

INMUNOSUPRESIÓN EN NIÑOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO

PALOMA JARA, M.D.¹

RESUMEN

La inmunosupresión en niños con trasplante hepático, ha evolucionado con dos momentos clave: la disponibilidad de los inhibidores de calcineurina ciclosporina y tacrolimus. La inmunosupresión primaria se diseña sobre la base de un inhibidor de calcineurina como fármaco principal. Los esteroides se incluyen en la pauta de inmunosupresión primaria en la mayoría de los centros. Las pautas habituales a largo plazo consisten en ciclosporina o tacrolimus, en monoterapia a niveles inferiores a los deseados en el periodo precoz postrasplante, o en combinación con dosis bajas de esteroide. Los inhibidores de calcineurina inducen vasoconstricción arterial aguda y crónica que causa nefrotoxicidad, con disminución del filtrado glomerular y tubulopatía. Los niveles en sangre de ciclosporina o de tacrolimus se determinan para evaluar el estado de inmunosupresión. La edad de adolescente y adulto joven es una etapa de riesgo para el injerto por ser frecuente la omisión accidental de dosis de medicación inmunosupresora, una irregularidad que es difícil de evaluar en su extensión a pesar de una buena relación médico-paciente y frecuentes chequeos. El rechazo tiene una incidencia entre el 30 y 50% de los pacientes, entre los días 5 y 30 postrasplante.

Palabras clave: Inmunosupresión, Trasplante hepático, Niños

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático se aplica en niños desde hace más de dos décadas, con una tasa de supervivencia muy alta. En Europa el número de trasplantes hepáticos infantiles acumulado desde 1988 a 2006 es de 6089 (European Liver Transplant Registry, Septiembre 2007),¹ en Estados Unidos-Canadá hubo 5675 niños

¹ MD. Pediatra. Hepatóloga. Servicio de Hepatología y Trasplante. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid, España

Recibido para publicación: enero 15, 2010

Aceptado para publicación: julio 15, 2010

SUMMARY

Immunosuppression in children with liver transplantation has evolved with two key moments: the availability of calcineurin inhibitors, cyclosporine and tacrolimus. The primary immunosuppression is designed on the basis of a calcineurin inhibitor as primary drug. Steroids are included in the primary immunosuppression regimen in most schools. The long-term normal patterns consist of cyclosporine or tacrolimus as monotherapy to lower than desired levels in the early period after transplantation, or in combination with low dose steroid. Calcineurin inhibitors induce arterial vasoconstriction causing acute and chronic nephrotoxicity, with reduced glomerular filtration and tubular. Blood levels of cyclosporine or tacrolimus are determined to assess the state of immunosuppression. The age of adolescence and young adulthood is a time of risk to the graft by the accidental omission to be frequent doses of immunosuppressive medication, an irregularity which is difficult to assess its extent in spite of a good doctor-patient relationship and frequent checkups. The rejection has an incidence between 30 and 50% of patients, between 5 and 30 after transplantation.

Key words: Immunosuppression, Liver transplantation, Children

trasplantados en el período 1996-2005, aproximadamente 600 por año.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos del registro estadounidense desde 1994 a 2006 muestran una supervivencia actuarial del injerto de 84% a 1 año y 77.3% a 4 años, con supervivencia del paciente a 4 años del 85.5%.² En los centros principales de Europa, Japón y Estados Unidos la supervivencia actualmente se aproxima a 90% a los 10 años del trasplante. La mejora en los resultados se atribuye a los avances en la cirugía y en los regímenes de inmunosupresión.

FÁRMACOS

La inmunosupresión ha evolucionado con dos momentos clave, la disponibilidad de los inhibidores de calcineurina ciclosporina (1978) y tacrolimus (1989). Los corticosteroides se mantienen como terapia básica en la inmunosupresión inicial y en el tratamiento del rechazo. Ha habido un desarrollo de nuevos fármacos que pueden ser empleados adicionalmente para obtener una inmunosupresión más intensa en periodos cortos, como la globulina anti-timocítica (rATG), anticuerpos anti-receptor de IL2 (daclizumab, basiliximab) o anticuerpos antiCD52 (alemtuzumab). También son disponibles otros inmunosupresores que permiten potenciar la inmunosupresión de forma indefinida, o bien disminuir o incluso sustituir a los anti-calcineurínicos, como el micofenolato o los inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus). El nivel en el cual los diversos inmunosupresores actúan en la cadena de acontecimientos que suceden en la respuesta inmunológica frente a antígenos extraños se representa en la figura 1.

