

TRANSPLANTE DE FÍGADO. RELATO DO PRIMEIRO CASO REALIZADO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

LIVER TRANSPLANTATION. CASE REPORT OF THE FIRST PATIENT SUBMITTED TO THIS PROCEDURE AT THE HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP

Alex VC França¹, Ana LC Martinelli¹, Ajith K Sankanrankutty², Cláudia C Rizzo³,
Orlando Castro e Silva Junior² & Grupo Integrado de Transplante de Fígado do HCFMRP-USP⁴

¹Docente do Departamento de Clínica Médica, ²Docentes do Departamento de Cirurgia e Anatomia, ³Médica Assistente. Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão - USP. ⁴Os nomes dos membros do Grupo Integrado de Transplante de Fígado encontram-se no apêndice.

CORRESPONDÊNCIA: Prof.Dr. Orlando Castro e Silva Junior, Grupo Integrado de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Campus Universitário Monte Alegre, CEP: 14048-900. FAX: (16) 602-2870 / 633.6695; Fone: (16) 602-2871 / 602-2454.

FRANÇA AVC, MARTINELLI ACC, SANKANRANKUTTY AK, RIZZO CC, CASTRO E SILVA JUNIOR O. Transplante de fígado. Relato do primeiro caso realizado no HCFMRP-USP. **Medicina, Ribeirão Preto, 34:** 194-199, abr./jun. 2001.

RESUMO: O transplante de fígado constitui o principal tratamento para os pacientes portadores de doença hepática crônica ou aguda, em situações em que outras opções terapêuticas clínicas e/ou cirúrgicas não tenham sido eficazes no controle da doença. Dentre as doenças do fígado, o carcinoma hepatocelular, quando de pequeno tamanho, constitui uma das indicações para a realização do transplante. Relatamos o caso do primeiro paciente submetido ao transplante de fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão - USP. Ele era portador de cirrose hepática pelo vírus da hepatite C, associada à presença de carcinoma hepatocelular; enquanto em lista de espera pelo transplante, foi submetido à embolização arterial e alcoolização tumoral com o intuito de ser impedida a progressão da neoplasia. O transplante de fígado foi realizado sem intercorrências cirúrgicas, utilizando-se a técnica de *piggyback* com anastomose biliar colédoco-colédoco com permanência de dreno de Kher. O esquema imunossupressor utilizado foi o duplo, associando-se ciclosporina A e prednisona. No nono dia de pós-operatório, ocorreu episódio de rejeição celular, tratado com sucesso com metilprednisona (1.0 g/dia, IV durante três dias). O paciente recebeu alta hospitalar no 13º dia de pós-operatório. O caso evidencia a importância do diagnóstico precoce e a indicação do transplante de fígado em portadores de carcinoma hepatocelular, bem como, uma das possíveis complicações no pós-operatório. A concretização de mais um grupo especializado no tratamento das doenças crônicas do fígado e o desenvolvimento científico, tecnológico e de ensino da Região de Ribeirão Preto, no interior do Estado de São Paulo, possibilitaram a realização, com sucesso, do caso aqui relatado.

UNITERMOS: Transplante de Fígado. Carcinoma Hepatocelular. Cirrose Hepática.

1. INTRODUÇÃO

O transplante (Tx) de fígado constitui a principal terapêutica para os pacientes portadores de doenças crônicas e agudas do fígado, desde que outros tratamentos, sejam clínicos ou cirúrgicos, não tenham sido eficazes no controle da doença hepática. Dentre as principais indicações para o transplante de fígado, estão a cirrose hepática descompensada, nas suas distintas etiologias, a insuficiência hepática aguda e grave e o carcinoma hepatocelular (CHC)⁽¹⁾.

