Transplantul cardiac pediatric – indicații și evaluarea preoperatorie

Iolanda Muntean^{1,2}, Asmaa Carla Barmou², Daniela Toma²

¹Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade”, Tg. Mureș, România

²Clinica de Cardiologie III Copii,

Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant, Tg. Mureș, România

REZUMAT

Transplantul cardiac pediatric este considerat în ziua de azi o strategie terapeutică standard acceptată în cazul pacienților pediatrici cu insuficiență cardiacă (IC) în stadiu terminal. Indicația pentru transplantul de cord depinde de etiologia IC și, prin urmare, este legată de vârsta copiilor: boala cardiacă congenitală (BCC) predomină la sugari și cardiomiopatiile la copiii mai mari. Ca urmare a îmbunătățirii tehnicilor chirurgicale în cazul bolilor cardiace congenitale, indicațiile pentru transplantul cardiac sunt în dinamică continuă. Lista de așteptare este stratificată în funcție de starea pacientului.

Prezenta lucrare are ca scop prezentarea indicațiilor pentru transplantul cardiac pediatric. De asemenea, datorită necesității unei evaluări riguroase a potențialilor receptori, prezentăm un checklist pentru evaluarea pretransplant a acestora.

Din cauza numărului limitat de donatori pediatrici, este necesară efectuarea unei evaluări riguroase a potențialilor receptori.

Cuvinte cheie: transplant cardiac, indicații, pediatric, cardiomiopatii, boli cardiace congenitale

INTRODUCERE

Transplantul cardiac pediatric este considerat în prezent o strategie terapeutică standard în cazul pacienților pediatrici cu insuficiență cardiacă (IC) în stadiu terminal cauzată de diferite etiologii, precum cardiomiopatii sau boli cardiace congenitale (BCC).

Primul transplant cardiac pediatric a fost efectuat în anul 1967 în New York, soldat cu decesul pacientului după 6 ore. Pe parcursul anilor, evoluția și managementul acestei metode de tratament au înregistrat progrese semnificative o dată cu îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale și a tratamentului antirejet bazat pe inhibitorii de calcineurine (1). Conform Registrului Societății Internaționale pentru Transplant Cardiac și Pulmonar (ISHLT), datele colectate din 177 de centre care efectuează transplant cord-plămân sugerează că până în prezent au fost înregistrate peste 12.000 de transplanturi cardiace pediatrice la nivel mondial. Progrese semnificative au fost înregistrate în cazul supraviețuirii posttransplant cu o supraviețuire la 1 și 5 ani de 90%, respectiv 80%. Însă rata de supraviețuire

depinde de numeroși factori precum un management adecvat pre și posttransplant și o selecție riguroasă a potențialilor candidați (2).

În ciuda progreselor înregistrate în domeniul terapiei suportive cardiace, în cazul nou-născuților și al sugarilor, la 6 luni după introducerea acestora pe listele de așteptare, registrele internaționale documentează o mortalitate de până la 23% (3).

Transplantul cardiac reprezintă strategia terapeutică recomandată în cazul pacienților pediatrici cu IC refractară la tratamentul medicamentos maximal sau asociată cu aritmii maligne, cardiomiopatii restrictive, limitarea severă a activității fizice sau retard staturo-ponderal important. Ryan T și colab. consideră că transplantul cardiac este ultima opțiune în tratamentul standard, iar includerea unui pacient pe lista de așteptare trebuie să fie făcută în contextul în care speranța de viață a acestuia fără înlocuirea cordului este mai mică decât speranța de viață medie posttransplant (2).