La inmunosupresión tiene un papel crucial para la conservación del injerto. El objetivo ideal es lograr un balance adecuado entre protección frente al rechazo y evitación de los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores. En los periodos postrasplante precoz y tardío hay rasgos particulares y las prioridades cambian, de evitar el rechazo al principio, a mantener al paciente con una toxicidad mínima en el largo plazo (figura 2).

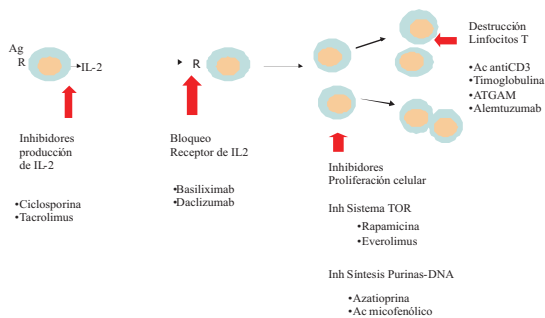


Figura 1. Fármacos inmuno supresores: Niveles de acción

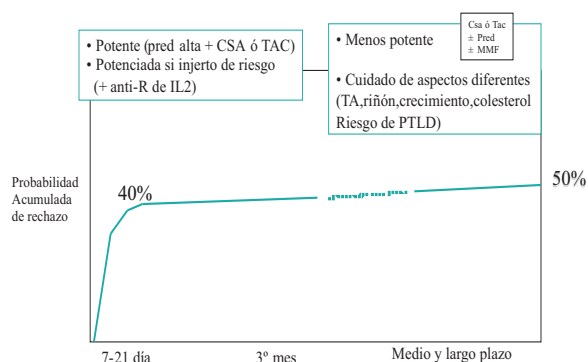


Figura 2. Estrategias habituales de prevención de rechazo

IMMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA EN EL PERÍODO PRECOZ POSTRASPLANTE

La inmunosupresión primaria se diseña sobre la base de un inhibidor de calcineurina como fármaco principal. Suele ser combinado con esteroides, y/o con anticuerpos anti receptores de IL2 (anti- CD25). El rechazo agudo en los primeros 6 meses postrasplante no condiciona pérdida de injerto, y el rechazo crónico justifica solamente el 14% de los retrasplantes en niños³. Aunque la mayoría de investigaciones se dirigen a disminuir la tasa de rechazo agudo, esos datos son argumentos en contra de emplear pautas de inmunosupresión primaria agresivas en el postoperatorio precoz, ya que la infección causa más morbilidad que el rechazo y es el motivo principal de fallecimiento².

Inhibidores de calcineurina. La elección entre ciclosporina-microemulsión y tacrolimus varía entre centros. En las figuras 3 y 4 se exponen sus efectos tóxicos e interacciones con otros fármacos.

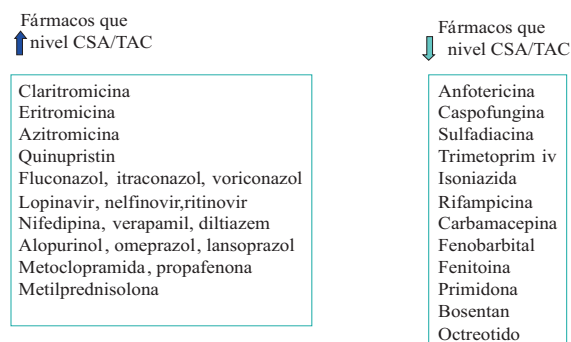


Figura 3. Inhibidores calcineurina, Interacciones farmacológicas

CsA		Tac
+	Toxicidad renal (<FG, tubulopatía)	+
+	Hipercolesterolemia	+
	Diabetes	+
	Miocardopatía	+
+	Temblores	+
+	Crisis	+
	Favorecen alergia alimentaria	+
+	Hirsutismo	+
	Alopecia	+
+	Cambios faciales	+
+	Riesgo de neoplasia/PTLD	+
+	Susceptibilidad a infecciones	+

