

O primeiro caso de transplante hepático em paciente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no Ceará

The first case of liver transplantation in human immunodeficiency virus positive patient in Ceará

ALESSANDRA MARIA MONT'ALVERNE PIERRE¹, RITA CHELLY FÉLIX TAVARES¹, VERÔNICA MELO BENEVIDES QUEIROGA¹, JULIANA BARBOSA LIMA¹, TICIANA MOTA ESMERALDO¹, CHRISTIANE VALENTE TAKEDA¹, IVELISE REGINA CANITO BRASIL¹

RESUMO

A doença hepática terminal é a principal causa de morbidade e mortalidade nos indivíduos infectados pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A infecção pelo HIV não é mais contraindicação ao transplante hepático. O objetivo desse trabalho é descrever o primeiro caso de um paciente com cirrose e coinfeção HIV e Hepatite C (HCV), que foi submetido a transplante ortotópico de fígado no Ceará. O avanço dos medicamentos imunossuppressores e do tratamento do HIV e Hepatite C tem um impacto na melhoria da sobrevida neste grupo de pacientes.

Unitermos: Vírus da Imunodeficiência Humana, Hepatite C, Transplante Hepático.

SUMMARY

End-stage liver disease is a leading cause of morbidity and mortality in human immunodeficiency virus (HIV)-positive individuals. HIV infection is no longer a contraindication to liver transplantation. The aim of this report is to describe the first case of patient with cirrhosis due to HIV and Hepatitis C coinfection who underwent orthotopic liver transplantation in Ceará. Advancement in immunosuppressive medications and in treatment of HIV and Hepatitis C impact in improved outcomes in this patient cohort.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis C, Liver Transplantation.

INTRODUÇÃO

Após o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em 1996, houve uma mudança no curso natural do vírus da imunodeficiência humana (HIV) - da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) - proporcionando-lhes um aumento da sobrevida dos pacientes em todos os estágios da doença. Consequentemente, uma redução significativa das infecções oportunistas (IO) e da mortalidade relacionada ao HIV- AIDS e um aumento das doenças não oportunistas.^{1, 2}

É frequente a coinfeção dos pacientes HIV com hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV), pois compartilham os mesmos fatores de risco para transmissão além do tratamento com HAART contribuir para hepatotoxicidade, de modo que atualmente a doença hepática terminal é a principal causa de morte dos pacientes hospitalizados com HIV nos países ocidentais.³ A coinfeção com HIV acelera a progressão da doença hepática terminal.

Historicamente, a infecção pelo HIV era considerada contraindicação absoluta ao transplante ortotópico de fígado (TOF) pela elevada taxa de mortalidade por IO e imunossupressão. Entretanto, com a melhoria do sistema imune e sobrevida após HAART, o transplante hepático representa uma abordagem razoável em pacientes com HIV com infecção estável e doença hepática terminal.

Há muitos fatores envolvidos na seleção dos candidatos ao transplante e no manejo dos receptores HIV positivos. Isso inclui status da infecção, gravidade da doença hepática,

1. Serviço de Transplante Hepático do Hospital Geral de Fortaleza-Ceará. **Endereço para correspondência:** Rua Ávila Goulart, 900 - Papicu - Fortaleza - CEP 60175-295/ **e-mail:** pierreale1@yahoo.com.br **Recebido em:** 07/02/2016 **Aprovado:** 23/03/2016.

escassez de recursos e o manejo da imunossupressão e da infecção viral.⁴ Estudos prévios compararam a sobrevida destes pacientes no pós TOF com população HIV negativa, sendo observada sobrevida semelhante no primeiro ano (87,1% *versus* 86,4%)^{2,5} e também no terceiro ano.⁵ Entretanto, a presença da coinfeção pelo HCV reduz a sobrevida nestes pacientes, além de corresponder a uma importante causa de perda de enxerto e mortalidade no pós TOF.^{6,7}

Neste subgrupo, a recorrência de hepatite C ocorre de forma mais precoce (2 a 3 meses) associada à colestase mais intensa.^{6,7}

Essa coinfeção HIV-HCV também está relacionada à ocorrência mais frequente de doença renal crônica no pós-TOF, principalmente em pacientes com idade mais avançada e com CD4 mais baixo no pós transplante.⁸

Neste relato, apresentamos o primeiro caso de TOF no Ceará em receptor HIV positivo.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 60 anos, com diagnóstico de hepatite C crônica (HCV) e HIV. Além de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e esquizofrenia. Ele é ex-usuário de drogas, usou glucoenergana e foi transfundido em 1983 por ferimento por arma de fogo. Teve diagnóstico de HIV em 2001 e em 2003 iniciou terapia antirretroviral. Nunca apresentou nenhuma infecção oportunista.