O CHC é o mais freqüente tumor primário do fígado. A cirrose hepática está presente em cerca de 90% dos pacientes portadores de CHC, sendo o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de tal neoplasia maligna. O seguimento rigoroso dos cirróticos, com ultra-sonografia do fígado (US) e medidas dos níveis séricos de alfa-fetoproteína (AFP), é de suma importância para o diagnóstico precoce do CHC, já que, na maioria das vezes, não há sintomas relacionados à presença do tumor. O diagnóstico da presença de tumor pequeno menor que 5 cm, ou de até três nódulos, nenhum maior que 3 cm, proporciona a possibilidade de instituição de terapia radical, com intuito curativo. Dentre as terapêuticas estão a ressecção cirúrgica, o Tx e o tratamento por via percutânea com álcool absoluto (alcoólização), ablação tumoral por radiofreqüência ou por microondas⁽²⁾. Devido à associação freqüente com cirrose hepática, a ressecção cirúrgica leva a índices elevados de morbimortalidade pós-operatória, sendo sugerido seu emprego apenas em pacientes com função hepática preservada (Child A) e sem hipertensão portal. O Tx de fígado, portanto, constitui o principal método terapêutico para pacientes com cirrose e CHC de pequeno

tamanho. O tratamento coadjuvante com embolização arterial do tumor e/ou alcoólização percutânea pode ser utilizado no sentido de impedir a progressão tumoral durante o tempo em que o paciente está em lista de espera por um fígado doado⁽³⁾.

Neste artigo, relatamos o caso do primeiro paciente submetido a transplante de fígado no Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

2. APRESENTAÇÃO DO CASO

E.A.P., sexo masculino, 48 anos, natural e procedente de Campinas –SP. Portador crônico do vírus da hepatite C (VHC) e submetido a tratamento com interferon e ribavirina em doses convencionais, sem resposta terapêutica. Evoluiu com desenvolvimento de cirrose hepática, diagnosticada em 1998 por biópsia hepática. O seu seguimento era realizado semestralmente, com a realização dos testes bioquímicos de função hepática, além de US e AFP. Em março de 2000, na US, foi evidenciada lesão focal única de 3 cm em lobo direito do fígado. A tomografia computadorizada helicoidal confirmou a presença da lesão, que se caracterizava por hiperdensidade durante a fase de contraste endovenoso (Figura 1). Foram feitas punção aspirativa e biópsia com agulha de corte do nódulo e ambos os exames confirmaram o diagnóstico de CHC. Devido à hipertensão portal, evidenciada pela presença de varizes de esôfago de grosso calibre, foi sugerido o transplante de fígado como opção terapêutica. O paciente foi colocado em lista de espera para Tx em 23 de março de 2000. Durante o tempo de lista, foi realizado tratamento coadjuvante do CHC com embolização arterial (EA) e alcoólização (Figura 2). Após sete meses do início do tratamento coadjuvante do CHC, foi

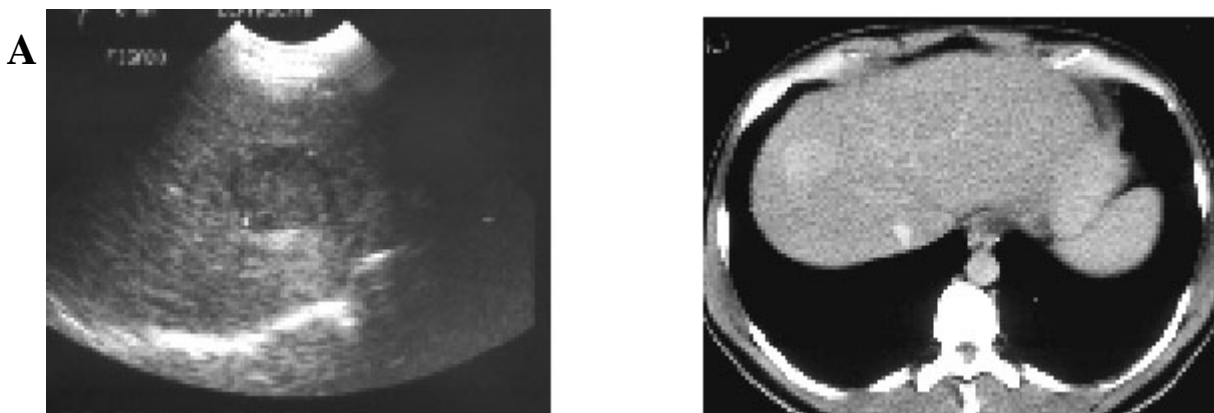


Figura 1: **A** – Ultra-sonografia de nódulo predominantemente hipoecogênico em lobo hepático direito. **B** – Tomografia computadorizada helicoidal de abdome evidenciando nódulo com captação de contraste em lobo hepático direito.

observada aparição de mais dois nódulos (1 e 3 cm). O menor foi tratado com alcoolização, isoladamente, e o maior com associação de EA e alcoolização.

