RPDI
Maio > Agosto 2012 / Vol. 8 > N.º 2

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Transplante hepático e infecção por VIH

O estado da arte e os primeiros passos da experiência portuguesa

Hepatic Transplant and HIV co-infection

Present status and the beginning of Portuguese experience

/ F. Maltez[1] / J. Machado[2] / F. Correia[3] / A. Morbey[4] / A. Martins[5] / E. Barroso[6] / Equipa multidisciplinar do Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação do Hospital de Curry Cabral

[1] Director do Serviço de Doenças infecciosas
[2] Chefe de Serviço do Serviço de Doenças infecciosas
[3] Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Doenças infecciosas
[4] Assistente Hospitalar Graduada de Hepatologia
[5] Chefe de Serviço do Serviço de Cirurgia
[6] Director do Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação

Correspondência:
Fernando Maltez
Director do Serviço de Doenças infecciosas
Rua da Beneficência n.º 8
1069-166 Lisboa
Telefone: 21 7924280
e-mail: fmaltez@hccabral.min-saude.pt

/ Resumo

Nos últimos anos aumentou o número de transplantes de órgãos sólidos em doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e duma situação que era anteriormente contra-indicada, o transplante hepático (TH) passou a ser uma opção para todos aqueles que têm doença hepática crónica terminal. Portugal deu os primeiros passos neste procedimento e desde 2007 foram transplantados no Hospital de Curry Cabral (Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação), doze doentes infectados por VIH, dos quais onze estavam co-infectados com o vírus da hepatite C (VHC) e um tinha co-infecção com o vírus da hepatite B (VHB). Os autores resumem os primeiros passos da experiência portuguesa e dão conta, do estado da arte e das dificuldades que envolvem esta abordagem terapêutica.

Palavras-chave: transplante hepático, VIH, VHB, VHC.

/ Abstract

The number of solid organs transplants has increased in the last few years, in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV); and from a situation that was previously counter indicated, the hepatic transplant (HT), has become an option for all those with chronic terminal liver disease.
Portugal has taken its first steps in this procedure, and since 2007 at the Curry Cabral Hospital (Hepatic-Bilio-Pancreatic and Transplant Centre), twelve patients infected with HIV have undergone transplants. Eleven of these patients were co-infected with the hepatitis C virus (HCV) and one was infected with the hepatitis B virus (HBV). The authors outline the first steps of the Portuguese experience and give count of the state of the art and the difficulties involved in the undertaking of this therapy.

Palavras-chave: *mliver transplantation, HIV, HBV, HCV.*

/ Introdução

Até há poucos anos, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) era considerada uma contra-indicação absoluta para o transplante de órgãos sólidos e para o transplante hepático (TH) em particular. A sobrevida limitada dos infectados por VIH e o receio de que a imunossupressão acelerasse a progressão da doença, resultando em mais infecções oportunistas, maior morbilidade e mortalidade levando ao desperdício de alguns órgãos, contrariavam a sua realização, não deixando opções aos doentes com doença hepática terminal.[1-3]

De facto, após a realização do primeiro TH em doente infectado por VIH, que ocorreu em Pittsburgh, nos EUA, em 1987,[4] também a experiência de outros grupos americanos e de alguns europeus, nas décadas de oitenta e noventa, foi desapontadora, com maus resultados e muitas infecções oportunistas. Se juntássemos por exemplo, os doentes transplantados hepáticos, de 3 séries publicadas por esses anos,[5-7] verificaríamos que a mortalidade, era bem maior que a dos doentes não infectados por VIH, com sobrevidas a um, dois e três anos, respectivamente de 69%, 56% e 44 %. Apesar da difícil avaliação desses resultados, porque muitos doentes se infectaram com o VIH em consequência do próprio transplante, porque por essa altura o tratamento anti-retrovírico era sub-óptimo, não havia informação virológica ou imunológica do VIH e ainda, porque havia grandes diferenças na imunossupressão utilizada, essa experiência, combinada com a opinião de que a infecção por VIH/Sida era fatalmente progressiva, levariam nos anos seguintes a que o transplante em seropositivos, fosse uma raridade. Não admira por isso, que em 1993, na 1.ª Conferência de Consenso sobre Transplante Hepático realizada em Paris,[8] a Sida e a infecção por VIH fossem consideradas respectivamente, contra-indicação absoluta e relativa à sua realização. Já no início dos anos noventa, a procura desesperada dum tratamento para estes doentes, levaria mesmo um Centro da Universidade de Pittsburgh (EUA), a tentar a xenotransplantação; ali, em 1993, um indivíduo co-infectado com o VIH e o vírus da hepatite B (VHB), receberia sem sucesso, um fígado de babuíno.[9]

