

Transplantação Renal Pediátrica – Experiência de 8 Anos – Unidade de Nefrologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria

ROSÁRIO STONE, J. ESTEVES DA SILVA, CARLA SIMÃO, ERICA MENDONÇA, RUI MAIO, MIROSLAVA GONÇALVES, J. MENDES DO VALE, MARGARIDA ALMEIDA

*Unidade de Nefrologia. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria.
Serviço de Patologia Cirúrgica do Hospital de Santa Maria
Unidade de Cirurgia. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria*

Resumo

A Unidade de Nefrologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria, diferenciada desde 1975, iniciou o seu programa de transplantação renal pediátrica em Setembro de 1995. Propomos analisar a actividade desenvolvida em termos de movimento, resultados, evolução e complicações, e ponderar alguns aspectos relevantes de um programa nacional de transplantação renal pediátrica, com o objectivo de optimizar o acesso dos doentes a esta modalidade de tratamento da insuficiência renal terminal, que consideramos a mais adequada ao doente de idade pediátrica.

Durante os 8,5 anos a que se refere este estudo foram avaliados no sector 30 doentes, dos quais 27 foram submetidos a transplantação renal no HSM, 1 no Hôpital Necker, e 2 no Hospital da Universidade de Coimbra. O número de transplantações por ano foi em média de 2 até 1999 e de 5 a partir de 2000.

Todos os doentes foram submetidos a diálise crónica antes da transplantação, 54% (16) efectuaram diálise peritoneal, 33% (10) hemodiálise e 13% (4) efectuaram as duas técnicas. A média do tempo em diálise foi $19,96 \pm 16,56$ meses.

As uropatias foram a causa de IR em 50% (15) dos doentes e as glomerulopatias em apenas 17% (5) (Quadro I).

A média de idades na data da transplantação foi de $13,03 \pm 3,91$ anos e a média de idades dos dadores foi de $17,69 \pm 6,67$ anos. Apenas 20% (6) das crianças tinham idade igual ou inferior a 10 anos. A distribuição por sexos mostrou que 60% (18) dos doentes são do sexo masculino.

Quanto ao grau de urgência na lista de acesso a transplantação verificámos que 93% (28) crianças estavam em U2 (menos urgente), 7% (2) estavam em U1 (urgência intermédia) não se tendo efectuado nenhuma transplantação em MU (muito urgente).

A transplantação a partir de dador vivo efectuou-se apenas em 3% (1) dos casos, as restantes 97% (29) foram efectuadas com rim de cadáver.

A terapêutica imunossupressora de indução foi efectuada, a partir de Maio de 2000, com anticorpos anti receptores da interleucina II (baziliximab) e metilprednisolona, tendo efectuado este esquema 60% (18) dos doentes. Os restantes 40% (12) efectuaram terapêutica de indução com anticorpos antilinfocitários e metilprednisolona. A terapêutica de manutenção inicial foi tripla em todos os doentes, 87% (26) dos doentes efectuaram prednisona associada a ciclosporina e a micofenolato de mofetil e 13% (4) prednisona associada a

ciclosporina e a azatioprina. Em 23% (7) dos casos verificou-se alteração posterior da imunossupressão, em 10% (3) substituiu-se a azatioprina por micofenolato de mofetil e em 13% (4) substituiu-se a ciclosporina por tacrolimus.

Verificou-se função imediata dos enxertos em 93% (28) dos doentes, 7% (2) apresentaram necrose fúlbular aguda com necessidade de diálise transitória.

Surgiram episódios de rejeição aguda em 40% (12). Infecções bacterianas foram diagnosticadas em 53% (16) dos doentes, sendo a pielonefrite aguda a infecção mais frequente.

Em 40% (12) dos doentes detectou-se infecção a citomegalovírus, mas apenas num caso a doença foi invasiva.

Cerca de 43% (13) dos doentes têm hipertensão arterial, destes 62% (8) já tinham hipertensão antes da transplantação renal.

Verificaram-se complicações cirúrgicas em 27% (8) dos doentes e registou-se um caso de doença linfoproliferativa após transplantação. A sobrevida dos doentes foi de 97% aos 8 anos e a sobrevida dos enxertos foi de 93% aos 6 anos.

Palavras-chave: Transplantação renal pediátrica.