O transplante de fígado foi realizado no dia 2 de maio de 2001 (Figura 3). No momento do Tx, não apresentava sinais clínicos ou laboratoriais de infecção e a função hepática estava preservada.

O fígado do doador encontrava-se em boas condições, sem esteatose. O tempo de isquemia fria foi de 10 horas e 45 minutos. O tempo de isquemia quente foi de uma hora e 25 minutos. O intra-operatório transcorreu sem intercorrências. Foi utilizada a técnica de *piggyback*⁽⁴⁾, com preservação da veia cava inferior, retroepática. A anastomose da veia porta (doador-receptor) foi feita com sutura contínua, termino-terminal. A reconstrução arterial foi feita entre a artéria

hepática, na origem da artéria gastroduodenal (doador) e artéria hepática (receptor) no mesmo nível, com sutura contínua. A reconstrução da via biliar foi feita por anastomose termino-terminal, com pontos separados sobre dreno de Kher, exteriorizado por contra abertura, a aproximadamente 2 cm abaixo da linha de sutura. No intra-operatório, foram transfundidos 5200 ml de concentrado de hemácias, 2880 ml de plasma fresco, 160 ml de crioprecipitado e 20 unidades de concentrado de plaquetas.

O pós-operatório, no centro de terapia intensiva (CTI), transcorreu sem intercorrências, sendo iniciado tratamento com ciclosporina A no segundo dia de pós-operatório. O esquema imunossupressor adotado foi o duplo (ciclosporina A e prednisona). Foi dada alta do CTI no terceiro dia.