Em 2005, iniciou interferon-peguilado e ribavirina para o tratamento de HCV, mas foi suspenso na 3ª semana por eventos adversos. Não houve resposta ao tratamento.

Em 2014, passou a evoluir com encefalopatia hepática persistente (EHP) com piora da qualidade de vida e necessidade de internação. Em seguida, veio encaminhado para o Serviço de Transplante Hepático do Hospital Geral de Fortaleza.

No momento da avaliação para o transplante hepático, a carga viral do HIV era indetectável, contagem de células CD4 506 células e vinha em uso de lamivudina, zidovudina e efavirenz para o HIV. Foi listada a classificação Child-Pugh em B8, MELD 15 e priorizado por encefalopatia hepática. Um mês antes do TOF, foi internado por pneumonia e recebeu alta bem após antibioticoterapia.

Foi submetido ao transplante em 06/05/2015, o doador cadáver era do sexo masculino, jovem, cujo óbito ocorreu por traumatismo cranioencefálico por acidente de moto, o tempo de isquemia fria foi 5 horas e não houve intercorrência durante a cirurgia. O pico de aminotransferases foi AST 1454 e ALT 849. O receptor fez antibioticoprofilaxia com ampicilina-sulbactam.

No pós-operatório, apresentou infecção respiratória e foi trocado para piperacilina-tazobactam. Evoluiu com diarreia, sendo iniciado empiricamente tratamento para *Clostridium difficile* com metronidazol oral e depois trocado por vancomicina oral com resolução do quadro. Foi mantido o mesmo esquema antirretroviral do pré-transplante.

O regime de imunossupressão foi corticosteroide desde a fase anepática com desmame lento até o terceiro mês, tacrolimo 0,1mg/kg/dia iniciado no 3º dia pós-operatório e ajustado de acordo com o nível sérico (alvo Co 4- 7 ng/mL até o 3º mês e 3-5ng/mL após) e o micofenolato de sódio que foi iniciado somente durante acompanhamento ambulatorial após melhora da plaquetopenia. A alta hospitalar ocorreu no 14º dia pós-operatório.

Após 1 mês do transplante, apresentou elevação das enzimas hepáticas com padrão de colestase, bilirrubina total de 9,07 mg/dL às custas de bilirrubina direta, realizou investigação com ultrassonografia abdominal com Doppler que mostrou dilatação das vias biliares intra e extra-hepática e Doppler dos vasos portais normal; em seguida fez colangiogramia que revelou estenose segmentar da anastomose do colédoco.

Houve redução espontânea das enzimas canaliculares, porém, diante dos exames anteriores, foi submetido à colangiografia endoscópica retrógrada que confirmou a estenose da anastomose do colédoco, realizado papilotomia com aposição de prótese plástica 10 FRx12 cm.

Atualmente está no 9º mês pós-transplante, em acompanhamento ambulatorial, com excelente qualidade de vida e função hepática normal, carga viral do HIV indetectável e contagem de células CD4 312 células.

Apresenta recorrência da hepatite C (HCV RNA 799.113 UI/mL e biópsia hepática METAVIR A2F0). Está aguardando a troca dos antirretrovirais para iniciar tratamento para HCV com antivirais de ação direta (DAA).

DISCUSSÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) já não é uma contraindicação ao transplante hepático desde o advento da terapia antirretroviral combinada, a qual diminuiu significativamente os óbitos relacionados diretamente à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e, conseqüentemente, aumentou a expectativa de vida dos portadores do vírus.

Diante da mudança no panorama de evolução destes pacientes, a doença hepática terminal passou a figurar entre as principais causas de morbimortalidade nestes indivíduos e, segundo estudo recente (*D:A:D – Data collection on adverse events of anti-HIV drugs*), representa a segunda causa mais comum de morte por fatores não relacionados diretamente à SIDA, respondendo por mais de 18% dos casos.^{9,10}

Portanto, é esperado um aumento no número dos candidatos ao transplante hepático nesta população. Observa-se ainda que, nesse subgrupo de pacientes, as sequelas da doença hepática crônica tendem a aparecer em uma idade mais precoce e a sobrevida é significativamente menor após o primeiro episódio de descompensação quando comparado à população não-HIV (média de 13 meses).^{3,11} As principais etiologias para a falência hepática nestes pacientes incluem: coinfeção pelo vírus C e/ou B, doença hepática alcoólica, esteatohepatite não-alcoólica e hepatotoxicidade induzida por drogas relacionadas à terapia antirretroviral.^{1,9}