Ghidurile pediatrice pentru managementul IC propun mai multe clasificări și sisteme de gradare a IC, cele mai utilizate fiind clasificarea Ross și clasificarea

Corresponding author:

Dr. Asmaa Carla Barmou

E-mail: asmaa.carla@yahoo.com

Article History:

Received: 9 March 2020

Accepted: 21 March 2020

New York Heart Association (NYHA) (4,5). Pentru a pune în evidență progresia IC, se descrie un sistem de gradare care clasifică IC în 4 stadii (A-D). Stadiul A include pacienții cu risc de a dezvolta în viitor IC, având BCC, istoric familial de cardiomiopatii sau pacienții expuși la medicație cardiotoxică. Stadiul B include pacienții cu anomalii de structură și/sau funcție cardiacă, însă fără simptome caracteristice de IC. Stadiul C include pacienții din stadiul B cu simptome caracteristice de IC. Stadiul D reprezintă stadiul final de IC și include pacienții care necesită terapie continuă cu agenți inotropici sau prostaglandină în vederea menținerii patenței ductului arterial, suport mecanic ventilator și/sau suport circulator (6).

În vederea completării listei de așteptare pentru transplant cardiac, Renlund și colab. au elaborat un sistem de stratificare a pacienților pediatrici, United Network for Organ Sharing (UNOS). Conform acesteia, pacienții aflați în stadiul D de IC sunt considerați a fi candidați de status 1 UNOS (1A sau 1B), iar pacienții aflați în stadiul C de IC sunt incluși pe listele UNOS în calitate de candidați de status 2 (7).

Indicația de efectuare a transplantului cardiac în cadrul populației pediatrice depinde de etiologia IC, fiind astfel legată de vârsta pacienților: majoritatea copiilor sub 1 an care necesită transplant cardiac sunt diagnosticați cu BCC, spre deosebire de pacienții mai în vârstă, care sunt diagnosticați cu diferite forme de cardiomiopatii (8).

CARDIOMIOPATII

Aproximativ 75% dintre copiii și adolescenții peste 10 ani care necesită transplant cardiac sunt diagnosticați cu boli miocardice primare sau cardiomiopatii, spre deosebire de grupa de vârstă sub 10 ani, în care cardiomiopatiile reprezintă doar un procent de 45% (9). Bazate pe studiile multicentrice observaționale, ghidurile recente consideră indicație de clasă I pentru transplant cardiac cardiomiopatiile asociate cu stadiul D (status 1 UNOS) și stadiul C (status 2 UNOS) de IC (4). De asemenea, moartea subită cardiacă sau aritmiile maligne reprezintă indicație de clasă I (4).

Dintre subtipurile de cardiomiopatii, cardiomiopatia dilatativă (CMD) reprezintă cea mai comună indicație pentru transplantul cardiac pediatric (51% dintre cazuri), fiind urmată de cardiomiopatia restrictivă (CMR) și cardiomiopatia hipertrofică (CMH).

În cazul CMD, este foarte importantă identificarea etiologiei, întrucât patologii primare (metabolice sau neuromusculare) pot avea rate de supraviețuire mai scăzute decât CMD fără transplant cardiac (10). Factorii de risc pentru transplant sau deces în cazul CMD sunt: vârsta peste 6 ani, semne de IC în momen-

tul diagnosticului și funcție sistolică scăzută a ventriculului stâng (VS) (11). Factorii de risc pentru deces după includerea pe lista de așteptare includ diagnosticul CMD la o vârstă mai înaintată și necesitatea suportului mecanic ventilator (12).

În cazul CMH, factorii de risc identificați pentru transplantul cardiac sau deces includ: vârsta scăzută în momentul diagnosticului (< 1 an), greutate și funcție sistolică VS scăzute, hipertrofia marcată a peretelui ventricular în momentul diagnosticului (10,13). De asemenea, ca factori de risc pentru deces după includerea pe lista de așteptare amintim statusul 1 UNOS sau vârsta scăzută (14).