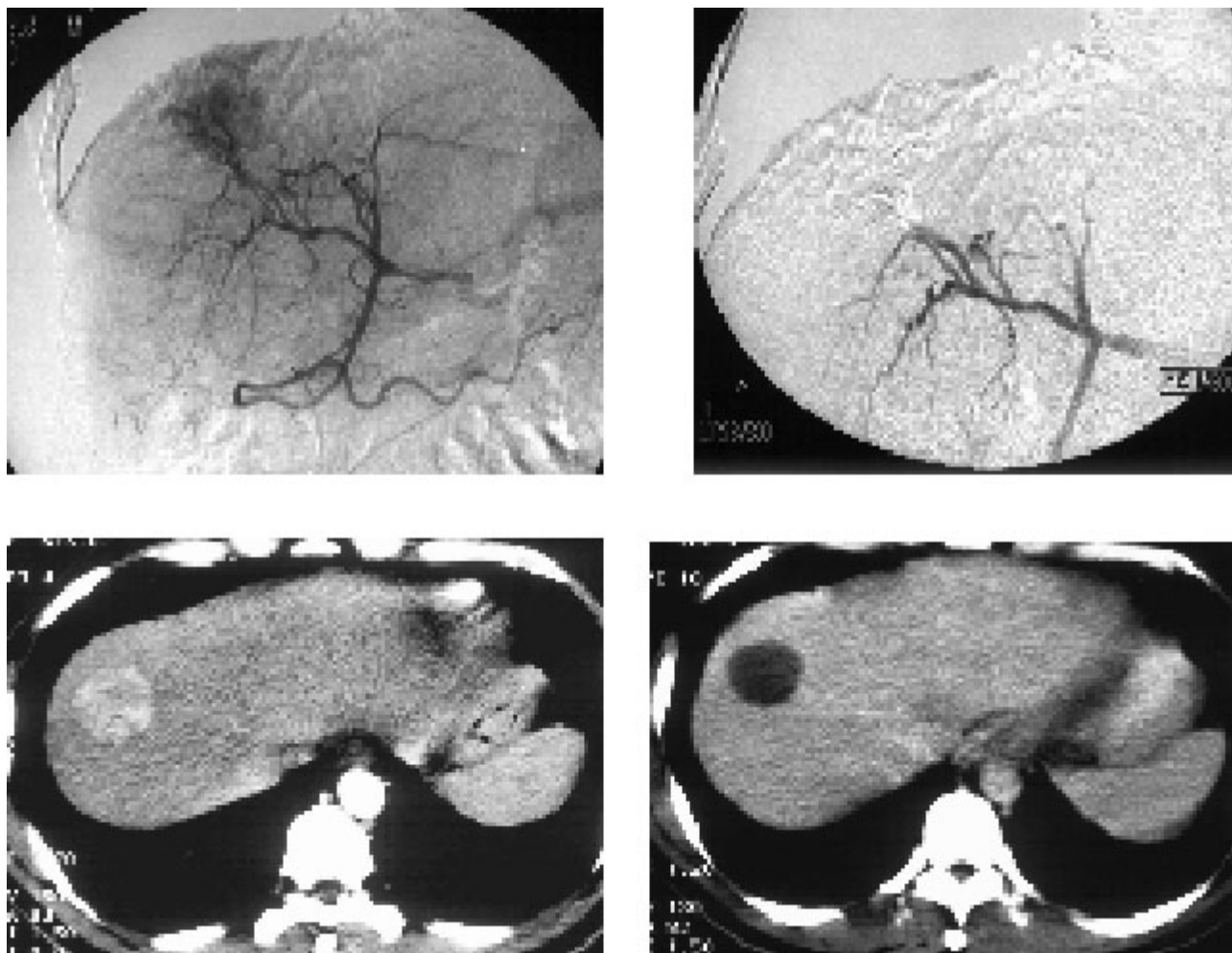


Figura 2: A – Arteriografia hepática evidenciando nódulo hipercaptante de contraste em lobo hepático direito. B – Arteriografia hepática após embolização tumoral. C - Tomografia computadorizada helicoidal de abdome evidenciando persistência de captação intra-tumoral de contraste após a embolização arterial. D - Tomografia computadorizada helicoidal de abdome evidenciando ausência de captação intra-tumoral de contraste após associação de embolização arterial e alcoolização tumoral.