Contudo, após a 12.ª Conferência Internacional de Sida, realizada em Vancouver, no Canadá, em 1996 e com a disponibilização da terapêutica anti-retrovírica de alta potência (TARv) que daí emergiu, o prognóstico da infecção por VIH iria melhorar dramaticamente, com redução significativa das infecções oportunistas e aumento substancial da sobrevida dos doentes, fazendo com que processos crónicos, como a hepatopatia por vírus B ou C, se tornassem na sua principal causa de morbilidade e mortalidade.[10-12] Como uma análise do estudo D:A:D (Data collection on adverse events of anti-HIV drugs) mostraria, a doença hepática tornar-se-ia na principal causa de mortalidade não oportunista nos países desenvolvidos.[13] Devido à via comum de transmissão, pelo menos 30% dos infectados por VIH, têm co-infecção por vírus da hepatite C (VHC) e pelo menos 10%, têm co-infecção por VHB[14] e por isso é sem surpresas, que mais de 90% dessas mortes são secundárias a cirrose hepática por vírus B ou C e para muitos, o transplante hepático passou a ser, a única alternativa terapêutica.[15,16] Esta elevada prevalência de co-infecção por VHB e por VHC, faz temer igualmente com o tempo, um aumento na incidência do carcinoma hepatocelular como razão para o transplante.[17] Com a capacidade da TARv para suprimir a carga vírica e evitar a progressão da infecção e com a melhoria concomitante da profilaxia das infecções oportunistas e dos regimes imunossupressores, o assunto voltaria a ganhar importância e grande número de Centros, começou desde então a oferecer o transplante, a doentes criteriosamente seleccionados. Por exemplo, numa publicação de Ragni e col.[18] referente à experiência de cinco hospitais americanos e europeus, com 24 transplantados hepáticos entre os anos de 1997 e 2001, a mortalidade global durante uma média de seguimento de quinze meses foi de 25% e as sobrevidas a um, dois e três anos respectivamente de 87%, 73% e 73%, não se encontrando diferenças significativas, comparativamente a doentes cirróticos seronegativos, seleccionados duma base de dados da United Network for Organ Sharing (UNOS),[15] organização norte-americana que tem o registo dos resultados de todos os transplantes efectuados no país desde 1987. Também Roland e col.[19] da Universidade da Califórnia, apresentaram os resultados dum pequeno estudo com onze transplantados

hepáticos, seguidos de 2000 a 2004, em que a sobrevivência a um e a três anos, foi respectivamente de 90,9% e 63,6% e a sobrevida do enxerto, foi respectivamente de 81,8% e 63,6%, resultados que no seu conjunto foram também semelhantes aos da população geral transplantada . A experiência foi-se acumulando[20-22] e uma publicação mais recente, que revê várias séries de infectados por VIH submetidos a transplante hepático entre os anos de 2003 e 2008, mostra em 227 doentes, independentemente da etiologia subjacente, sobrevidas a um ano e a dois anos, que atingem respectivamente 100% e 80%. Elas são comparáveis às verificadas em doentes seronegativos e no mínimo trinta vezes superiores às do período anterior à TARv.[16]

Parece que a questão actual, já não é tanto a de saber, se o doente infectado por VIH deve ser transplantado, mas sim, se os resultados do transplante hepático nesta população serão idênticos aos de outros grupos considerados de pior prognóstico, mas ainda assim apropriados para a realização do transplante, como sejam os indivíduos mais idosos (acima de 65 anos) ou os retransplantados.

/ Estado da arte

Critérios de inclusão

Os critérios de selecção para TH dos doentes infectados por VIH, têm sido semelhantes nos diferentes Centros (quadro I). Os candidatos terão que ser doentes com a infecção controlada, o que significa sem afecções definidoras de Sida no passado, com um mínimo de 100 a 200 linfócitos TCD4$^+$/mm^3 e com uma carga vírica menor que 50 cópias/ml (ARN VIH). Não deverão ter ocorrido infecções oportunistas no passado, porque há um maior risco de as reactivarem quando se inicia a imunossupressão, embora com a experiência algumas delas tenham deixado de ser uma contra-indicação absoluta, ficando apenas proibidas as que não têm tratamento eficaz, como acontece com a leucoencefalopatia multifocal progressiva, com a criptosporidiose crónica ou com o linfoma primitivo do Sistema Nervoso Central. Os critérios de exclusão incluem ainda as neoplasias que requeiram quimioterapia sistémica, como o linfoma ou o sarcoma de Kaposi (SK) visceral e as infecções fúngicas multi-resistentes.

QUADRO I – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
Clínicos, imunológicos, virológicos
Ausência de infecções oportunistas nos últimos 6 meses
Linfócitos $CD_4 \geq 200/mm^3$ ou $\geq 100/mm^3$ se % > 20%
Carga viral (RNA VIH) > 50 cópias/ml há 3 meses
Sem história de linfoma primitivo do SNC, leucoencefalopatia multifocal progressiva ou criptosporidiose
Gerais
Abstinência de drogas e álcool
Avaliação psiquiátrica favorável
Apoio social e familiar
Capacidade de adesão

Permite-se por exemplo o SK cutâneo e tem-se autorizado o carcinoma ano-genital, o basalioma e o carcinoma espinocelular da pele se adequadamente tratados, bem como os tumores sólidos tratados e livres de recidiva, há mais de cinco anos.[16,23-25]

Estabeleceu-se um valor mínimo de 200 linfócitos TCD4$^+$/mm3 para a realização de qualquer transplante, mas permite-se um valor um pouco mais baixo para o hepático, já que os doentes com hepatopatia crónica terminal, têm com frequência linfopénia, causada por hiperesplenismo. Excepto para os que têm uma apresentação aguda, exige-se uma carga vírica indetectável (< 50 cópias/ml) há pelo menos 3 meses, ou não a tendo por toxicidade ou intolerância à medicação, que haja a possibilidade de a atingir após o transplante. O risco de falência virológica do candidato deve ser cuidadosamente avaliado, particularmente nos doentes com múltiplas terapêuticas anti-retrovíricas no passado. É importante conhecer a sensibilidade do vírus e as opções terapêuticas em caso de nova falência, porque é arriscado propor o transplante, a doentes com poucas alternativas terapêuticas para o VIH. Esta avaliação é igualmente necessária, para desenhar um plano de profilaxia adequada para a equipa cirúrgica, em caso de picada acidental.[23,26-29]

Requer-se finalmente, um conjunto de critérios que são indispensáveis à realização de qualquer transplante, como sejam a abstinência de álcool (mais de seis meses) e drogas (mais de dois anos, mas autorizado o uso de metadona), as condições sociais e psiquiátricas adequadas e a capacidade de adesão à terapêutica. Em doentes do sexo feminino é necessário teste de gravidez negativo duas semanas antes e garantia de contracepção.

