

Sirolimus en trasplante de órgano sólido pediátrico. Experiencia en 5 casos

Jorge Roque E, Gloria Ríos M, Paulina Vignolo A^a, Constanza Pinochet V^a, Marcela Schultz, Roberto Humeres A, Angela Delucchi, Montserrat Rius A^b, Juan Hepp K.

Use of Sirolimus in five pediatric patients undergoing solid organ transplantation

Background: Sirolimus (SRL) is an immunosuppressive drug increasingly used in children undergoing solid organ transplantation. SRL does not cause glucose intolerance, hypertension, nephrotoxicity or neurotoxicity, offering significant potential advantages over calcineurin inhibitors (CNI). **Aim:** To report five children treated with SRL. **Material and methods:** A retrospective review of four children undergoing orthotopic liver transplantation (OLT) and one undergoing renal transplantation with recurrent acute rejection (RAR), chronic rejection (CR) or toxicity due to CNI, treated with SRL between June 2001 and November 2006. **Results:** As primary immunosuppressive therapy, all patients received 3 drugs: CNI (Tacrolimus (FK) or Cyclosporine), mycophenolate mofetil and steroids. Mean age at treatment with SRL was 98 months. Children undergoing OLT had a late introduction of SRL (mean time after OLT: 37 months), and mean follow-up was 24 months. In this group rescue indications of SRL were RAR in one, CR in one, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in one, food allergy in one and other CNI toxicity in three. Only one did not experience adverse events due to SRL, but no one required discontinuation of SRL. There were remissions of RAR, CR, TTP and food allergy. The patient with RT was switched from FK to SRL at day 18th after RT, but he had severe neutropenia that led to discontinuation of SRL. **Conclusions:** SRL may be useful in pediatric solid organ transplant recipients suffering from RAR, CR, TTP, food allergy and CNI toxicity. Careful attention should be directed to detect side effects and avoid severe complications (Rev Méd Chile 2008; 136: 631-6). **(Key words:** Graft rejection; Organ transplantation; Sirolimus)

Recibido el 26 de febrero, 2007. Aceptado el 3 de agosto, 2007.

Unidad de Trasplante, Clínica Alemana de Santiago y Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. Santiago de Chile.

^aInterna 6^a año Medicina, Universidad del Desarrollo

^bEnfermera Universitaria

La inmunosupresión tiene efectos secundarios como la diabetes mellitus (DM), enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT), neurotoxicidad y nefrotoxicidad en el caso de los inhibido-

res de los calcineurínicos (IC) o retardo del crecimiento con los esteroides^{1,2}. Sirolimus (SRL) (rapamicina, Rapamune[®], Wyeth, USA) es un agente inmunosupresor del cual existe un número cada vez mayor de reportes que documentan su seguridad en trasplante en adultos y niños^{2,3}. Ya que su mecanismo de acción y perfil de toxicidad secundaria es diferente de aquel presentado por

Correspondencia a: Dr. Jorge Roque E. Avenida Manquehue 1410, piso 1, Vitacura. Fax: 21243380. E mail: jroque@alemana.cl

los IC, ofrece potenciales ventajas sobre los esquemas inmunosupresores convencionales. Previamente reportamos un caso pediátrico de trasplante hepático ortotópico (THO) exitosamente rescatado con SRL por rechazo agudo recurrente (RAR) y toxicidad por IC², el objetivo actual es comunicar nuestra experiencia clínica con 5 pacientes pediátricos (trasplante renal (TR): 1 y THO: 4) en quienes usamos SRL como inmunosupresión de rescate por toxicidad, RAR y rechazo crónico (RC), así como revisar el estado actual de la literatura.

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes pediátricos sometidos a THO y TR tratados con SRL entre junio de 2001 y noviembre de 2006. Los 5 pacientes recibieron al inicio una terapia triasociada con un IC (ciclosporina A (CyA), Neoral[®], Novartis Pharma AG, Suiza o tacrolimus (FK), Prograf[®], Fujisawa, USA), micofenolato mofetil (MMF) (Cellcept[®], Roche Pharmaceuticals, USA) y esteroides. En el seguimiento ambulatorio de los pacientes sometidos a THO se introdujo SRL cuando algún paciente presentó RAR, RC o alguna toxicidad secundaria a la inmunosupresión, haciéndose el diagnóstico de rechazo mediante biopsia revisada por el mismo patólogo. La dosis inicial de SRL utilizada era 1-2 mg/m², sin dosis de carga, una vez al día, 4 h después de la dosis matinal de FK cuando se combinaban ambas drogas, buscando niveles sanguíneos de SRL y de FK entre 5-10 ng/ml. En el caso sometido a TR se cambió FK por SRL en el periodo postrasplante hospitalizado por su ausencia de nefrotoxicidad y no se realizó biopsia.