Figura 4. Inhibidores de calcineurina: Efectos tóxicos

La eficacia y seguridad comparativas de CSA-ME y TAC fueron estudiadas en un ensayo multicéntrico⁴. Fueron reclutados 181 niños, 91 recibieron tacrolimus y 90 CSA-ME, en ambos casos combinada con corticosteroides y, en la rama CSA-ME solamente, asociando azatioprina 3 meses. Los resultados de seguimiento de 12 meses indicaron que no existieron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes (TAC 93.4% y CSA-ME 92.2%) ni de los injertos (TAC 92.3%, CSA-ME 85.4%). Sin embargo, los niños con TAC tuvieron rechazo con menos frecuencia. Hubo una tasa significativamente menor de rechazo resistente a esteroide (TAC 5.5%, CSA-ME 26.7%). Las infecciones bacterianas, fúngicas y virales afectaron a un porcentaje similar de niños en ambas ramas, y no hubo diferencia en el valor de filtrado glomerular. Los niños con tacrolimus tenían niveles de colesterol sérico menores y tuvieron el beneficio estético de la ausencia de hipertriosis y alteraciones gingivales propias de la ciclosporina. Un seguimiento prolongado de 146 pacientes de este ensayo, hasta 2-5 años después del trasplante, mostró que la supervivencia de los niños se mantenía sin diferencias según el fármaco inmunosupresor empleado, pero el riesgo de rechazo crónico era menor en niños con tacrolimus (TAC 1.7% , CSA-ME 15.7%). La tasa de síndrome linfoproliferativo (PTLD) fue semejante (TAC 4%, CSA-ME:7%). Por diversos motivos (rechazo, efectos adversos.) el fármaco original fue sustituido por el otro en muchos más niños originalmente recibiendo ciclosporina (66%) que en los asignados al grupo tacrolimus (22%). La eficacia de tacrolimus en la prevención del rechazo es probablemente el motivo del cambio generalizado en las pautas de

inmunosupresión primaria que ha sucedido en la última década. En Estados Unidos el 90% de los niños trasplantados reciben tacrolimus, y el uso de ciclosporina ha disminuido de 22% de los pacientes en 2000 a un 4% en 2005. En las descripciones de series de niños la pérdida de injerto por rechazo crónico es baja, en niños que reciben tacrolimus y también en niños que reciben CSA-ME pero son convertidos a tacrolimus si ocurre un rechazo corticorresistente. En Hamburgo, empleando ciclosporina como inmunosupresión primaria, el porcentaje de niños que precisaron cambio a tacrolimus fue 19%⁵.

Corticosteroides. Los esteroides se incluyen en la pauta de inmunosupresión primaria en la mayoría de los centros. Los datos en Estados Unidos indican que en 2005 el 84% de los niños eran dados de alta recibiendo esteroides², también es una práctica habitual en centros europeos. Sin embargo, es muy debatido el mantenimiento de los corticoides pasados los primeros meses. Todas las células tienen receptores para esteroides, y son frecuentes a dosis altas diferentes efectos adversos como el fenotipo cushing, hipertensión arterial, hirsutismo, osteoporosis, o retraso del crecimiento. Sin embargo, los efectos adversos a la dosis baja comúnmente aplicada a medio y largo plazo son mucho menos evidentes y se especula que su acción antiinflamatoria, no proporcionada por ningún otro inmunosupresor, podría proteger al injerto. En el registro de Estados Unidos-Canada, el 71% de los niños trasplantados en 1997-2002 seguían recibiendo esteroides un año después del trasplante. En el momento actual, aproximadamente la mitad de centros europeos retiran los esteroides. Algunas series de niños demuestran que más del 90% de los pacientes toleran la retirada de esteroide entre el 3 y 12 mes postrasplante, tanto si la inmunosupresión se basa en ciclosporina como en tacrolimus^{5,6}. Un 22% de niños requieren volver al tratamiento esteroideo, debido a rechazo o a disfunción renal⁶. Actualmente son pocos los centros que han aplicado pautas de inmunosupresión primaria evitando totalmente los esteroides. Esas pautas sustituyen los corticoides por otros fármacos inmunosupresores (timoglobulina, alemtuzumab, o basiliximab).