Summary

Pediatric Kidney Transplantation – Single center experience Pediatric Renal Unit. Hospital de Santa Maria

We study the cases outcome of 30 children and adolescents of the Paediatric Renal Unit of Hospital de Santa Maria who underwent renal transplantation between September 1995 and April 2004.

The mean age at the time of transplant was $13,03 \pm 3,9$ y.o. (range 2-18). The major aetiologies of end stage renal failure included uropathies 44% (13) and glomerulopathies 14% (4). The aetiology was unknown in 20% (6). Before transplantation 54% (16) patients underwent haemodialysis, 33% (10) peritoneal dialysis and 13% (4) were submitted to both techniques. The mean time on dialysis was $19,96 \pm 16,56$ month (range 1-60). In all but one patient the graft was collected from cadaver donors. Induction immunosuppression consisted of steroids and baziliximab in 60% (18) patient and in 40% (12) cases of steroids and antilymphocytic antibodies. Maintenance immunosuppression consisted of triple therapy with steroids, cyclosporine and azathioprine in 13% (4) patients and with steroids,

cyclosporine and mycophenolate mofetil in 87% (26).

The main complications were acute rejection 40%(12), bacterial infections 53%(16) and hypertension 43%(13). Cytomegalovirus infection was detected in 50%(15), with only one case of invasive disease.

Patients survival at 8 years post transplantation was 97%, with a single death from surgery complication. Graft survival at 6 years post transplantation was 93%.

The main cause of graft loss was noncompliance in 7%(2) of adolescents.

Key-words: Transplantation, kidney pediatric

Introdução

A incidência da insuficiência renal terminal na idade pediátrica estima-se para Portugal, inferida de dados de registos europeus, em 2 a 3 casos novos por ano e por milhão de habitantes¹. Assim esperamos no mínimo 20 a 30 novos casos de crianças com insuficiência renal terminal e candidatas a transplantação renal em cada ano.

Existem recomendações que preconizam a existência em cada país de um centro especializado de nefrologia pediátrica por milhão de população pediátrica. Estas unidades especializadas deverão ser dotadas de meios para dar resposta a todas as situações colocadas pelo doente pediátrico com insuficiência renal terminal e capazes de praticar todas as modalidades de tratamento da insuficiência renal crónica, nomeadamente hemodiálise, diálise peritoneal e transplantação renal².

A transplantação renal é considerada o tratamento de escolha na criança com insuficiência renal terminal^{2,3,4,5} enquanto que a diálise é geralmente encarada como uma modalidade terapêutica transitória, enquanto se aguarda um transplante renal ou no intervalo entre transplantes, procurando actualmente os centros pediátricos colocar os seus doentes em lista activa para transplantação renal antes da necessidade de tratamento dialítico, evitando-o através de transplantação renal antecipada⁶.

A Unidade de nefrologia pediátrica da Clínica Universitária de Pediatria do Hospital de Santa Maria, diferenciada desde 1975, iniciou o seu programa de transplantação renal pediátrica em Setembro de 1995 (conforme despacho do Ministro da Saúde de 5 de Dezembro 1994, em concordância com o parecer da Comissão Nacional de Saúde infantil que referia: *“de entre as medidas preconizadas e aprovadas, destaca-se a determinação de limitar os Centros de Transplantação Renal Pediátrica a um número de três, situados respectivamente no Porto, como resultado da articulação entre o Hospital Maria Pia e Stº António; em Coimbra no Hospital Pediátrico em articulação com os Hospitais da Universidade; em Lisboa no Hospital de Stª Maria. Paralelamente decorrerão nestes locais os programas de hemodiálise de crónicos em pediatria.”*)

Em 2003 a Unidade abriu o programa de transplantação renal pediátrica de dador vivo.

Todos os cuidados ao doente transplantado são efectuados em ambiente pediátrico desde o pré operatório ao pós operatório imediato e seguimento posterior até á idade de transição para adultos (18 anos), actualmente é o único centro nacional com estas características.

Propomo-nos analisar a actividade desenvolvida nesta área em termos de movimento, resultados, evolução, complicações e por fim ponderar alguns aspectos relevantes de um programa nacional de transplantação renal pediátrico, com o objectivo de otimizar o acesso dos doentes a esta modalidade de tratamento da insuficiência renal terminal, que também consideramos a mais adequada ao doente de idade pediátrica.