Caso 1. Niña portadora de atresia de vía biliar extrahepática (AVBE), sometida a THO a los 10 años de edad (reportado)². Se usó SRL como terapia de rescate por RAR y DM insulina dependiente secundaria a inmunosupresión (Tabla 1). Con SRL se pudo suspender esteroides, bajar la dosis de FK 50% y no volvió a presentar rechazo agudo (RA), suspendiéndose la insulina por glicemias normales.

Caso 2. Niña con falla hepática fulminante por parvovirus B19, sometida a THO a los 7 años de

edad (reportado)⁴. A los 19 meses post THO estando con FK 6 mg/día (nivel sanguíneo 6,8 ng/ml) y esteroides 0,25 mg/kg/día presentó DM insulina dependiente y RC confirmado por biopsia, (Figura 1) con bioquímica sanguínea alterada y cuadro clínico caracterizado por enflaquecimiento, hipotrofia muscular e intenso prurito. Se agregó SRL (Tabla 1) y se reactivó para nuevo THO. Evolucionó con disminución de prurito y mejoría de bioquímica sanguínea hepática. A los 2 meses de introducido el SRL presentó aumento del colesterol total a 646 mg/dl, sin embargo, disminuyó a 217 mg/dl a los 13 meses y a 205 mg/dl a los 28 meses post SRL. Se mantuvo asintomática y no requirió ninguna terapia para normalizar los valores de colesterol. Los triglicéridos nunca se alteraron. A los 11 meses con SRL se suspendieron los esteroides y a los 16 la insulina. A los 20 meses de tratamiento con SRL y estando con FK 5 mg/día (nivel 2,9 ng/ml), biopsia hepática demostró resolución del rechazo crónico (Figura 2).

Caso 3. Niña portadora de AVBE sometida a THO al año y 8 meses de edad, el cual evolucionó a RC debiendo retrasplantarse (THO2) a los 2 años 11 meses de edad. Su inmunosupresión triasociada fue con CyA, presentando en los siguientes 29 meses post THO2 tres episodios de RA que respondieron a terapia con esteroides. Biopsia hepática ese mismo mes fue compatible con RC. Se cambió CyA por FK manteniendo esteroides y MMF. A los 35 meses post THO2 otra biopsia hepática confirmó persistencia de RC, pero con bioquímica sanguínea normal. A los 54 meses post THO2 se suspendió MMF con pruebas hepáticas normales y a los 64 nueva biopsia hepática demostró ausencia de signos de RC. Al mes 68 post THO2 presentó púrpura trombocitopénico trombótico asociado al uso de FK, demostrado por actividad plasmática de metaloproteinasa ADAMS 13 de 9% y anticuerpos anti-metaloproteinasa (+) y que produjo síndrome convulsivo e insuficiencia renal aguda grave que requirió plasmáferesis, hemodiafiltración y hemodiálisis por un mes, persistiendo posteriormente con hipertensión arterial y proteinuria. Se suspendió FK e inició SRL (Tabla 1). A los 75 meses post THO2 estando con SRL y esteroides, presentó deterioro de bioquímica hepática sanguínea sospechosa de RA que no se biopsió y que normalizó con un ciclo de 10 mg/kg/día de metilprednisolona por 3 días.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes tratados con Sirolimus

Paciente	Nº 1 THO	Nº 2 THO	Nº 3 THO	Nº4 TR	Nº5 THO
Edad inicio SRL	149 meses	108 meses	115 meses	72 meses	45 meses
Peso inicio SRL	30 kilos	30 kilos	25 kilos	13 kilos	14 kilos
Motivo de uso de SRL	RAR	RC	PTT	IRA	Alergia alimentaria
Drogas pre SRL	Toxicidad FK MMF PRD	Toxicidad FK PRD	Toxicidad FK MMF PRD	FK MMF PRD	FK
Efectos adversos inmunosupresión pre SRL	DM Cushing Sinusitis Candidiasis Lumbago Osteopenia Rotavirus	DM	PTT Nefropatía Neuropatía HTA	(-)	Alergia alimentaria ELPT
Tiempo inicio SRL post Tx	26 meses	19 meses	68 meses	18 días	34 meses
Tiempo seguimiento post SRL	35 meses	28 meses	28 meses	15 meses	5 meses
Dosis SRL (mg/m ² /día)	1-3	3-5	1,1-2,1	1,8	0,8-2,5
Niveles SRL en plasma (ng/ml)	3,4-12,5	3-8,4	4,2-9,2	(-)	2,9-4,0
Inmunosupresión post SRL	SRL FK	SRL FK	SRL PRD	FK MPA PRD	SRL PRD
Efectos secundarios atribuidos a SRL	Ulceras orales	Dislipidemia	Conjuntivitis Edema EEII Diarrea Manchas violáceas en rostro, EESS	Leucopenia Neutropenia	(-)