Referenciação e momento para o transplante

O transplante hepático no infectado por VIH levanta várias dificuldades. Desde logo, é importante não atrasar a referenciação nem o momento ideal para o transplante, até porque a progressão da cirrose nos co-infectados por VHB ou VHC é mais rápida do que nos mono-infectados e muitos dos potenciais candidatos, ficam rapidamente mais doentes e desnutridos para poderem receber um transplante com sucesso.[23,30-32] Recentemente, Pineda e col.[33] demonstraram que a sobrevida dos co-infectados por VIH e VHC com cirrose, após o 1.º episódio de descompensação hepática, é muito pior do que a dos mono-infectados, com sobrevidas a um ano de 54% versus 74%, a dois anos de 40% versus 61% e a cinco anos de 25% versus 44%. O mesmo grupo[34] mostrou que a sobrevida média do co-infectado em lista de espera a aguardar o TH é de 16 meses, comparativamente à de 48 meses no mono-infectado. A mortalidade está habitualmente ligada a infecção ou a sépsis, para as quais contribuirão a imunodeficiência associada ao VIH e a hepatotoxicidade dos anti-retrovíricos.[35] Os critérios de referenciação são os mesmos que para os doentes seronegativos para o VIH e o momento é em regra, o do primeiro episódio de descompensação hepática.[23,36]

As classificações de Child-Pugh-Turcotte e Meld (Model for end-stage liver disease) são instrumentos largamente usados para avaliar a gravidade da doença e predizer a morte nos doentes com cirrose

descompensada.[37] Um valor de Child > 7 (significando classe B ou C) é considerado um bom indicador para a referenciação, mas o sistema Meld, por se mostrar melhor preditivo de sobrevida em doentes seronegativos para o VIH, tem sido adoptado pela maioria dos centros europeus e americanos, para determinar a ordem na lista de espera e assegurar uma apropriada alocação de órgãos aos que têm maior risco de morte. Contudo, continua a controvérsia quanto à sua sensibilidade em doentes infectados por VIH com doença hepática terminal.[16,38,39] Parece que a mortalidade dos infectados por VIH a aguardarem o transplante, é maior do que a dos seronegativos e que a sua sobrevida é mais curta, isto apesar de terem valores de Meld equivalentes; ou seja, os parâmetros que predizem um mau prognóstico, quando se utiliza o sistema Meld para doentes seronegativos para o VIH, não predizem um ainda pior prognóstico nos doentes seropositivos.[32] Recentemente, Murillas e col.[40] encontraram uma mortalidade de 67% e uma sobrevida média de cinco meses, em 104 infectados por VIH após o primeiro episódio de descompensação hepática e verificaram, que as taxas de mortalidade eram significativamente mais elevadas para cada categoria de Meld nos doentes seropositivos, em comparação com as de doentes seronegativos, recomendando o TH para todos os que têm Meld >10 (inferior a 15, o valor de decisão em seronegativos). Também Subramanian e col.[41] num estudo comparativo de 167 doentes infectados por VIH candidatos ao transplante, com 792 doentes seronegativos, verificou que cada ponto de aumento no sistema Meld, esteve associado a um risco 20% maior de morte no primeiro grupo. Com base nestes estudos, alguns autores advogam prioridade no TH para os doentes infectados por VIH ou que lhes sejam alocados pontos Meld adicionais, contudo é pouco provável que esta estratégia venha a ser adoptada, se tivermos em conta a crescente necessidade de órgãos, a escassez de dadores e o impacto que essa decisão teria nos doentes seronegativos.[16]



Interacções entre anti-retrovíricos e imunossupressores

Administrar anti-retrovíricos (ARVs) com imunossupressores, é porventura a maior dificuldade referida por todos os Centros, no manejo do transplantado hepático com infecção por VIH.

Ao iniciar-se a imunossupressão, o doente poderá descompensar imunologicamente, a carga vírica poderá aumentar e serão possíveis mutações no vírus, pelo que a TARv deverá voltar a administrar-se, assim que se inicia a alimentação oral do doente e logo que a função renal e hepática estejam estabilizadas.[23,36] A escolha do regime, será ditada pelo passado terapêutico do doente, se possível optando pelos ARVs que tenham menor probabilidade de interacção com os imunossupressores e que tenham menor potencial hepatotóxico e nefrotóxico. Quanto à escolha dos imunossupressores, a maioria dos Centros utiliza os mesmos fármacos que nos doentes seronegativos para VIH, ou seja, uma combinação de inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) com corticosteróides e/ou agentes anti-proliferativos (micofenolato de mofetil ou sirolimus), individualizada de acordo com a etiologia subjacente, a função renal e os factores de risco para síndrome metabólica. Manter os níveis séricos de imunossupressores em valores terapêuticos, vai ser um desafio, devido a complexas interacções farmacocinéticas com os ARVs.[16,23,27,36] Ciclosporina, tacrolimus e sirolimus são metabolizados no fígado pelo citocrómio P450, enquanto que o micofenolato de mofetil é glucoronoconjugado. Os anti-retrovíricos por sua vez, actuam como inibidores ou indutores destes sistemas enzimáticos. Quando actuam como inibidores, aumentam a concentração dos imunossupressores e consequentemente o risco de infecções oportunistas e de toxicidade. Quando actuam como indutores, diminuem os seus níveis, podendo facilitar a rejeição. A indução enzimática é um processo lento, que requer dias ou semanas; a inibição enzimática é rápida, em horas, produzindo efeitos imediatos. A interacção farmacocinética dos inibidores da calcineurina e do sirolimus é muito forte com os inibidores da protease (IPs) e menos forte com os análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (nNITRs). Os IPs actuam como inibidores das isoenzimas 3A2 e 3A4 do citocrómio P450 sendo o ritonavir (RTV), aquele que tem maior potência inibidora. Com eles, haverá imediata acumulação de tacrolimus, de ciclosporina ou de sirolimus, com risco elevado de toxicidade. Os níveis destes imunossupressores podem ficar tão elevados, que tenham de ser administrados, apenas a cada dois ou três dias. As interacções são tão complexas e variáveis, que as doses terão que ser determinadas

empiricamente para cada doente. Os estudos farmacocinéticos são escassos e variam nos fármacos usados, mas permitem dizer que em média, apenas é necessária 25% da dose de ciclosporina e 1 a 2 miligramas por semana de tacrolimus ou de sirolimus, quando estes imunossupressores são co-administrados com IPs.[22,42-45]