Doentes e Métodos

Doentes do Sector de Transplantação Renal (STR) da Unidade de Nefrologia Pediátrica (UNP) do Hospital de Santa Maria (HSM), desde o seu início em Setembro de 1995 até Abril de 2004.

Avaliaram-se retrospectivamente os processos de todos os doentes do STR e analisaram-se os seguintes parâmetros: etiologia da insuficiência renal (IR), tempo de diálise, tipo de diálise, idade e peso do receptor na data da transplantação, tipo de dador, peso do dador, grau de urgência em que ocorreu a transplantação (MU-muito urgente, U1- urgência intermédia ou U2-menos urgente, segundo a legislação em vigor), grau de sensibilização pré transplantação, compatibilidade HLA dador/receptor, terapêutica imunossupressora, sobrevida de doentes e de enxertos e complicações. As curvas de sobrevida foram efectuadas pelo método de Kaplan Meier

Resultados

Durante os 8,5 anos a que se refere este estudo foram avaliados no sector 30 doentes, dos quais 27 foram submetidos a transplantação renal no HSM, um no Hôpital Necker, por não haver no país experiência na transplantação de crianças no primeiro ano de vida, e dois nos Hospitais da Universidade de Coimbra, um por se tratar de uma transplantação hepática e renal e o outro transferido a pedido da unidade transplantadora para seguimento em pediatria.

O número de transplantações por ano foi em média de 2 até 1999 e de 5 a partir de 2000.

Cerca de 83% (25) dos doentes foram seguidos na UNP do HSM desde o início da doença renal e 17% (5) foram referenciados por outras unidades do Sul do país, Açores e Madeira.

Todos os doentes foram submetidos a diálise crónica antes da transplantação, 54% (16) efectuaram diálise peritoneal, 33% (10) hemodiálise e 13 % (4) efectuaram as duas técnicas. A média do tempo em diálise foi 19,96 ± 16,56 meses (1-60meses).

As uropatias foram a causa de IR em 50%(15) dos doentes e as glomerulopatias em apenas 17% (5) (Quadro I).

Quadro I
Etiologia da Insuficiência Renal

Uropatias.....	15 (50%)
Glomerulopatias	5 (17%)
Nefronftosis	2 (7%)
Nefrite Intersticial Crónica	1 (3%)
Rins poliquisticos	1 (3%)
Hiperocalcemia primária Tipo I	1 (3%)
Trombose das veias renais	1 (3%)
Desconhecida.....	4 (14%)

A média de idades na data da transplantação foi de 13,03 ± 3,91 anos (2-18 anos) e a média de idades dos doadores foi de 17,69 ± 6,67 anos. Apenas 20% (6) das crianças tinham idade igual ou inferior a 10 anos. A distribuição por sexos mostrou que 60% (18) dos doentes são do sexo masculino.

Quanto ao grau de urgência na lista de acesso a transplantação verificámos que 93% (28) crianças estavam em U2, 7% (2) estavam em U1, não se tendo efectuado nenhuma transplantação em MU.

A transplantação a partir de dador vivo efectuou-se apenas em 3% (1) dos casos, as restantes 97% (29) foram efectuadas com rim de cadáver.

A avaliação do grau de sensibilização pré transplantação, pela percentagem de anticorpos citotóxicos (AC) contra um painel de linfócitos, mostrou que apenas 10% (3) dos doentes se encontravam sensibilizados, e mesmo estes, em baixo grau, inferior a 25% de AC, sendo um deles o único caso de segunda transplantação.

No quadro II apresentam-se os resultados do estudo da compatibilidade dador/receptor no sistema HLA-A,B e DR.

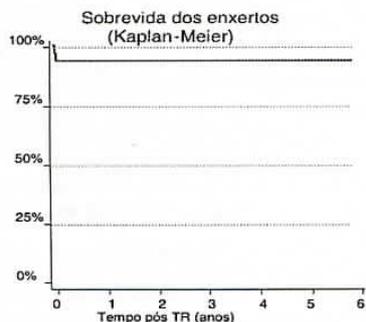


Fig. 1

A terapêutica imunossupressora de indução foi efectuada, a partir de Maio de 2000, com anticorpos anti receptores da antileucina II (baziliximab) e metilprednisolona, tendo

efectuado este esquema 60% (18) dos doentes. Os restantes 40% (12) efectuaram terapêutica de indução com anticorpos antilinfocitários e metilprednisolona. A terapêutica de manutenção inicial foi tripla em todos os doentes, 87% (26) dos doentes efectuaram prednisona associada a ciclosporina e a micofenolato de mofetil e 13% (4) prednisona associada a ciclosporina e a azatioprina. Em 23% (7) dos casos verificou-se alteração posterior da imunossupressão, em 10% (3) substituiu-se a azatioprina por micofenolato de mofetil e em 13% (4) substituiu-se a ciclosporina por tacrolimus.