Abreviaciones: THO: trasplante hepático ortotópico; TR: trasplante renal; SRL: sirolimus; RAR: rechazo agudo recurrente; RA: rechazo agudo; RC: rechazo crónico; FK: tacrolimus; MMF: micofenolato mofetil; MPA: micofenolato sodico; PRD: esteroides; DM: diabetes mellitus; PTT: púrpura trombocitopénico trombótico; IRA: insuficiencia renal aguda; ELPT: enfermedad linfoproliferativa postrasplante; Tx: trasplante; HTA: hipertensión arterial; EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores.

Caso 4. Niño portador de síndrome de Cornelia de Lange con displasia renal bilateral con insuficiencia renal crónica terminal, que fue sometido a TR con donante vivo relacionado (madre) a los 6 años de edad. Evolucionó con necrosis tubular aguda permaneciendo 30 días en anuria. La inmunosupresión triasociada fue con FK. Al día 4 postoperatorio presentó rechazo humoral agudo tratado con timoglobulina (inmunoglobulina de conejo anti-timocitos humanos, Sanofi Pasteur, Francia) y

plasmaferesis, discontinuando FK con buena respuesta clínica. El día 18 post TR se introdujo SRL por no ser nefrotóxico (Tabla 1) y MMF los cuales se suspendieron a las 48 h por leucopenia y neutropenia grave (Tabla 2). Siete días después se reinició SRL y MMF, debiendo nuevamente suspenderse a las 72 h por leucopenia grave. Fue dado de alta con FK, micofenolato sódico (Myfortic®, Novartis Pharma AG, Suiza) y esteroides, no presentando leucopenia posterior en 15 meses de seguimiento.

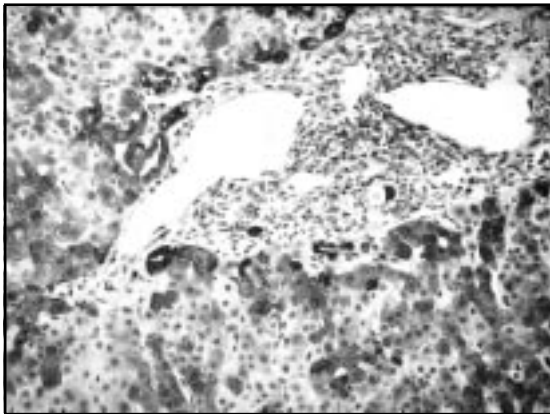


Figura 1. Espacio porta con infiltrado inflamatorio y conductillos biliares rudimentarios. A nivel de la placa limitante, proliferación pseudoconductillar. (Reacción inmunohistoquímica con anticuerpos contra citoqueratinas totales, 200x).



Figura 2. Espacio porta (derecha) sin infiltrado inflamatorio significativo, con conductillos normales. Zona centrolobulillar (izquierda) sin inflamación ni necrosis (hematoxilina-eosina, 200x).

Tabla 2. Leucopenia y neutropenia en paciente caso 4 tratado con Sirolimus

	Previo inicio SRL	2 días post SRL	Previo reinicio SRL	3 días post reinicio SRL	7 días post reinicio SRL
Leucocitos/mm ³	5.350	1.430	5.700	2.020	1.300
RAN/mm ³	3.985	243	2.622	1.300	475

SRL: Sirolimus; RAN: recuento absoluto neutrofilos

Caso 5. Niña portadora de AVBE sometida a THO a los 11 meses de edad. Al tercer mes post THO presentó ELPT por lo cual sólo se mantuvo con esteroides y tratamiento específico de su linfoma de Burkitt (reportado)⁵. Al mes 8 post THO, estando resuelto su ELPT presentó RA que se manejó con esteroides en dosis bajas y reintroducción de FK. A los 34 meses post THO, mediante biopsia de colon se confirmó diagnóstico de alergia alimentaria adquirida asociada al uso de FK, por lo que se suspendió este último e inició SRL (Tabla 1) con buena respuesta clínica.