Anticuerpos monoclonales anti CD25. El basiliximab y daclizumab son anticuerpos frente a CD25a, un componente del receptor de IL2 que aparece en linfocitos estimulados. No causan

linfopenia y presentan un bajo porcentaje de reacciones adversas. Una de sus principales características es la ausencia de nefrotoxicidad. Su utilización va dirigida a disminuir el riesgo de rechazo agudo, o a evitar por completo los esteroides, o a retrasar el comienzo de los inhibidores de calcineurina en niños con disfunción renal. La administración de basiliximab asociada a ciclosporina y esteroide redujo la tasa de rechazo agudo a 16.6% en una serie de 54 niños alemanes, comparada con un grupo control histórico de otros 54 niños que presentaron rechazo en el 53.7% de los casos⁷. En un ensayo randomizado, de 36 niños con tacrolimus y esteroide comparados con 36 recibiendo tacrolimus y basiliximab, la tasa de rechazo fue 32 y 12% respectivamente ($p=0.03$)⁸. En ninguna de esas series hubo más efectos adversos infecciosos o PTLD en niños recibiendo basiliximab.

INMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA A LARGO PLAZO

Las pautas habituales a largo plazo consisten en ciclosporina o tacrolimus, en monoterapia a niveles inferiores a los deseados en el periodo precoz postrasplante, o en combinación con dosis bajas de esteroide. Hay una preferencia actual por el uso de tacrolimus, por la excepcionalidad de rechazo crónico, la ausencia de cambios faciales y de los efectos adversos asociados a ciclosporina (vello aumentado y malposición dental por trastornos gingivales). El motivo principal de la sustitución de tacrolimus por ciclosporina es la aparición de alergia alimentaria, generalmente múltiple y manifiesta por angioedema. El problema afecta a un 10% de niños que reciben el trasplante antes de los dos años de edad. Con la conversión a ciclosporina la alergia desaparece en la mayoría de casos⁹.

INMUNOSUPRESIÓN ADAPTADA PARA PROTECCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

Los inhibidores de calcineurina inducen vasoconstricción arterial aguda y crónica que causa nefrotoxicidad, con disminución del filtrado glomerular y tubulopatía. A largo plazo hay un descenso medio del 30% en el filtrado glomerular, respecto a los valores previos al trasplante¹⁰. El 5% de los pacientes desarrollan

insuficiencia renal terminal¹¹. El reconocimiento precoz de la nefropatía es importante para aplicar regímenes de inmunosupresión alternativos. Los métodos basados en creatinina no son sensibles de los descensos moderados en el filtrado. La medición de cistatina C, en valor > 1.06 mg/L es un buen indicador de un filtrado glomerular $^{51}\text{Cr-EDTA}$ inferior a 80 ml/min, que es propuesto como el dintel en el que deberían tomarse medidas de protección¹². La reducción de ciclosporina o tacrolimus, habitualmente combinada con la asociación de azatioprina o micofenolato, es el método de protección renal más común. La mejoría se logra en el 82% de casos, sin riesgo de rechazo¹³. El micofenolato (MMF) es un inhibidor de inosin monofosfato dehidrogenasa, un enzima necesario para la síntesis de guanosina en los linfocitos. El MMF actúa como inmunosupresor limitando la síntesis de DNA y por tanto la proliferación celular. La dosis de micofenolato (MMF) necesaria es menor en niños que reciben tacrolimus que en niños con ciclosporina¹⁴. Los niños con ciclosporina requieren MMF 740 mg/m² dos veces al día para obtener una exposición al fármaco semejante a la de pacientes adultos¹⁵. La retirada completa de ciclosporina o tacrolimus, pasando a dar fármacos no nefrotóxicos como micofenolato o sirolimus, ha sido empleada en pocos niños. Una serie de 48 casos fueron transferidos a MMF (20-40 mg/kg/día) y se obtuvo una mejoría significativa en el filtrado glomerular, de (mediana) 54 a 77 ml/min/1.73 m², antes del cambio y al 2º mes, respectivamente. Hubo un 14% de niños con disfunción del injerto, por lo que los autores recomendaron asociar esteroide durante 3 meses en el periodo inicial del cambio¹⁶. La observación de que en los niños con insuficiencia renal terminal esta conversión solamente permitió mantener la misma cifra de filtrado es un aviso de que las pautas de protección deben ser tomadas antes de que ocurra un deterioro grave.

MONITORIZACIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Los niveles en sangre de ciclosporina o de tacrolimus se determinan para evaluar el estado de inmunosupresión. La periodicidad es diaria en las 3-4 primeras semanas del trasplante y cada 2-3 meses en pacientes estables. El objetivo de nivel

valle de tacrolimus es de 10-15 ng/mL en el postoperatorio inmediato, 5-10 en el primer año y 4-6 ng/ml a largo plazo. Los niveles valle de ciclosporina son de 250-350 ng/ml en el postoperatorio precoz, 100-150 ng/ml a medio plazo y 80-120 ng/ml en el seguimiento tardío. En muchos centros la determinación de ciclosporina en valle se ha sustituido por el valor a las 2 horas de administración, por tener mejor correlación con la exposición al fármaco. Los niveles de ácido micofenólico no guardan correlación con el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). Se emplea una dosis fija de MMF (20-40 mg/kg/día o 600 mg/m² cada 12 horas. Valores valle de micofenólico de 1.5 a 3 mg/L se han considerado en rango adecuado para niños que lo reciben en asociación con un inhibidor de calcineurina¹⁷. Los niveles en sangre de los inmunosupresores no reflejan fiablemente el grado de inmunosupresión de cada paciente. Por ello se han buscado otro tipo de parámetros que pudieran estimar la respuesta inmune, con el CD30 soluble, citocinas circulantes, células T reguladoras circulantes, expresión de los genes regulados por el factor nuclear de la célula T activada (NFAT), sin que actualmente puedan ser utilizadas para el manejo clínico^{18,19}. Uno de las pruebas disponibles para el clínico es un ensayo (Immuknow) que evalúa la inmunidad celular midiendo el aumento de ATP intracelular en células CD4+ tras su activación por fitohemaglutinina. Permite evaluar el efecto de los esteroides y de los inhibidores de calcineurina, pero no el derivado de micofenolato o de inhibidores mTOR. El grado de función inmune medida por Immuknow ayuda a identificar pacientes con riesgo de rechazo (>700 ng/ml) o con riesgo de infección (<25 ng/ml)²⁰. En los niños sanos de edad <12 años hay valores de función inmune significativamente menores a los adultos sanos. Los valores establecidos en niños indicadores de función inmune "fuerte" son >395, "moderada" entre 176-394 y "baja" <175 ng/mL ATP²¹. En un estudio de niños con infección por EBV todos los que presentaban un ATP <125 ng/ml tuvieron carga viral muy elevada, y al reducir la inmunosupresión se observó aumento de la liberación de ATP que se correlacionó con un descenso en la cuantificación de EBV²².