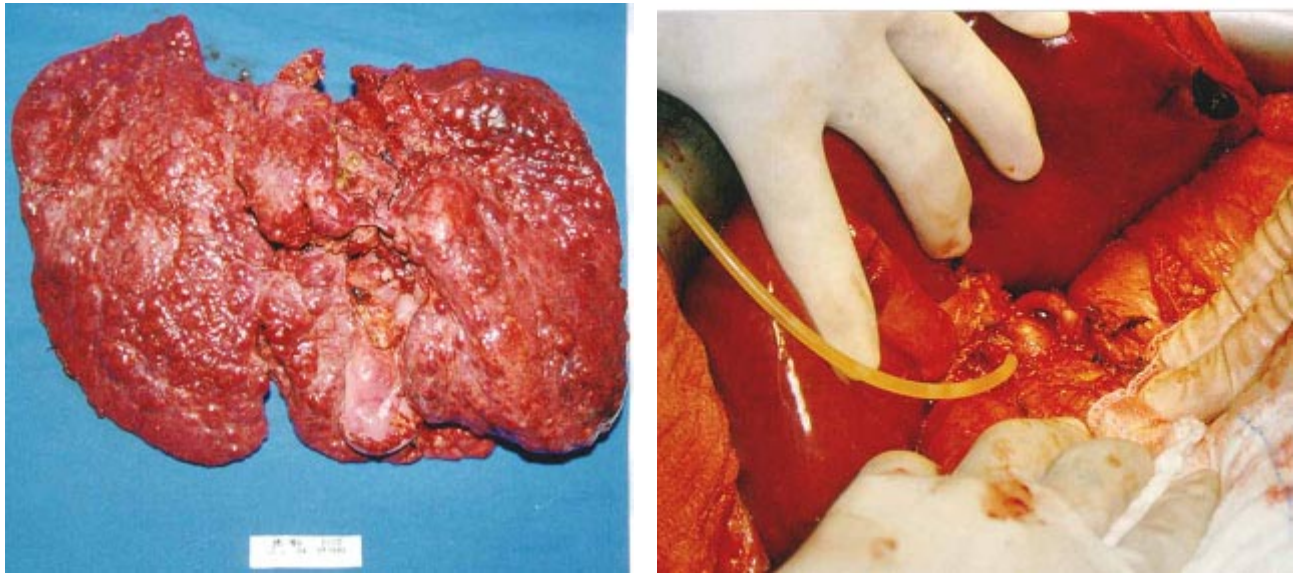


Figura 3: A – Fígado do receptor mostrando nódulos de cirrose hepática.
B – Fígado implantado mostrando as anastomoses biliar, arterial e da veia porta.

No nono dia após a cirurgia, foi observado aumento dos níveis das enzimas hepáticas, sendo indicada a realização de biópsia hepática com diagnóstico de rejeição celular (infiltrado inflamatório misto e eosinófilos em praticamente todos os espaços-porta, agressão ductal e endotelite de vasos portais e centrolobulares). Foi indicada a introdução de metilprednisolona na dose de 1.0 g/dia, IV durante três dias. Com tal tratamento, houve normalização das enzimas e das bilirrubinas no soro.

No 10º dia, foi realizada colangiografia através do dreno de Kher, a qual não evidenciou anormalidades da via biliar. O dreno foi fechado com programação de nova colangiografia e a retirada do dreno no final do terceiro mês de pós-operatório.

Recebeu alta hospitalar no 13º dia de pós-operatório e o acompanhamento passou a ser ambulatorial.

3. DISCUSSÃO

O transplante (Tx) de fígado é uma das terapêuticas utilizadas com o intuito curativo para pacientes portadores de CHC. Com um único procedimento, consegue-se retirar o tumor e a causa do seu desenvolvimento que é a cirrose hepática. No entanto, não são todos os pacientes portadores dessa neoplasia que se beneficiam com tal terapia. Estudos evidenciam que tumores avançados, na sua maioria,

recidivam no pós-operatório do transplante⁽⁵⁾, sendo, assim, sugerido indicar o Tx apenas nos pacientes portadores de CHC com lesão única, menor que 5 cm diâmetro ou com até três nódulos, nenhum maior que 3 cm^(3,6,7). O paciente apresentado neste relato apresentava, no início do quadro, CHC único de 3 cm. Apesar de duas séries de EA e alcoolização, ainda persistia tumor viável, evidenciado pela TC helicoidal antes do Tx. A exclusão de invasão vascular, importante na disseminação tumoral, foi feita através da realização de US com Doppler dos vasos hepáticos e portais.

Devido ao tempo prolongado de espera por um órgão doado, média de 18 meses, em nosso meio, foi adotada terapia coadjuvante com EA e alcoolização. Os trabalhos da literatura têm recomendado a realização de embolização arterial no período de espera em lista, principalmente se o tempo for maior que seis meses^(3,6,8). A associação das duas técnicas não tem sido utilizada com este intuito. Entretanto, em nossa experiência, a associação das técnicas aumenta o efeito antitumoral em relação à EA isolada⁽⁹⁾. Por outro lado, como relatado na literatura, a realização dessas terapêuticas pode estar relacionada a maiores índices de disseminação tumoral, o que se evidencia pela presença de RNAm para AFP no sangue periférico⁽¹⁰⁾. No entanto, não tem sido confirmado, inequivocamente, que a presença de RNAm para AFP se relacione a

maior número de metástase à distância. No caso do paciente aqui relatado, maior tempo de seguimento será necessário para afastar recidiva tumoral.