O transplante não parece influenciar de forma negativa o curso da SIDA. A infecção pelo vírus HIV não parece interferir negativamente nos resultados do transplante diante do uso regular da terapia antiviral: as taxas de rejeição e infecção e a sobrevida média do enxerto e do paciente são semelhantes quando comparados à população não-HIV, na ausência de coinfeção pelo vírus da hepatite C (HCV).⁹

Um terço dos pacientes infectados pelo vírus HIV também apresenta hepatite C crônica. A coinfeção HIV/HCV resulta em uma progressão mais rápida e agressiva da fibrose quando comparado ao grupo de mono infectados pelo vírus C. Alguns fatores preditivos de mortalidade e de pior evolução do grau de fibrose são: Child-Pugh score ≥ 10 , presença de encefalopatia, carga viral detectável do HIV, baixa contagem de CD4+, atividade necroinflamatória na biópsia hepática e consumo diário de álcool superior a 50g.^{9,12} É fundamental a seleção criteriosa dos receptores e a definição do momento mais adequado para o transplante, dada

à gravidade e à alta taxa de mortalidade nos coinfectados HIV/HCV que evoluem com doença hepática avançada.

Os critérios para transplante hepático na população infectada pelo vírus HIV incluem: contagem de CD4+ > 100 céls (>200 céls naqueles com história prévia de infecções oportunistas); carga viral (HIV) indetectável (< 50 cópias/mL); ausência de doenças definidoras de SIDA; ausência de leucoencefalopatia multifocal progressiva, criptosporidíase intestinal crônica (>1 mês) ou linfoma primário do sistema nervoso central.⁹

As taxas de sobrevida pós-transplante dos pacientes HIV coinfectados pelo vírus C variam de 64% a 88% em 1 ano e de 33% a 51% em 5 anos.^{5,13,14} A mortalidade em 1, 3 e 5 anos permanece alta quando comparada ao grupo de pacientes mono infectados pelo HCV (74%, 61% e 44% versus 54%, 40% e 25%, respectivamente), na maioria das vezes determinada por complicações relacionadas à recorrência do vírus C, inclusive sob sua forma mais agressiva: a hepatite colestatística fibrosante que, juntamente com a sepse, aparecem como as principais causas de óbito no pós-transplante dos pacientes coinfectados.^{5,9}

O regime de imunossupressão pós-transplante dos pacientes infectados pelo HIV não difere do usualmente proposto para aqueles receptores HIV-negativo, o qual é normalmente baseado no uso de um inibidor da calcineurina associado ao corticosteroide (prednisona 20mg/dia), com retirada gradual deste último ao longo dos 3 primeiros meses.^{1,9} O micofenolato mofetil é uma droga potencialmente eficaz por reduzir a infecção pelo vírus HIV através de mecanismos virológicos e imunológicos.¹⁵

A timoglobulina não é usualmente utilizada por induzir linfopenia severa. Em relação à terapia antirretroviral combinada, não há uma padronização no regime a ser utilizado no pós-transplante e nem no período de reintrodução. Alguns serviços não suspendem os antirretrovirais, enquanto outros só voltam a prescrevê-los entre 4 e 14 dias do pós-operatório, após estabilização da função do enxerto.

Deve-se apenas estar atento ao risco de interação medicamentosa com os imunossupressores, uma vez que alguns deles (como os inibidores da calcineurina) são metabolizados via citocromo P450, a mesma via pela qual são metabolizados alguns antirretrovirais (como os inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa e os inibidores de protease), podendo levar a variações significativas do nível sérico dos imunossupressores. A recorrência do vírus C pós-transplante é universal em todos aqueles com viremia detectada no momento do transplante.

Antes do advento dos novos antivirais de ação direta (DAA), o tratamento era mal tolerado, com baixas taxas de resposta virológica sustentada (RVS), explicadas pela alta incidência de descontinuação das drogas pelos efeitos adversos ou necessidade de redução das doses.^{16,17} Com o surgimento das novas drogas para tratamento do vírus C, tem-se demonstrado uma melhora nas taxas de RVS, embora os dados na literatura ainda sejam escassos.^{18,19} É importante a documentação da recorrência da infecção através da biópsia hepática de modo a determinar o impacto da replicação viral no fígado.¹

A partir daí, define-se o melhor momento para início do tratamento, levando-se em consideração fatores como a necessidade de ajuste dos imunossuppressores e/ou da terapia antirretroviral combinada pelo risco de potenciais interações e toxicidade. Estudos adicionais com os novos DAA são necessários para uma melhor avaliação dos resultados do tratamento da recorrência do vírus pós-transplante nesse subgrupo de pacientes coinfectados.