VIGILANCIA DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

La edad de adolescente y adulto joven es una etapa de riesgo para el injerto por ser frecuente la omisión accidental de dosis de medicación inmunosupresora, una irregularidad que es difícil de evaluar en su extensión a pesar de una buena relación médico-paciente y frecuentes chequeos. En una serie de 111 pacientes de 12 a 21 años el 45% admitieron no haber tomado alguna dosis o haber faltado a alguna revisión médica a lo largo de 1 año; de 30 casos con omisión esporádica o completa de los inmunosupresores hubo rechazo en el 33%, frente a un 9.3% de los pacientes con buen cumplimiento²³. Reconocer el incumplimiento es importante para intervenir antes de que ocurran problemas del injerto. En diversos estudios el mejor índice de cumplimiento es el mantenimiento de niveles de fármaco con una variabilidad no pronunciada. En los mal cumplidores hay una mayor fluctuación y ello se traduce en una desviación estandar alta de los valores secuenciales de niveles de tacrolimus (SD de 2, 2.5 ó 3 ng/ml). Los niveles pueden cambiar sin razón aparente entre revisiones, o motivados por cambios fisiológicos, en la masa corporal, por enfermedades intercurrentes, asociación de otros fármacos, modificaciones de dosis indicadas por el médico, etc. La búsqueda de un valor de SD que realmente refleje incumplimiento es importante para evitar la consideración errónea de incumplidor a un paciente joven. En un estudio de 101 pacientes durante 1 año hubo 11 episodios de rechazo agudo, 10 de los cuales sucedieron en pacientes con una desviación Standard de los niveles de tacrolimus >2, mientras que el rechazo solamente incidió en el 1% de los pacientes con una SD <2. Influyó más el buen cumplimiento que los niveles medios de tacrolimus, hubo una tasa de rechazo del 2% en 50 niños con niveles medios de tacrolimus <5.2 ng/ml, frente a 18% de rechazo en otros 51 pacientes con valores medios >5.2 ng/ml²⁴. Otros autores señalan que el valor de corte adecuado para detectar incumplimiento es una SD 2.5 en los niveles de tacrolimus²⁵. La transición del niño trasplantado a unidades de adultos se realiza según criterios administrativos cambiantes entre centros y países, pero siempre en una edad de especial riesgo en la que la supervisión de la medicación por parte de los padres tiene que ser compaginada con la responsabilidad del propio paciente en la toma de la medicación.

Probablemente la creación de unidades de adolescentes o el mantenimiento del paciente a cargo del pediatra sea la mejor solución hasta que termina la fase de riesgo.

RECHAZO DEL INJERTO

El rechazo tiene una incidencia relativamente alta (30-50% de los pacientes) entre los días 5 y 30 postrasplante. El diagnóstico de sospecha clínico, por empeoramiento funcional del injerto, precisa de la confirmación histológica. Los rasgos del rechazo celular agudo precoz son de infiltrado linfocitario de aspecto blástico en los espacios porta y venulitis. En el seguimiento a medio y largo plazo el diagnóstico de rechazo crea más dudas. Los hallazgos histológicos del rechazo agudo tardío muestran menos linfocitos blásticos, algo mayor actividad de hepatitis periportal, menos inflamación subendotelial y más actividad lobular que el rechazo precoz. También pueden presentar lesiones aisladas de inflamación penivascular y pérdida de células hepatocitarias (perivenulitis central), y evolucionar a un rechazo crónico con pérdida ductal y finalmente ductopenia²⁶. La tasa de rechazo agudo tardío comprobado en biopsia o de disfunción con cambios histológicos no completamente específicos que es tratado como un rechazo es de 10% anual^{24,27-29}. En el tratamiento del rechazo agudo las pautas comunes son la aplicación de dosis elevadas de metilprednisolona (45 mg/kg repartidas en 3-5 días), y la elevación de niveles del inhibidor de calcineurina (tacrolimus 10-15 ng/ml, o ciclosporina 250-350 ng/ml). La persistencia de disfunción indica la conversión a tacrolimus en los niños que estuvieran recibiendo ciclosporina. El paso siguiente es la asociación de MMF al tratamiento previo. La refractariedad del proceso indicaría la asociación de basiliximab/daclizumab y/o la asociación de sirolimus/everolimus. El tratamiento actual permite controlar el rechazo en la mayoría de niños trasplantados. El fracaso del injerto por rechazo crónico ocurre en un 6% del total de niños sometidos a trasplante³⁰.