As interacções de nNITRs com imunossupressores são de mais fácil manejo. A nevirapina por exemplo é indutora do citocrómio P450, não sendo contudo um fármaco de primeira escolha, devido à sua potencial hepatotoxicidade. O efavirenze por seu lado, tem efeitos mistos, podendo ser indutor ou inibidor do citocrómio P450 e igualmente diminuir ou aumentar o nível sérico dos imunossupressores, mas pelas mesmas razões de toxicidade hepática, também não é uma primeira opção. De referir por fim, que o potencial dos imunossupressores, para causar níveis séricos inadequados de ARVs, parece ser mínimo, pelo que estes são geralmente usados nas doses normais, ajustadas à função renal e hepática após o transplante.[23,44]

Nesta dificuldade em acertar as doses de imunossupressores, a possibilidade de recorrer a classes de ARVs que não interfiram significativamente com o citocrómio P450, como acontece com os inibidores da integrase (IIs), poderá representar uma mais valia para o manejo dos doentes.[46] De facto, dois estudos recentes,[47,48] embora com pequeno número de transplantados, mostraram que a associação de raltegravir (RAL) com dois análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRS), minimizou as interacções farmacocinéticas, permitindo a utilização das doses habituais de inibidores da calcineurina sem perda do controlo clínico, virológico ou imunológico.

O doente transplantado hepático está submetido a múltiplos regimes terapêuticos e tem obviamente, um elevado risco de interacções, de toxicidades, de intolerância e de má absorção, que não se esgotam nesta relação dos imunossupressores com os ARVs. Também por exemplo os corticosteróides, a isoniazida ou a rifampicina são indutores do citocrómio P450. Também os azóis ou os macrólidos são inibidores do citocrómio P450.[44,49] No acompanhamento dos doentes, é fundamental que se percebam bem estas e outras interacções, particularmente, à medida que novos agentes vão ficando disponíveis.

Recorrência da infecção pelo VHC e da infecção pelo VHB

_Como Miró e col. [50] mostraram, no co-infectado por VIH e VHC a sobrevida a curto prazo após o TH é semelhante à do mono--infectado por VHC (87,5% versus 89,1% a um ano), mas a médio e a longo prazo é inferior (61,8% versus 77,4% e 47,9% versus 75,1%, respectivamente a três e a cinco anos), devido à recorrência do vírus. No co-infectado por VIH/VHC que foi transplantado, a recorrência do VHC é quase universal e a reinfecção é mais grave e mais precoce do que nos mono-infectados, representando uma potencial limitação ao sucesso do transplante. A maioria dos doentes, terá lesões hepáticas significativas três a quatro meses após o transplante, 25% desenvolverão cirrose nos primeiros cinco anos e 12% poderão desenvolver uma forma extremamente agressiva e destrutiva de hepatite colestática fibrosante, que irá conduzir à insuficência hepática aguda. A história natural da doença está acelerada, o risco de progressão é rápido e a própria toxicidade da TARv poderá ser um co-factor no desenvolvimento da fibrose.[16,51,52] A experiência do tratamento com peguinterferão e ribavirina é ainda insuficiente, para que se possa conhecer a sua eficácia e a sua toxicidade. O retratamento é difícil e mal tolerado, não havendo consenso de quando deve ser iniciado; se no primeiro mês após o transplante, se mais tardiamente ou se apenas quando houver evidência histológica de recorrência.[16,53] Em 3 estudos publicados,[54-56] as respostas virológicas sustentadas variaram entre os 11 e os 27% e o risco de toxicidade e de interacções foi elevado. Os novos fármacos para o VHC já em fase avançada de desenvolvimento (IPs e inibidores da polimerase), poderão representar uma grande ajuda no tratamento destes doentes.

Em contrapartida os co-infectados por VIH e VHB têm taxas de sobrevida excelentes, que variam entre os 75 e 100% a um ano, havendo mesmo um grupo do King´s College Hospital[57] que refere uma sobrevida de 100% aos cinco anos. Menos de 10% dos doentes experimentam recorrência do VHB e este risco pode ainda ser minimizado, transplantando apenas doentes não virémicos.[51,58,59] Para prevenir a recorrência, todos os Centros usam tal como no doente seronegativo, a imunoglobulina específica associada ao tratamento anti-retrovírico com lamivudina ou entricitabina e tenofovir.[27,60,61] Os transplantados que são co-infectados por VIH e VHB, têm melhor prognóstico do que os transplantados por VIH e VHC, porque a reinfecção é menos frequente e porque a resposta à terapêutica ou profilaxia é melhor.

