teste um único paciente reagente sendo que o fato não confirmou-se pelo método de imunofluorescência indireta.

A sorologia para toxoplasmose encontrou-se uma prevalência de 66,7% dos pacientes com IgG positivo, 33,3% apresentaram sorologia não reagentes para essa doença. No gráfico 2 é apresentado de forma mais ilustrativa a distribuição da amostra em porcentagens relativas da prevalência da toxoplasmose:

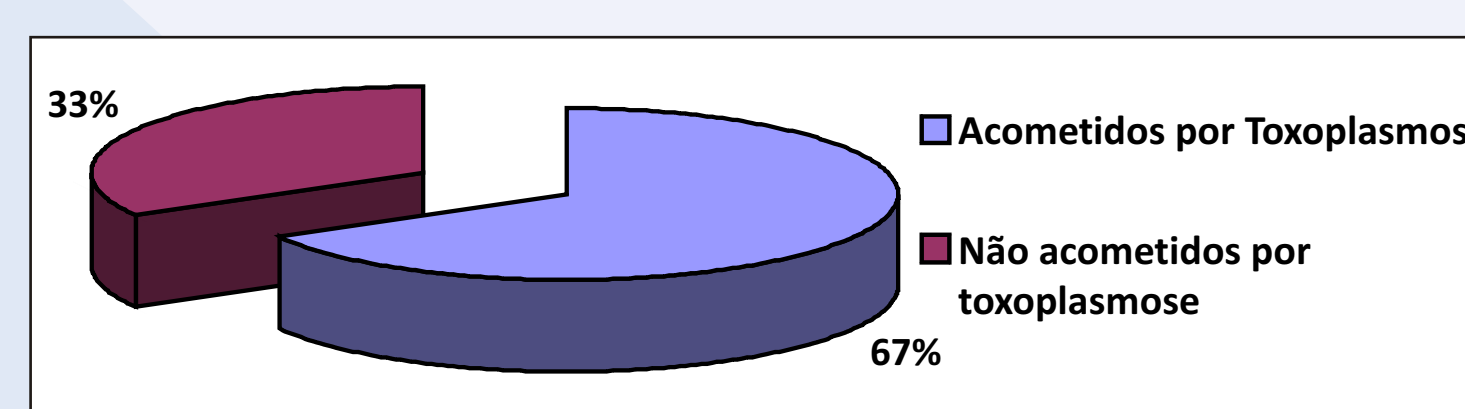


Gráfico 2: Prevalência da toxoplasmose na amostra estudada.

Para o diagnóstico de sífilis, para o teste cardiolipínico do VRDL nenhum paciente foi reagente, enquanto que no teste treponêmico foram encontrados três pacientes reagentes.

Na sorologia para paracoccidiodomicose encontrou-se dois pacientes reagentes.

A sorologia para citomegalovírus (CMV), encontrou uma frequência de 94,7% dos pacientes reagentes para essa patologia.

Em relação à mononucleose infecciosa (infecção pelo vírus EBV), encontrou-se uma frequência de 95,8% dos pacientes IgG reagentes pelo método ELISA.

A sorologia para SIDA causada por infecção pelo HIV foi negativa em todos os pacientes.

Para a sorologia de HTLV I e II dois pacientes foram diagnosticados como reagentes.

Na avaliação da infecção tuberculosa avaliou-se o teste de Mantoux que foi considerado reator quando maior que 10 mm, foram encontrados sete pacientes nesta condição.

No gráfico 3 estão expostas em porcentagem relativa o acometimento pelas patologias mais prevalentes na amostra estudada de receptores de transplante hepático em nosso serviço:

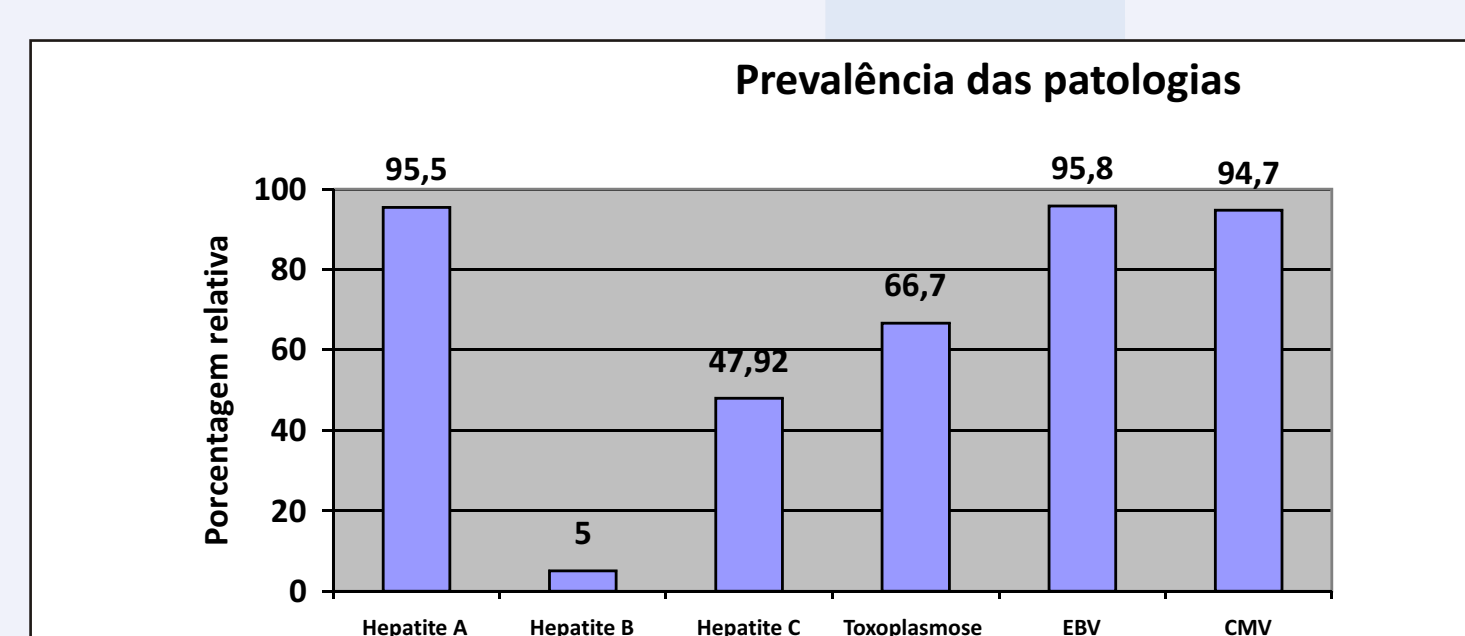


Gráfico 3: Frequência relativa das sorologias mais prevalentes na amostra estudada.

Não houve diferenças significativas entre o acometimento por determinada patologia e a Escala de MELD.

CONCLUSÃO

Encontramos uma taxa de acometimento pela hepatite B na amostra de 5%, frequência de anti-HBs de 36,7% e anti-HBc de 22,4%, sendo encontrado na literatura que a presença de anti-HBc e anti-HBs em pacientes receptores de órgãos sólidos é um fator protetor conferindo resistência a essa infecção no pós-operatório (15,16).

A patologia estudada mais prevalente na amostra foi a hepatite C atingindo uma frequência de 47,92% na amostra estudada. É a indicação mais comum de transplante hepático. É evidente atualmente a recorrência do HCV após o transplante de fígado é praticamente universal e pode levar a falha do enxerto (16). Não é descrita associação entre alterações no prognóstico do enxerto e sobrevida no pós operatório quando o doador estava infectado ou não diante de um receptor não infectado (16).

A infecção pelo CMV é descrita como sendo a mais frequente complicação infecciosa em receptores de transplante de fígado (16,17). Em nossa amostra encontrou-se uma frequência de 94,7% dos pacientes infectados. Apesar da baixa quantidade de receptores soronegativos para esse vírus há a possibilidade de reativação do CMV em pacientes soropositivos quando expostos a um órgão de doador positivo ou terapia imunossupressora anti-rejeição do enxerto.

O Epstein-Barr vírus (EBV) infecta aproximadamente 95% da população mundial (16) sendo que no presente estudo encontramos uma frequência de 95,8% dos pacientes infectados. A infecção primária ocorrendo em receptores sem contato anterior com o EBV recebendo órgãos de doadores infectados pode causar uma proliferação sem controle de células B infectadas levando a doença linfoproliferativa pós-transplante (posttransplant lymphoproliferative disorder - PTLD). Esses pacientes devem ser monitorados pelo risco de desenvolvimento dessa condição, entretanto a probabilidade desse fato permanece baixa (16).