Verificou-se função imediata dos enxertos em 93% (28) dos doentes, 7% (2) apresentaram necrose tubular aguda com necessidade de diálise transitória.

Observaram-se episódios de rejeições agudas em 40% (12) dos doentes, apenas um caso corticorresistente que fez terapêutica com AC monoclonais. As rejeições foram comprovadas por biópsia do enxerto renal em 75% (9) dos doentes.

Infecções bacterianas foram diagnosticadas em 53% (16) dos doentes, quase todas no 1º ano pós transplantação, sendo a pielonefrite aguda a infecção mais frequente.

Metade dos doentes (15) apresentaram infecção por citomegalovirus (CMV), 47%(7) tinham serologia anti CMV pré transplante negativa.

Cerca de 43% (13) dos doentes têm hipertensão arterial, destes 62% (8) já tinham hipertensão antes da transplantação renal.

As complicações cirúrgicas verificaram-se em 27%(8) dos doentes: 2 linfocelos, 3 obstruções ureterais (1 por litíase), 1 hemoperitoneu (transplante hepático e renal), 1 necrose intestinal e 1 rotura das anastomoses vasculares.

Registou-se um caso de doença linfoproliferativa pós transplantação, que entrou em remissão apenas com redução progressiva da imunossupressão, mantem o enxerto funcionante 18 meses após o diagnóstico.

A sobrevida dos doentes foi de 97% aos 8 anos e a sobrevida dos enxertos foi de 93% ao ano e aos 6 anos (Figura 1). Dos 30 doentes submetidos a transplantação

Quadro II
Compatibilidade dador/receptor

Nº Identidades HLA	Nº Doentes
1	17% (5)
2	40% (12)
3	26% (8)
4	17% (5)

renal, 26 tem enxertos funcionantes. Verificámos 2 casos de falência do enxerto no 1º mês, um por complicação cirúrgica (rotura das anastomoses vasculares) e outro por rejeição aguda vascular. Dois adolescentes perderam os enxertos aos 6 e aos 7 anos de evolução, por não cumpri-

mento da terapêutica. A mediana do tempo de vida dos enxertos ao fim de 8,5 anos de actividade da Unidade é de 7,1 anos.

Discussão

Embora os nossos resultados mostrem um aumento do número de transplantações efectuadas a partir de 2000 (7 em 2003) ainda não se atingiu o número necessário para reduzir a lista de espera para acesso a TR.

A TR antecipada (sem diálise prévia) utilizada em todos os centros pediátricos^{6,7,8,9} não foi efectuada em nenhum dos nossos doentes apesar de alguns terem integrado a lista activa para acesso a transplante alguns meses antes de iniciarem diálise. A implementação do programa de TR com dador vivo recentemente iniciado no nosso hospital, poderá permitir aumentar o número de TR antecipados e evitar a terapêutica dialítica inicial em muitos doentes.

O número de infecções bacterianas foi elevado, mas a maioria tratou-se de pielonefrites, o que seria de esperar num grupo com 44% de uropatias, e não condicionou disfunção persistente do enxerto renal.

A reduzida percentagem de infecções graves por CMV, apesar de um número apreciável de receptores negativos, deve-se provavelmente ao diagnóstico precoce que a quantificação periódica da carga viral por “polymerase chain reaction” (PCR) permite e à utilização de terapêutica específica antes do aparecimento de manifestações clínicas.

Os resultados encorajadores da sobrevida de doentes e enxertos, observados até ao momento, estão ainda longe, numa perspectiva pediátrica, de assegurar uma sobrevida adequada ao longo da idade adulta^{10,11,12,13}.