Imunossupressão e risco de progressão da infecção por VIH

Antes da TARv estar disponível, receava-se que a imunossupressão, favorecesse a progressão da infecção por VIH. Depois da sua introdução e na experiência acumulada de vários Centros, isso não se tem verificado, não havendo descida dos linfócitos TCD4+, nem subida da carga viral, nem aumento da incidência de infecções oportunistas. Será necessário obviamente, um maior e mais prolongado acompanhamento para avaliar aquele risco, mas com a combinação dos fármacos anti-retrovíricos, parece demonstrar-se um bom controlo clínico, virológico e imunológico do VIH.[16,19]

Sendo certo, que é difícil distinguir as complicações infecciosas atribuíveis ao VIH, daquelas que estão associadas à imunossupressão iatrogénica, a experiência sugere que os imunossupressores até aqui prescritos, não aumentam a susceptibilidade a infecções ou a neoplasias oportunistas nos doentes infectados por VIH e por isso, dever-se-ão respeitar os mesmos protocolos de profilaxia que os usados na população em geral.[16,45] Inclusivamente, certos imunossupressores podem mesmo inibir directamente a replicação do VIH. Ciclosporina e tacrolimus por exemplo, inibem a síntese da interleuquina 2 e portanto a activação e replicação das células T que dela são dependentes. O micofenolato de mofetil inibe a transcriptase reversa do VIH e assim a replicação vírica, actuando sinergisticamente in vitro com o abacavir, a didanosina e o tenofovir. O sirolimus por seu lado suprime igualmente a activação das células

T e diminui a expressão e funcionamento dos co-receptores CCR5, impedindo o vírus de entrar nas células.[23,27,43,62]

Com a TARv, a experiência parece apontar para sobrevidas a curto e médio prazo, semelhantes às dos doentes seronegativos.[16,63,64] Os resultados recentemente publicados duma meta-análise de 15 estudos, envolvendo 686 doentes transplantados hepáticos com VIH depois da disponibilização da TARv, mostram que independentemente da etiologia da doença hepática crónica, as sobrevidas são comparáveis às de doentes seronegativos, variando entre 84.5% a um ano e 63.8% a cinco anos.[63]

Experiência do Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação do Hospital de Curry Cabral

Foram os critérios de inclusão e as dificuldades referidas, que a equipa multidisciplinar do Centro hepato-bilio-pancreático do Hospital de Curry Cabral teve em consideração, quando realizou em 14 de Junho de 2007, em Portugal, o primeiro TH em doente infectado por VIH. Até 31.12.2011 este Centro já efectuou 12 transplantes hepáticos em igual número de doentes (9 homens e 3 mulheres), que tinham idades compreendidas entre os 33 e os 55 anos (quadro II). Onze estavam co-infectados pelo VHC (nove com o genotipo 1 e dois com o genotipo 4) e um estava co-infectado pelo VHB. Entre os doentes com hepatopatia crónica C, dois referiam hábitos alcoólicos acentuados no passado (doentes 8 e 9), um tinha carcinoma hepato-celular (doente 6) e outro (doente 11) tinha polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). Quanto à epidemiologia, nove doentes tinham história de toxicodependência, um tinha história de homossexualidade, outro de bissexualidade e um doente tinha hemofilia B e Doença de Von Willebrand. No que diz respeito às características da infecção por VIH à data do transplante, é de salientar que o doente hemofílico (doente 2) era seropositivo para o VIH-2, situação que ainda não vimos referida na literatura para nenhum transplantado hepático. Os restantes eram seropositivos para o VIH-1. Apenas dois doentes tinham história prévia de doenças oportunistas definidoras de Sida, concretamente de tuberculose intestinal e pulmonar e de candidíase esofágica, que tinham sido tratadas e curadas (doente 3) e de SK cutâneo, também em remissão (doente 7). A carga vírica (ARN VIH) estava indetectável em todos há mais de 3 meses e todos tinham linfócitos TCD4$^+$ /mm^3 dentro dos critérios de inclusão. Os infectados por VHC tinham carga vírica detectável (ARN VHC > 650 UI/ml) no momento do transplante e o doente infectado por VHB (doente 7) tinha carga vírica indetectável (ADN VHB < 20 UI/ml).

Seis doentes foram submetidos a TH ortotópico sequencial (dador PAF) e seis a TH ortotópico com fígado de cadáver (quadro III). Todos os doentes iniciaram os imunossupressores no dia zero do pós-transplante (ciclosporina ou tacrolimus com prednisolona e com ou sem MMF). Não foi mandatório nenhum regime ARV específico, mas procurou respeitar-se o esquema terapêutico imediatamente anterior à cirurgia. A dose inicial variou com a função hepática e a clearance de creatinina do doente. O dia de início, também variou de acordo com a tolerância oral do doente e com a estabilização da função renal e hepática. A TARv inicial consistiu na combinação de 2NITRs com 1IP (doente 1), com 1IP potenciado (doentes 2,3,4, e 9) ou com 1II (doentes 7,8,10,11 e 12). A todos os doentes foi aplicado um protocolo de profilaxias que incluiu fluconazol, valganciclovir e cotrimoxazol.

As doses de imunossupressores foram sucessivamente modificadas, em resposta aos níveis séricos e ao correspondente risco de efeitos secundários. A monitorização dos níveis séricos de ARVs foi pontual e em nenhum caso foi necessária modificação da prescrição, para se obterem níveis terapêuticos. Ciclosporina e tacrolimus requereram reduções significativas das doses quando co-administradas com IPs, para se obterem níveis terapêuticos adequados. No doente 2 que fora medicado inicialmente com ciclosporina e depois com tacrolimus, os níveis séricos de ambos os imunossupressores foram dramaticamente afectados pelo saquinavir/ritonavir (SQV/r), obrigando de início a reduzir as doses e depois a parar e a substituir por sirolimus. As mesmas dificuldades verificámos por exemplo no primeiro doente com a co-administração de tacrolimus e atazanavir ou no doente 3, com o acerto da ciclosporina com o lopinavir/ritonavir (LPV/r) e que se complicaria mesmo de colestase hepática grave. As mesmas interacções encontrámos nos doentes 4 e 9. Por outro lado, quer no doente 2 em que optámos posteriormente pela substituição de SQV/r por RAL, quer nos cinco doentes em que o esquema anti-retrovírico inicial já incluiu o RAL, os níveis terapêuticos de imunossupressores foram alcançados e estabilizados rapidamente, sem necessidade de modificar as suas doses.