CONCLUSÃO

Após administração de terapia antirretroviral, indivíduos com infecção pelo HIV estão sobrevivendo a esta infecção para falecer por doença hepática terminal, especialmente causada pelo vírus B e C.¹ Consequentemente, haverá uma crescente necessidade de transplante hepático em pacientes com HIV. O manejo deve ser através de uma equipe multidisciplinar. Estudos demonstraram que pacientes HIV positivos sem coinfeção com HCV têm sobrevida semelhante aos pacientes HIV negativos. Em contrapartida, os coinfectados HIV-HCV apresentaram sobrevida inferior principalmente devido à hepatite C recorrente.⁹ Entretanto, dados recentes apontam que o DAA nos indivíduos coinfectados HIV-HCV no período pré e pós-transplante são eficazes e isso provavelmente resultará em uma melhora na sobrevida após o transplante.

REFERÊNCIAS

- Baccarani U, Righi E, Adani GL, Lorenzin D, Pasqualucci A, Bassetti M et al. Pros and cons of liver transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(18):5353-62.
- Baccarani U, Adani GL, Bragantini F, Londero A, Comuzzi C, Rossetto A et al. Long-term outcomes of orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients and comparison with human immunodeficiency virus-negative cases. *Transplantation Proceedings* 2011;43:1119-22.
- Pineda JA, Romero-Gomez M, Díaz-García F, Giron-gonzález JA, Montero JL, Torre-Cisneros J et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis 2005. *Hepatology*;41:779.
- Tan-Tam C, Liao P, Montaner JS, Hul MW, Scudamore CH, Erb SR et al. HIV and liver transplantation: The British Columbia experience, 2004 to 2013. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014;25(3):159-62.
- Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff G, Rolad M, Stock P et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *The Journal of Infectious Disease* 2003;188:1412-20.
- De Vera ME, Dvorchik I, Tom K, Eghtesad B, Thai N, Shakil O et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2006;6(12):2983-93.
- Castells L, Escartín A, Bilbao I, Len O, Allende H, Vagas V et al. Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patient: A case-control study. *Transplantation* 2007;83(3):354-8.
- Bahirwani R, Barin B, Olhoff K, Stock P, Murphy B, Rajender RK. Solid organ transplantation in HIV: Multi-site study investigators. Chronic kidney disease after liver transplantation in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting recipients versus human immunodeficiency virus-infected recipients without hepatitis C virus: results from the National Institutes of Health multi-site study. *Liver Transplantation* 2013;19(6):619-26.
- Joshi D, Agarwal K. Role of liver transplantation in human immunodeficiency virus positive patients. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21(43):12311-21.
- Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, Law M, Monforte Ad, Kirk O, Friis-Møller N, Phillips A, Reiss P, El Sadr W, Pradier C, Worm SW. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010; 24: 1537-1548
- Tuma P, Jarrin I, Del Amo J, Vispo E, Medrano J, Martín-Carbonero L, Labarga P, Barreiro P, Soriano V. Survival of HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis. *AIDS* 2010; 24: 745-753.
- Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49-57.
- Schreibman I, Gaynor JJ, Jayaweera D, Pylsopoulos N, Weppler D, Tzakis A, Schiff ER, Regev A. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation* 2007; 84: 697-705.
- Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebah M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008; 47: 407-417.
- Chapuis AG, Paolo Rizzardi G, D'Agostino C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S, Acha-Orbea H, Pantaleo G. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 762-768.
- Calmus Y, Duvoux C, Pageaux G, Wolf P, Rostaing L, Vanlemmens C et al. Treatment of recurrent HCV infection following liver transplantation: results of a multicenter, randomized, versus placebo, trial of ribavirin alone as maintenance therapy after one year of PegIFN-2a plus ribavirin. *J Hepatol* 2012; 57: 564-571.
- Castells L, Rimola A, Manzardo C, Valdivieso A, Montero JL, Barcena R et al. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015; 62: 92-100.
- Campos-Varela I, Straley S, Agudelo EZ, Carlson L, Terrault NA. Sofosbuvir, simeprevir, and ribavirin for the treatment of hepatitis C virus recurrence in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2015; 21: 272-274.
- Antonini TM, Furlan V, Teicher E, Haim-Boukobza S, Sebah M, Coilly A, Bonhomme-Faivre L, Roque-Afonso AM, Vittecoq D, Samuel D, Taburet AM, Duclos-Vallée JC. Therapy with boceprevir or telaprevir in HIV/hepatitis C virus co-infected patients to treat recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *AIDS* 2015; 29: 53-58.