Sabemos através do Lusotransplante que o número total de TR efectuadas em doentes pediátricos desde o início do programa de transplantação renal nacional, em 1980, foi de 300, dos quais 73 em crianças com idade inferior a 10 anos, sendo a média de transplantações renais pediátricas dos últimos três anos de 17 por ano (dos quais 3 por ano abaixo de 10 anos) número inferior ao previsto de casos novos por ano de IR terminal¹. Um passo positivo foi dado em Maio de 2000 quando foi modificada a legislação que regulamenta as normas para a selecção do par dador – receptor em homotransplantação com rim de cadáver (Diário da República- II série n.º 119-23 de Maio de 2000) e que à semelhança doutros países europeus^{13,14} define algumas prioridades para os receptores em idade pediátrica. Esta determinação teve algum reflexo no aumento do número de TR, no entanto não foi suficiente para fazer face á lista activa pediátrica nacional.

Um outro aspecto relevante é o de centralizar os doentes nas unidades de transplantação renal pediátrica já

existentes e dimensionadas com esse objectivo, em vez da prática ainda vigente de orientar as crianças para centros de transplantação de adultos, com inegável competência adquirida ao longo de anos na área da transplantação de adultos, mas sem formação pediátrica. É por todos reconhecida a necessidade de concentrar a experiência e os meios, só assim se adquire a competência e eficácia necessárias para encarar os múltiplos problemas que crianças mais pequenas, candidatas a transplantação renal, colocam. Bastaria desde já executar o preconizado no Despacho de 5 de Dezembro de 1994 referido na introdução.

Bibliografia

- Loirat C, Ehrlich JHH, Geerlings Wjones EHP, Landais P, Mallick NP, Margreit R, Raine AEG, Salmela K, Selwood NH, Tufveson G, Valderrabano F. Report on management of renal failure in children in Europe, XXII, 1992. *Nephrol Dial Transplant* 1994; (Suppl 1): 26.
- Donckerwolcke R, Broyer M, Chantler C, Rizzoni G. Renal replacement Therapy in Children. In: Replacement of renal function by dialysis, ed C. Jacobs, C. M. Kjellstrand, J. F. Winchester Kluwer Academic Publishers 1996: 8861-91.
- McDonald RA, Waitkins SL. Progress in renal transplantation for children. *Adv Ren Replace Ther* 1996; 3: 60-8
- Lee HM, Posner MP, King AL, Brown KB, Reams DR. Status of long term (25 years) survival of kidney transplant patients. *Transplant proc* 1993; 25: 1336-1337
- Humar A, Arrazola L, Mauer M, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplant in young children: should there be a minimum age? *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 941-45
- Davis ID, Bunchman TE, Grimm PC, Benfield MR, Briscoe DM, Harmon WE, Alexander SR, Avner ED. Paediatric renal transplantation: indications and special considerations. A position paper from the Committee of the American Society of Transplant Physicians. *Pediatr Transplantation* 1998; 2: 117-29
- Salvatierra O, Tanney D, Mak R. Pediatric renal transplantation and its challenges. *Transplant Rev* 1997; 11: 51-69
- Fernandez J, Roth D, Blanco O, Burke G, Nery J, Miller J. Pre-emptive transplantation as the primary therapy for end stage renal disease. *Am Soc Nephrol* 1992; 3: 857
- Cole BR. The psychosocial implications of pre-emptive transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 158-61
- Lee HM, Posner MP, King AL, Brown KB, Reams DR (1993) Status of long-term(25 years) survival of kidney transplant patients. *Transplant Proc* 25: 1336-37
- Potter DE, Najarian JS, Belzer F, Holliday MA, Horns GA, Salvatierra O Jr.) Long-term results of renal transplantation in children. *Kidney Int* 1991; 40: 752-56
- Berg UB. Long term follow-up of renal function in recipients and donors following pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 957-63
- Stone R, Mendonça E, Almeida M *et al.* Transplantação renal pediátrica no Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa. *Rev Port Nefrol Hipert* 1996; 10(1): 25-30
- Loirat C, Chalem Y, Golmard JL. Organ allocation in pediatric transplantation in France. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 964-70
- De Meester J, Persijn GG (1998) Allocation of cadaver organs to transplant recipients in Eurotransplant: principles and practices, Anno 1998. In: Tourraine JL *et al* (eds) Organ allocation. *Kluwer Academic*, London, : 61-6