Quanto à evolução, verificaram-se 3 óbitos. O doente 1, cujo pós-operatório decorreu sem grandes complicações, teve alta assintomático, mas viria a falecer sete semanas depois, por um quadro neurológico súbito caracterizado por diminuição da força muscular nos membros inferiores e dificuldade respiratória de agravamento progressivo, interpretado retrospectivamente como podendo corresponder a um sindroma de Guillain-Barré. O doente 5, desenvolveria nos dias seguintes ao transplante uma insuficiência hepática aguda, com a biopsia hepática a mostrar necrose hepática maciça compatível com falência primária do enxerto, vindo a falecer apesar de retransplantado, nove dias depois. O doente 6 faleceria no pós-operatório imediato, por enfarte agudo do miocárdio e choque cardiogénico. Os restantes estão assintomáticos à data desta publicação.

Os linfócitos TCD4$^+$ baixaram imediatamente após o transplante, mas estavam em recuperação à data da alta e de momento situam-se em valores estáveis (quadro IV). Todos os doentes mantiveram a carga vírica suprimida no pós-operatório e em todos permanece indetectável (< 50 cópias/ml). Não houve incidência aumentada de complicações pós-operatórias e neste período de acompanhamento, não se verificou nenhuma infecção oportunista definidora de Sida (particularmente no primeiro ano após o TH quando esse risco é maior) nem a rejeição foi um problema. Apenas quatro doentes tiveram complicações infecciosas; uma peritonite biliar nos doentes 9 e 11, uma pneumonia bacteriana da comunidade nos doentes 9 e 10, uma pneumonia por vírus parainfluenza e uma infecção por vírus influenza A (H1N1) no doente 7.

QUADRO II – CARACTERÍSTICAS DE 12 TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS COM INFECÇÃO POR HIV (2007-2011)
Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de transplantação do Hospital Curry Cabral

Doentes	Data TH	Sexo	Idade (anos)	Etiologia	Epidemiologia	VIH	CV (cópias/ml)	TCD_4^+ (cél./mm3)	Doenças oportunistas prévias
1	14.6.07	M	38	VHC 1 / Child C	toxicodependente	1	< 50	439	não
2	20.6.08	M	62	VHC 1b / Child C B	hemofílico/D. Von Willebrand	2	< 50	320	não
3	24.6.08	M	46	VHC 1a / Child B	toxicodependente	1	< 50	198	Tb pulmonar e intestinal/ candidíase esofágica
4	11.8.08	F	36	VHC 1b / Child C	toxicodependente	1	< 50	200	não
5	15.6.10	M	53	VHC 1b / Child C	homosexual	**1**	< 50	**600**	não
6	8.8.10	M	51	VHC4c/ 4d/ Child A CHC	toxicodependente	1	< 50	288	não
7	28.8.10	M	45	VHB (ADN <20) / Child A	bissexual	1	< 50	450	S. Kaposi cutâneo
8	8.10.10	M	55	VHC 1 / Child B álcool	toxicodependente	1	< 50	113	não
9	21.2.11	M	44	VHC 1 / Child C álcool	toxicodependente	1	< 50	230	não
10	23.2.11	F	35	VHC 1a / Child C (hepatite fulminante)	toxicodependente	1	< 50	580	não
11	3.3.11	F	41	VHC 4 / Child B PAF	toxicodependente	1	< 50	641	não
12	28.10.11	M	33	VHC 1a / Child C	toxicodependente	1	< 50	263	não

QUADRO III – CARACTERÍSTICAS DE 12 TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS COM INFECÇÃO POR HIV (2007-2011)
Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de transplantação do Hospital Curry Cabral

Doentes	Enxerto	Anti-retrovíricos (IP ou II)	Imunossupressor (dose)	Evolução
1	PAF (dominó)	ATV	tacrolimus (1mg 12/12h)	falecido a 28.7.07 S. Guillain-Barré?
2	Cadáver	MSQV7r (RAL)	sirolimus 1mg/semana (0.5 mg/dia)	assintomático
3	PAF (dominó)	LPV/r	ciclosporina (25mg 3x/semana)	assintomático
4	Cadáver	DRV/r	tacrolimus (0.5mg/semana)	assintomático
5	PAF (dominó)	—	—	falecido a 24.6.10 falência primária do enxerto (BH-necrose hepática maciça) retransplante
6	Cadáver	—	—	falecido a 9.8.10 EAM - choque cardiogénico
7	PAF (dominó)	RAL	tacrolimus (6mg/dia)	assintomático
8	Cadáver	RAL	tacrolimus (5mg/dia)	assintomático
9	PAF (dominó)	SQV/r	tacrolimus (0.5mg/semana)	assintomático
10	Cadáver	RAL	ciclosporina (125 + 100)	assintomático
11	Cadáver	RAL	tacrolimus (5mg/dia)	assintomático
12	PAF (dominó)	RAL	ciclosporina (375mg 12/12h)	assintomático

QUADRO IV – CARACTERÍSTICAS DE 12 TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS COM INFECÇÃO POR HIV (2007-2011)
Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de transplantação do Hospital Curry Cabral