REFERENCIAS

- Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1339-1358
- Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M, Lowell JA, Narkewicz MR, McDiarmid SV, et al. SPLIT Research Group. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8: 396-403
- Ng V, Anand R, Martz K, Fecteau A. liver retransplantation in children: a SPLIT database analysis of outcome and predictive factors for survival. *Am J Transplant* 2008; 8: 386-395
- Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet* 2004; 364: 1054-1061
- Broering DC, Kim JS, Mueller T, Fischer L, Ganschow R, Bick T, et al. One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future. *Ann Surg* 2004; 240: 1002-1012
- Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Marsh W, Khanna A, Iurlano K, et al. Reasons why some children receiving tacrolimus therapy require steroids more than 5 years post liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 93-98
- Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, Von Hugo A, Rogiers X, Burdelski M. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transpl* 2005; 9: 741-745
- Spada M, Petz W, Bertani A, Riva S, Sonzogni A, Giovannelli M, et al. Randomized trial of basiliximab induction vs. steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression. *Am J Transpl* 2006; 6: 1913-1921
- Lykavieris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 2003; 75: 152-155
- Arora-Gupta N, Davies P, McKiernan P, Kelly DA. The effect of long-term calcineurin inhibitor therapy on renal function in children after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 145-150
- Kelly DA. Current issues in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 712-720
- Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, Taylor R, Samaroo B, Buxton-Thomas M, et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 344-349
- Tannuri U, Gibelli NE, Maksoud-Filho JG, Santos MM, Pinho-Apezatto ML, Velhote MC, et al. Mycophenolate mofetil promotes prolonged improvement of renal dysfunction after pediatric liver transplantation: experience of a single center. *Pediatr Transplant.* 2007; 11: 82-86
- Brown NW, Aw MM, Mieli-Vergani G, Dhawan A, Tredger JM. Mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients: effect of cyclosporine and tacrolimus comedication. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 598-606
- Lobritto SJ, Rosenthal P, Bouw R, Leung M, Snell P, Mamelok RD. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in stable pediatric liver transplant recipients receiving mycophenolate

- mofetil and cyclosporine. *Liver Transpl.* 2007; 13: 1570-1575
15. Evans HM, McKiernan PJ, Kelly DA. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation.* 2005; 79: 1575-1580
 16. Tredger JM, Brown NW, Adams J, Gonde CE, Dhawan A, Rela M, et al. Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: toward a therapeutic range. *Liver Transpl* 2004; 10: 492-502
 17. Truong DQ, Darwish AA, Gras J, Wieërs G, Cornet A, Robert A, et al. Immunological monitoring after organ transplantation: potential role of soluble CD30 blood level measurement. *Transpl Immunol.* 2007; 17: 283-287
 18. Reding R, Gras J, Truong DQ, Wieërs G, Latinne D. The immunological monitoring of alloreactive responses in liver transplant recipients: a review. *Liver Transpl* 2006; 12: 373-383
 19. Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB, Sebastian A, Wright HI, Sigle G, et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. *Transplantation* 2006; 82: 663-668
 20. Hooper E, Hawkins DM, Kowalski RJ, Post DR, Britz JA, Brooks KC, et al. Establishing pediatric immune response zones using the Cylex® ImmuKnow™ assay. *Clin Transplant* 2005; 19: 834-839
 21. Lee TC, Goss JA, Rooney CM, Heslop HE, Barshes NR, Caldwell YM, et al. Quantification of a low cellular immune response to aid in identification of pediatric liver transplant recipients at high-risk for EBV infection. *Clin Transplant* 2006; 20: 689-694
 22. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: Prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 194-200
 23. Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric livertransplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 67-72
 24. Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, Washington J III, Hellemann G, McDiarmid S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2008
 25. Banff Working Group. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006; 44: 489-501
 26. Avitzur Y, De Luca E, Cantos M, Jimenez Rivera C, Jones N, Fecteau A, Grant D, et al. Health status ten years after pediatric liver transplantation-looking beyond the graft. *Transplantation* 2004; 78: 566-573
 27. Sundaram SS, Melin-Aldana H, Neighbors K, Alonso EM. Histologic characteristics of late cellular rejection, significance of centrilobular injury, and long-term outcome in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 58-64
 28. D'Antiga L, Dhawan A, Portmann B, Francavilla R, Rela M, Heaton N, Mieli-Vergani G. Late cellular rejection in paediatric liver transplantation: aetiology and outcome. *Transplantation* 2002; 73: 80-84
 29. Riva S, Sonzogni A, Bravi M, Bertani A, Alessio MG, Candusso M, et al. Late graft dysfunction and autoantibodies after liver transplantation in children: preliminary results of an Italian experience. *Liver Transpl.* 2006; 12: 573-577