É estimado que 15,8% das pessoas de 12 a 49 anos nos Estados Unidos são soropositivas para toxoplasmose. A transmissão pelo transplante de fígado é extremamente incomum, podendo, entretanto ser fatal, com quatro casos confirmados relacionados ao doador do órgão (18,19). No presente estudo a frequência de pacientes que não entraram em contato com o *Toxoplasma gondii* é de 33,3%, fato bastante preocupante principalmente pelo fato que esses poderiam vir a entrar em contato com esse parasita pela primeira vez nesse momento de terapia imunossupressora e em que muitas vezes o diagnóstico diferencial, pela raridade do quadro, não é pensado, evoluindo nos casos descritos de maneira desfavorável. Diante disso o screening por meio sorológico é vantajoso para ajudar a pensar nessa hipótese diante de uma quadro febril, de causa desconhecida nos primeiros meses(18,19).

Como era esperado pelos dados encontrados na literatura encontramos baixa frequência de algumas patologias estudadas, como HTLV I e II, HIV, tuberculose, SIDA, sífilis, paracoccidiodomicose e Doença de Chagas.

Concluímos através desses dados a importância da pesquisa de sorologias e exames diagnósticos antes a realização do transplante, visando minimizar possíveis reagudizações das doenças frente ao uso da imunossupressão utilizada principalmente nos seis primeiros meses após o transplante ou mesmo uma infecção primária nessa situação.

BIBLIOGRAFIA:

- Miranda, Luiz Eduardo C et al. Experimental basis of hepatic ischemia-reperfusion injury: review. Acta cir. bras. 2004;19(1):3-12
- Kusne S et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. Medicine(Baltimore).1988 Mar;67(2):132-43.
- Galvan Ramirez et al. T. gondii and CMV in pediatric liver transplant. Transpl Infect Dis 2006; 8: 233-236.
- Wolf SC, et al. Secondary syphilis after liver transplantation: case report and review of the literature. Clin Transplant 2006; 20: 644-649.
- Jenks P.J., et al. Development of human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive treatment following renal transplantation. Clin Infect Dis 1995; 21: 992.
- Barca n et al. Chagas' Disease Transmission Via Liver Transplant. Liver Transplantation, Vol 11, No 9 (September), 2005; pp 1112-1116
- Lee et al. Quantification of a low cellular immune response to aid in identification of pediatric liver transplant recipients at high-risk for EBV infection. Clin Transplant 2006; 20: 689-694
- Green et al. CMV-VIG for Prevention of Epstein Barr Virus Disease. American Journal of Transplantation 2006; 6: 1906-1912
- Eisenbach, C. et al. Recurrence of clinically significant hepatitis A following liver transplantation for fulminant hepatitis A. Journal of Clinical Virology 35 (2006) 109-112
- 2003 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1993-2002. Rockville, MD: HHS/HRSA/SPB/DOT; UNOS; URRSA.
- Gane EJ, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Engl J Med 1996;334:815- 820.
- Zavaski, A.P.; Biernard, J.C. & Severo, L.C. - Paracoccidiodomicose in organ transplant recipient: case report. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 46(5):279-281, 2004.
- Codeluppi, Cocchi, Guaraldi et al. Posttransplant Mycobacterium Tuberculosis Disease Following Liver Transplantation and the Need for Cautious Evaluation of Quantiferon TB GOLD Results in the Transplant Setting. A Case Report. Transplantation Proceedings, 38, 10831085 (2006)
- Brandão ABM, Marante-Nelo G. Transplante hepático em pacientes HIV-positivo: a posição dos grupos brasileiros. Arq Gastroenterol 2005;42(3):161-6.
- Barcena R et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers. World J Gastroenterol 2006 April 7; 12(13):2070-2074
- Impact of Donor Infections on Outcome of Orthotopic Liver Transplantation Michael Angelis, Jeffrey T. Cooper, and Richard B. Freeman Liver Transplantation, Vol 9, No 5 (May), 2003; pp 451-462
- Halkic et al.: Recurrent cytomegalovirus disease, visceral leishmaniasis, and Legionella pneumonia after liver transplantation: a case report. CAN J ANESTH 2004 / 51: 1 / pp 84-87
- M.A. Assi, J.E. Rosenblatt, W.F. Marshall. Donor-transmitted toxoplasmosis in liver transplant recipients: a case report and literature review. Transpl Infect Dis 2007; 9: 132-136.
- Lappalainen M, Jokiranta T.S, Halme L, et al. Disseminated toxoplasmosis after liver transplantation: case report and review. Clin Infect Dis 1998;27:1327-8.