Doentes	Seguimento (meses)	CV (cópias/ml)	TCD_4^+ (cél./mm^3)	Complicações	CV VHC ou VHB (UI/ml)	Biopsia hepática (data)
2	42	< 40	438	não	$2.4x10^6$	alterações ligeiras de fase inicial de reinfecção C (Jan. 09)
3	42	< 50	267	não	$1.3x10^6$	sem alterações (Jan. 10)
4	40	< 50	212	não	680	alterações ligeiras de fase inicial de reinfecção C (Jan. 09) (em tratamento)
7	16	< 50	500	pneumonia a parainfluenza Influenza A (H1N1)	< 20	—
8	14	< 50	113	não	$6.3x10^5$	—
9	10	< 50	223	pneumonia da comunidade peritonite biliar	$4.5x10^6$	rejeição ligeira alterações ligeiras de fase inicial de reinfecção C (Nov. 11)
10	10	< 50	629	pneumonia da comunidade	< 615	—
11	9	< 50	641	peritonite biliar	$7.6x10^6$	—
12	2	57	522	não	$3.4x10^7$	rejeição ligeira alterações ligeiras de fase inicial de reinfecção C (Nov. 11)

O doente co-infectado com o VHB (doente 7) mantém carga vírica (ADN VHB) indetectável. À excepção de um (doente 10), todos os co-infectados com o VHC têm carga vírica elevada (ARN VHC) e as biopsias hepáticas efectuadas nos doentes [2,3,4,9 e 12] (esta última, menos de um mês após o TH), evidenciam recorrência de hepatite C, com alterações histológicas ligeiras de fase inicial, mas sem fibrose. Embora não sendo consensual qual o melhor momento para o retratamento, a doente 4, porque apresentava alterações das provas de função hepática, iniciou peguinterferão e ribavirina trinta e quatro meses após o transplante, não tendo ainda completado o esquema previsto de 48 semanas.

Com um acompanhamento que varia entre os dois e os quarenta e dois meses, não há para já evidência de toxicidade da TARv nem há evidência de progressão da infecção por VIH e a sobrevida a curto prazo é idêntica à referida na literatura. A reinfecção por VHC e qual a sua melhor abordagem são o grande motivo de preocupação no seguimento actual dos nossos transplantados.

/ Conclusões

De acordo com a experiência internacional acumulada e com a nossa própria experiência, o transplante hepático no infectado por VIH, é possível com segurança e sucesso em doentes cuidadosamente seleccionados. Até estarem disponíveis os resultados de mais estudos prospectivos, a decisão de transplantar um doente infectado por VIH deve ser individualizada, de acordo com critérios de inclusão e de prognóstico muito rigorosos, que nos indiquem, quais os doentes que mais podem beneficiar deste procedimento. A necessidade de TH na população infectada por VIH é expectável que venha a aumentar, devido à subida da prevalência da doença hepática e o principal problema a resolver no futuro imediato, é o da prevenção e tratamento da recorrência do VHC. Para já os resultados são satisfatórios, mas provavelmente será possível melhorá-los, com referenciação mais atempada dos doentes, com o uso de novos anti-víricos (inibidores da polimerase e inibidores da protease) que sejam menos tóxicos, mais eficazes e com menos interacções farmacocinéticas, com o recurso a novas classes de ARVs, como os inibidores da integrase e se for realista, com um aumento do número de dadores disponíveis.

Equipa multidisciplinar do centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação do Hospital de Curry Cabral: Eduardo Barroso, Américo Martins, Jorge Paulino, Hugo Marques, João Coelho, Élia Mateus (Cirurgia); Fernando Maltez, João Machado, Fernanda Correia, Orlando Cardoso, Teresa Martins, Maria José Manata, Nída Garrido (Doenças infecciosas); Ana Morbey, Júlio Veloso, Helena Glória, Rui Perdigoto (Hepatologia); Adelaide Milheiro, Ana Carvalho (Anatomia Patológica); Alice Cordeiro (Imunohemoterapia); Luís Mourão (Cuidados Intensivos); L.Rosa, Élia Coimbra, T.Figueira (Imagiologia de intervenção); Inês Mega (Psicologia); Fernanda Moreno (Enfermagem).

/ Bibliografia

1. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. Transpl Int 1988;1:36-42.

2. Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E, et al. Liver Transplantation in patients with HIV infection. J Hepatol 2003(39):3-6.

3. Erice A, Rhame F, Heussner R, et al. Human Immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. Rev Infect Dis 1991;13:537-47.

4. Centers for Disease Control. Human immunodeficiency virus infection transmitted from an organ donor screened for HIV antibody-North Carolina. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987;36(20):306-8.

5. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, et al. Transplantation in HIV + patients. Transplantation 1990;49:354-8.

6. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, et al. An observational study of 11 French Liver transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 1994;19:854-9.

7. Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, et al. Outcome of orthotropic liver transplantation in patients with haemophilia. Gut 1998;42:744-9.

8. Consensus Statement on indications for liver Transplantation: Paris, June 22-23, 1993. Hepatology 1994;20:635-85.

9. Starzl TE, Fung J, Tzakis A, et al. Baboon-to-human liver transplantation. Lancet 1993;341:65-71.

10. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:853-60.

11. Lima V, Hogg R, Harrigan P, et al. Continued improvement in survival among HIV- infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2007;21:685-92.

12. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. J Hepatol 2005(42):799-805.

13. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Int Med 2006;166:1632-41.

14. Soriano V, Barreiro P, Nuñez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. J. Antimicrob Chemother 2006;57:815-18.

15. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of Human immunodeficiency vírus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. Transplantation 2008;85:359-68.

16. Joshi D, Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in Human Immunodeficiency vírus -positive patients. Liver Transpl 2011;17: 881-90.

17. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of death in HIV-infected patients: the French national mortalité 2005 study. J Hepatol 2009;50(4):736-45.

18. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency vírus infected liver transplant recipients. J Infect Dis 2003;188:1412-20.

19. Roland M, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and Kidney transplant recipients: 1 and 3 year outcomes. Am J Transplant 2008;8:355-65.