DISCUSIÓN

SRL es estructuralmente similar a los IC y aunque su efecto final es el mismo, inhibir la acción de la

interleukina 2, carece de acción anticalcineurínica^{3,6,7}. SRL no causa nefrotoxicidad, neurotoxicidad, HTA ni DM^{1,2,7}, por lo tanto puede permitir disminuir las dosis y los efectos adversos de los IC al hacerlo parte de la terapia inmunosupresora^{8,9}. En los casos 1 y 2 pudo asociarse SRL al FK permitiendo disminuir las dosis y niveles sanguíneos de este último, así como su toxicidad. Los casos 3 y 5 ilustraron que en toxicidad grave por IC se pudo reemplazar FK por SRL sin mayores complicaciones para los pacientes. Sindhi y cols¹⁰ reportaron que 7 de 10 niños sometidos a trasplante tratados con FK que presentaban RAR no volvieron a presentar RA al ser introducido SRL. En el caso 1, cuando se agregó SRL al régimen inmunosupresor pudimos reducir la dosis de FK 50% y suspender los esteroides, remitiendo la DM sin RA posterior. El caso 2 pudo ilustrarnos que se

puede revertir el RC con un régimen combinado de SRL y FK. En ella la mejoría clínica y bioquímica permitió suspender los esteroides antes de confirmar con biopsia la resolución del RC. Neff y cols⁷ demostraron que en 13 de 21 pacientes adultos sometidos a THO con RC en terapia con FK como inmunosupresión primaria se resolvió el RC al agregar SRL en un periodo de 6 meses de observación, notando que el grupo respondedor tuvo mejoría bioquímica en los primeros 60 días, especialmente el descenso de la bilirrubina plasmática.

Dos de nuestros pacientes desarrollaron DM con terapia inmunosupresora basada en FK y esteroides, la cual remitió al agregar SRL. Si bien la disminución de la dosis de FK y suspensión de esteroides fue importante para discontinuar la insulina², hay reportes en la literatura que nos permiten especular una acción benéfica directa de SRL, el cual actuaría por medio de su unión con la proteína *mammalian target of rapamycin* (mTOR) inhibiendo la fosforilación y posterior degradación del receptor de insulina IRS-1 aumentando la sensibilidad a la insulina^{11,12} y favoreciendo el control de la glicemia sin necesidad de administrar insulina exógena.

Hay reportes de niños sometidos a THO que desarrollan alergias alimentarias asociadas al uso de FK, se postula que este tipo de toxicidad tendría etiología multifactorial, como la condición atópica del receptor y del donante o un desbalance provocado por el FK entre las subpoblaciones

de linfocitos Th1 y Th2 o también puede ser consistente con una reacción mediada por IgE. Puede ocurrir hasta en 10% de los pacientes pediátricos sometidos a THO¹³⁻¹⁵. Se recomienda la suspensión del FK, con lo cual la alergia puede incluso remitir, cobrando importancia el SRL como alternativa para prevenir el rechazo. En el caso 5 hubo que reemplazar el FK por SRL, mantener con dieta hipoalérgica, revertiéndose el cuadro clínico de alergia sin presentar rechazo.

Se describe una serie de complicaciones por el uso de SRL (Tabla 3), de hecho entre 28% y 50% de los pacientes tratados con SRL debe discontinuarse por toxicidad grave^{2,3,6,16,17}. En nuestra experiencia un paciente entre 5 no presentó efectos adversos por SRL y en un caso debió suspenderse SRL (asociado a MMF) por leucopenia grave. Kniepeiss y cols⁶ reportaron que 7 pacientes adultos sometidos a THO en quienes se usó SRL y MMF no presentaron leucopenia, mientras que Schachter y cols comunicaron que sólo 1/13 niños sometidos a TR en tratamiento con SRL y MMF presentó neutropenia grave¹⁷. En dicho caso se recomienda suspender SRL y eventual uso de factor estimulante de colonias de granulocitos¹⁸.

En conclusión SRL puede ser una droga inmunosupresora útil en niños sometidos a trasplante de órgano sólido complicados con RAR, RC, PTT, alergia alimentaria o toxicidad por IC. Sus efectos adversos deben ser cuidadosamente monitorizados para prevenir complicaciones mayores.