O intra e o pós-operatório imediato transcorreram sem complicações importantes. O fato de a indicação do Tx ter sido pela presença do CHC, proporcionou a realização do procedimento cirúrgico em paciente clinicamente estável, sem as complicações inerentes aos portadores de cirrose hepática em estágio avançado. Conforme evidenciado pela literatura mundial, quando selecionados pacientes portadores de CHC de pequeno tamanho, os índices de sobrevida pós-Tx são semelhantes aos dos pacientes transplantados sem neoplasia⁽⁵⁾. Naqueles pacientes, o índice de recidiva tumoral é de cerca de 8%, ocorrendo, freqüentemente, após o primeiro ano de pós-operatório^(6,7).

Várias são as complicações que podem surgir durante o seguimento ambulatorial dos pacientes transplantados de fígado. Dentre elas, podemos citar as infecções bacterianas, virais e fúngicas, a rejeição celular e a ductopênica, as neoplasias, a hipertensão arterial e a insuficiência renal. A maioria delas está relacionada ao uso de medicações imunossupressoras. Assim, o controle clínico periódico é de primordial importância.

A rejeição celular é freqüente no transplante de fígado, chegando a mais de 50% em algumas casuísticas. A mesma ocorre comumente no primeiro mês após a primeira semana do Tx. O tratamento com doses elevadas de metilprednisolona é capaz de resolver cerca de 90% dos episódios de rejeição celular. Não há relação entre episódios de rejeição celular e a sobrevida do enxerto ou do paciente⁽¹¹⁾.

Como exposto, o transplante de fígado é um tipo de terapêutica de grande importância para os pacientes portadores de doenças crônicas ou agudas do fígado. Vários são os detalhes a serem abordados em relação a este paciente, desde o pré-operatório, com as indicações e contra-indicações ao procedimento, até o pós-operatório, com o diagnóstico e tratamento precoce das complicações.

A realização do primeiro Tx de fígado constitui um marco histórico para a comunidade médico-acadêmica e de pacientes do HC-FMRP-USP, abrindo novas perspectivas para a população portadora de doenças do fígado. Este marco somente foi possível a partir do esforço multidisciplinar de todos os profissionais envolvidos, além do apoio institucional do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina.

4. APÊNDICE

O Grupo Integrado de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo é composto pelos seguintes membros:

Cirurgia:

Orlando de Castro e Silva Jr., Reginaldo Ceneviva, Ajith K. Sankarankuti, Ênio David Mente, Gustavo R. de Oliveira, Adriano M. Brunetti, André M. Wada, Fernando S. Ramalho, Alessandro Brunetti.

Anestesia:

Claudia C. Rizzo, Luís V. Garcia.

Clínica Médica:

Ana L.C. Martinelli, Alex V.C. França, Rosamar E.F. Rezende, Marcia G. Villanova, Ulysses G. Meneghelli.

Anatomia Patológica:

Sérgio Zucoloto, Leandra N.Z. Ramalho.

Centro de Terapia Intensiva:

Anibal Basile-Filho e assistentes; Maria Alice de Oliveira Ferreira da Rosa e equipe de enfermagem; Elaine Caetano Silva e equipe.

Enfermagem:

Karina Dal Sasso, Eleni Ap. Guerrero, Cassandra Fernandes Marcondes, Luci Romero G. Rossi, Maria José R. Stopa, Dulcinéia de Fátima Gomes F. da Cunha.

Psicologia:

Patrícia Duarte Martins.

Serviço Social:

Marta Leoni.

Nutrição:

Rosângela Aparecida Aranda.

Radiologia:

Jorge Elias Junior; Valdair Francisco Muglia.

Laboratório de Bioquímica:

Maria Eliza Jordani de Souza, Clarice F.F. Franco, Maria A. N.C. Picinato, Maria Cecília Jordani Gomes.

Secretaria:

Laucéa Conrado da Silva.

FRANÇA AVC; MARTINELLI ACC; SANKANRANKUTTY AK; RIZZO CC & CASTRO E SILVA JUNIOR O. Liver transplantation. Case report of the first patient submitted to this procedure at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Medicina, Ribeirão Preto, 34:** 194-199, apr./june 2001.