20. Gow J,Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15(2):291-2.

21. Roland ME, Stock P. Solid organ Transplantation is a reality for patients with HIV infection. Current HIV/AIDS Reports 2006;3:132-8.

22. Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. Liver Transpl 2004;10: S39-S53.

23. Tan-Tam C, Frassetto L, Stock P. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients. Aids Rev 2009;11:190-204.

24. Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. Top HIV Med 2004;12(3):73-76.

25. Miró J,Montejo M,Rufi G, et al.Trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH: una realidad en el año 2004.Enferm.Infecc Microbiol Clin 2004;22(9):529-38.

26. O´Grady J,Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection. HIV Med 2005;6 (suppl 2):149-153.

27. Stock P, Roland M. Evolving clinical strategies for Transplantation in the HIV-positive recipient. Transplantation 2007;84:563-71.

28. Roland M, Stock P. Liver transplantation in HIV-infected recipients. Semin. Liver Dis 2006;26:273-84.

29. Stock P, Fung J. Viable strategies to facilitate liver transplantation for Human Immunodeficiency virus coinfection. Liver Transpl 2009;15:1003-6.

30. Miró JM, Blanco JL, Rimola A, et al. Evolution of HIV-1 infection and liver disease in HIV-1 infected patients with end-stage-liver disease (ESLD) who might be potential candidates for Liver Transplantation. 8th CROI 2001. Abst.577.

31. Quereda C, Moreno L, Moreno ME, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) in the Natural History of Decompensated Liver Cirrhosis in HIV-infected patients. 41st ICAAC 2001. Abst.I-204.

32. Ragni MV,Eghtesad B, Schlesinger K, et al. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. Liver Transpl 2005; 11 (11):1425-30.

33. Pineda J, García-García J, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of Hepatitis C virus-related chronic liver disease in Human Immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. Hepatology 2007;46:622-30.

34. Pineda J, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. Hepatology 2005; 41:779-89.

35. Carrión J, Martinez-Bauer E, Crespo G, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. J Hepatol 2009;50:719-28.

36. Roland M, Carlson L, Frassetto L, et al. Solid organ transplantation: referral, management and outcomes in HIV-infected patients. AIDS Reader 2006;16:664-8.

37. Peters MG. End-stage liver disease in HIV disease. Top HIV Med 2009;17(4):124-8.

38. Stock P. Rapid deterioration of HIV co-infected patients waiting for Liver transplantation is not predicted by Meld. Liver Transpl 2005;11:1315-17.

39. Samuel D, Duclos-Vallee. The difficulty in timing for liver transplantation in cirrhotic patients coinfected with HIV: in search for a prognosis score. Liver Transpl 2006;12:699-701.

40. Murillas J, Rimola A, Laguno M, et al. The Model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. Liver Transpl 2009;15:1133-41.

41. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, et al. MELD score is an important predictor of pretransplantation mortality in HIV-infected liver transplant candidates. Gastroenterology 2010;138:159-64.

42. Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. Transplantation 2005;80:13-17.

43. Coull J,Turner D,Melby T, et al. A pilot study of the use of Mycophenolate Mofetil as a component of therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26(5):423-34.

44. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, et al. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions:an update. Kidney International 2004; (66):532-41.

45. Miró J, Torre-Cisnero J, Moreno A, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March 2005). Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23(6):353-62.

46. Moreno A, Bárcena R, Quereda C et al. Safe use of raltegravir and sirolimus in an HIV-infected patient with renal impairment after orthotopic liver transplantation. AIDS 2008; (22):547-8.

47. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients co-treated with immunosupressive drugs. Am J Transplant 2009;9:1946-52.

48. Bickel M, Anadol E, Vogel M, et al. Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir. J Antimicrob Chemother 2010;65:999-1004.

49. Marty F, Rubin R. The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. Transplant International 2006; (19):2-11.

50. Miró J, Montejo M, Castells L, et al. 5 year survival of HCV/HIV co-infected liver transplant recipients: a case/ control study.16th CROI 2009. Abst 833.

51. Huprikar S. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: an update. Rev Med Virol 2009;19(6):317-23.

52. Duclos-Vallée J, Vittecoq D, Teicher E, et al. Hepatitis C viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. J Hepatol 2005(42):341-9.

53. Roche B, Samuel D. Is early antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation superior to late treatment? The answer is no. Liver Transpl 2011;17:488-91

54. Castells L, Esteban J, Bilbao I, et al. Early antiviral treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients. Antivir Ther 2006;11(8):1061-70.

55. Wojcik K, Vogel M, Voigt E, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients:outcome in the Bonn cohort. AIDS 2007;21:1363-65.

56. Duclos-Valleé J, Féray C, Sebagh M, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients co-infected with Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. Hepatology 2008; 47:407-17.

57. Tateo M, Roque-Afonso A, Antonini T, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfected patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. AIDS 2009; 23: 1069-76.

58. Schreibman I, Gaynor JJ, Jayaweera D, et al. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HV-infected patients. Transplantation 2007;84: 697-705.

59. Coffin C, Stock P, Dove L, et al. Virological and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfected transplant recipients. Am J Transplant 2010;10:1268-75.

60. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis et al. Hepatitis B Immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2011;17:1176-90.

61. Terault N, Carter J, Carlson L, et al. Outcome of patients with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infections referred for liver transplantation. Liver Transpl 2006;12: 801-7.

62. El Sayesh S, Keller MJ, Huprikar S, et al. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients. Pediatr Transplantation 2004;8:214-21.

63. Cooper C, Kanters S, Klein M, et al. Liver Transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. AIDS 2011;25:777-86.

64. Benedetto F, Tarantino G, Ruvo N, et al. University of Modena experience in HIV-positive patients undergoing Liver Transplantation. Transplant Proc 2011; 43:1114-8.