Tabla 3. Efectos adversos descritos por uso de Sirolimus

<ul style="list-style-type: none"> - Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia - Leucopenia, trombopenia y anemia - Edema de extremidades - Ulceras de la mucosa oral - Dolor muscular y artralgias - Diarrea, náuseas - Trombosis de arteria hepática - Complicaciones de herida operatoria (infección, dehiscencia) - Complicaciones pulmonares (neumonitis, bronquiolitis obliterante, neumonía) - Infecciones (citomegalovirus, herpes zoster, pneumocistis carinii, sepsis grave) - Hepatotoxicidad - Dermatitis - Enfermedad linfoproliferativa postrasplante - Dificultad para monitorizar en tiempo real niveles de sirolimus
--

REFERENCIAS

1. JAIN A, REYES J, KASHYAP R, ROHAL S, ABU-ELMAGD K, STARZL T ET AL. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? Long Term follow-up of the first 1,000 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 441-8.
2. ROQUE J, RÍOS G, HEPP J, HUMERES R, RÍOS H, HERRERA JM ET AL. Rescate con Sirolimus por rechazo agudo recurrente y diabetes mellitus en trasplante hepático. Caso clínico pediátrico. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1221-4.
3. KAHAN BD. The potential role of rapamycin in pediatric transplantation as observed from adult studies. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 175-80.
4. ROQUE J, RÍOS G, HEPP J, HUMERES R, RÍOS H, HERRERA JM ET AL. Falla hepática fulminante por parvovirus B19 y trasplante hepático, caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76: 393-6.
5. ROQUE J, RÍOS G, HUMERES R, VOLPI C, HERRERA JM, SCHULTZ M ET AL. Early Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 930-1.
6. KNIPEISS D, IBERER F, GRASSER B, SCHAFFELLNER S, TSCHELESNIGG K. Sirolimus and mycophenolate mofetil after liver transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 504-9.
7. NEFF G, MONTALBANO M, SLAPAK-GREEN G, BERNEY T, BEJARANO P, JOSHI A ET AL. A Retrospective Review of Sirolimus (Rapamune) Therapy in Orthotopic Liver Transplant Recipients Diagnosed with Chronic Rejection. *Liver Transpl* 2003; 9: 477-83.
8. MCALISTER V, PELTEKIAN K, MALATJALIAN D, COLOHAN S, MACDONALD S, BITTER-SUERMAN H ET AL. Orthotopic Liver Transplantation Using Low-Dose Tacrolimus and Sirolimus. *Liver Transpl* 2001; 7: 701-8.
9. KHAULI RB, HOUJAJI A, SAWAH S, EL-HOUT Y, MEDAWWAR W, HUSSEIN M ET AL. Observations on Quadruple Immunosuppression Maintenance Therapy Using Rapamycin, Low-Dose Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, and Prednisone Following ATG Induction. *Transplant Proc* 2005; 37: 3031-3.
10. SINDHI R, WEBBER S, VENKATARAMANAN R, MCGHEE W, PHILLIPS S, SMITH A ET AL. Sirolimus for rescue and primary immunosuppression in transplanted children receiving Tacrolimus. *Transplantation* 2001; 72: 851-5.
11. TREMBLAY F, GAGNON A, VEILLEUX A, SORISKY A, MARETTE A. Activation of the mammalian target of Rapamycin pathway Acutely Inhibits Insulin signaling to Akt and glucose Transport in 3T3-L1 and Human Adipocytes. *Endocrinology* 2005; 146: 1328-37.
12. TZATSOS A, KANDROR K. Nutrients Suppress Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling via Raptor-Dependent mTOR-Mediated Insulin Receptor Substrate 1 Phosphorylation. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 63-76.
13. LYKAVIERIS P, FRAUGER E, HABES D, BERNARD O, DEBRAY D. Systemic FK506 and post transplant food allergy in children. *Transplantation* 2003; 75: 152-65.
14. BOYLE RJ, HARDIKAR W, TANG ML. The development of food allergy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 326-30.
15. LACAILLE F, LAURENT J, BOUSQUET J. Life-Threatening Food Allergy in a Child Treated with FK506. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 228-9.
16. DUNKELBERG JC, TROTTER JF, WACHS M, KUGELMAS M, STREINBERG T, EVERSON GT ET AL. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl* 2003; 9: 463-8.
17. SCHACHTER AD, MEYERS KE, SPANEAS LD, PALMER JA, SALMANULLAH M, BALUARTE KL ET AL. Short Sirolimus half-life in pediatric renal transplant recipients on a calcineurin inhibitor-free protocol. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 171-7.
18. HAFIZ MM, FARDJI RN, FROUD T, PILEGGI A, BAIDAL DA, CURE P ET AL. Immunosuppression and procedure-related complications in 26 patients with type 1 diabetes mellitus receiving allogeneic islet cell transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 1718-28.