ABSTRACT: Liver transplantation is the main treatment option for patients with acute or chronic liver diseases when other surgical and clinical options haven't been effective. In chronic liver diseases, the presence of hepatocellular carcinoma, when small in size, is an indication for liver transplantation. The authors present the first patient submitted to liver transplantation at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina – USP. The patient had cirrhosis due to hepatitis C virus, as well as hepatocellular carcinoma. While awaiting the transplant, he was submitted arterial embolization and percutaneous ethanol injection of the tumor, in order to delay its progression. There were no surgical complications. The piggy-back technique was used, with a choledoco-choledocal biliary anastomosis, stented with a T-tube. Immunosuppression was established using cyclosporin A and prednisone. Acute cellular rejection, on the ninth post-operative day was successfully treated with methylprednisolone (1g/day, IV, for 3 days). The patient was discharged on the 13th post-operative day. This case demonstrates the importance of early diagnosis and indication of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis, as well as one of the possible complications. The establishment of this group, specialized in the treatment of liver diseases, along with the technological and scientific developments have made this procedure a reality in the region of Ribeirão Preto, situated in the interior of the state of São Paulo.

UNITERMS: Liver Transplantation. Carcinoma, Hepatocellular. Liver Cirrhosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - LUCEY MR; BROWN KA; EVERSON GT; FUNG JJ; GISH R; KEEFFE EB; KNETENAU NM; LAKE JR; MARTIN P; McDIRNEID SV; ROKELE J; SHIFFMAN ML; SO SK & WIESNER RH. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list. A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Disease. **Liver Transpl Surg** 3:628-637, 1997.
- 2 - SUAREZ Y; FRANÇA AVC & LLOVET JM. The current status of liver transplantation for primary hepatic malignancy. **Clinics in liver disease** 4:591-605, 2000.
- 3 - BRUIX J; SHERMAN M; LLOVET JM; BEANGRAND M; LENCIONI R; BURROUGHS AK; CHRISTENSEN E; PAGLIARO L; COLOMBO M & RODIS J. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. **J Hepatol** 35:421-430, 2001.
- 4 - TZAKIS AG; TODO S & STARZL TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. **Ann Surg** 210:649-652, 1989.
- 5 - RINGE B; WITTEKIND C & BECHSTEIN WO. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. **Ann Surg** 209:88-98, 1989.
- 6 - MAZZAFERRO V; REGALIA E & DOCI R. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. **N Engl J Méd** 334:693-699, 1996.
- 7 - FRANÇA AVC. Transplante Hepático e Carcinoma Hepatocelular. Valor dos métodos de imagem no diagnóstico e estadiamento tumoral; e na sobrevida de 58 pacientes. Tese de Doutorado. **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/Universidade de Barcelona (Espanha)**, São Paulo, p.1-141, 1997.
- 8 - VENOOK AP; FERRELL LD; ROBERTS JP; EMOND J; FRYE JW; RING E; ARCHER NL & LAKE JR. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Results with preoperative chemoembolization. **Liver Transpl Surg** 1:242-248, 1995.
- 9 - FRANÇA AVC; LESCANO MAL & MARTINELLI ALC. Tratamiento combinado coadyuvante para el carcinoma hepatocelular previo al transplante hepático. **Gastroenterol Hepatol** Em publicação.
- 10 - LOUHAM; POUSSIN K; GANNE N; ZYLBERBERG H; NALPAS B; NICOLET J; CAPRON F; SONBRANE O; VONS C; POL S; BEAUGRAND M; BERTLELAT P; FRANCO D; TRINCHET JC; BREHOT C & PATERLINI P. Spontaneous and iatrogenic spreading of liver-derived cells into peripheral blood of patients with primary liver cancer. **Hepatology** 26:998-1005, 1997.
- 11 - MILLIS JM. Treatment of liver allograft rejection. **Liver Transpl Surg** 5:S98-S106, 1999.

Recebido para publicação em 11/05/2001

Aprovado para publicação em 29/06/2001