În ceea ce privește CMR, deși mai rară în patologia pediatrică, spre deosebire de CMH, transplantul cardiac la acești pacienți este efectuat mult mai frecvent ca urmare a unui prognostic rezervat pe termen lung, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de la diagnostic de aproximativ 20% (15). Factorii de risc pentru deces după includerea pe lista de așteptare sunt: statusul 1 UNOS, vârsta scăzută, necesitatea suportului mecanic ventilator, ECMO, a agenților inotropici sau a dispozitivelor de asistare ventriculară (16). În cazul pacienților cu CMR și stadiul C de IC, care asociază hipertensiune pulmonară (HTP) reactivă, transplantul cardiac reprezintă indicație de clasă I.

BOLI CARDIAKE CONGENITALE

Datele colectate de la ISHLT din perioada 2000-2012 arată faptul că aproximativ 55% dintre copiii sub 1 an cu IC în ultimul stadiu care au necesitat transplant cardiac au fost diagnosticați cu BCC (17). Din această categorie de pacienți, cele mai comune au fost BCC cu fiziologie de ventricul unic (36%) (18).

În anii '90, cea mai frecventă indicație de transplant cardiac la vârsta neonatală era sindromul de cord stâng hipoplazic. Având în vedere progresele înregistrate în cadrul tehnicilor chirurgicale paleative, precum tehnica Norwood sau procedurile hibride, și numărul limitat de donatori pediatrici, conform ghidurilor, transplantul cardiac nu este indicat în calitate de principală strategie terapeutică în cazul pacienților cu BCC (indicație de clasă III) (4). Însa transplantul cardiac este considerat opțiune terapeutică în cazul pacienților cu BCC cu fiziologie de ventricul unic asociată cu disfuncție ventriculară severă, stenoză severă/atrezie de artere coronare (proximale), regurgitare/stenoză valvulară atrioventriculară sau semilunară severă (indicație clasă IIA).

În ziua de azi, având în vedere că un număr crescut de nou-născuți/sugari beneficiază de operații paleative sau corective, iar rata de supraviețuire a acestora crește, numărul copiilor peste 1 an cu BCC corectate

sau paliative care necesită transplant cardiac a crescut. Cei care asociază stadiul C sau D de IC sunt incluși în clasa I de indicație pentru transplant cardiac (4). Însă acești pacienți pot fi incluși pe listele de așteptare chiar și în absența disfuncției ventriculare sistemice severe, dacă asociază: HTP fixă, ireversibilă, insuficiență atrioventriculară/aortică severă, cianoză severă, enteropatie cu lipsă de proteine persistentă, ciroză hepatică sau colaterale arterio-venoase (indicații clasa IIA) (4,19-21). Prezența bronșitei plastice ca o complicație a procedurii Fontan este considerată indicație pentru efectuarea transplantului cardiac din cauza riscului crescut de evenimente amenințătoare de viață, cu potențial de rezoluție posttransplant (10,21). În cazul pacienților care prezintă complicații post Fontan, incluși pe lista de așteptare pentru transplant cardiac, factorii de risc pentru deces sunt considerați a fi: includerea pe lista de transplant într-un interval de timp sub 6 luni de la efectuarea procedurii paliative, statusul 1 UNOS și necesitatea suportului mecanic ventilator (22).

EVALUAREA PREOPERATORIE

Din cauza numărului limitat de donatori pediatrici, în prezent se fac eforturi majore pentru definirea criteriilor de includere a pacienților pe listele de transplant. Cu toate acestea, există limitări semnificative deoarece ghidurile internaționale sunt bazate pe studii mici sau pe părerile experților din cauza lipsei studiilor randomizate. Mai mult decât atât, există controverse în practica clinică legate de selecția pacienților și includerea acestora pe listele de transplant. În acest context, pentru evitarea unor erori precum includerea pacienților cu IC reversibilă sau cu HTP ireversibilă, este necesară o selecție riguroasă a pacienților. Experiența acumulată în cadrul centrului nostru de transplant cardiac pediatric a fost folosită pentru a redacta un protocol preoperator în vederea îmbunătățirii selecției pacienților pentru transplant cardiac, redat în figurile 1A și 1B.

Toți potențialii primitori trebuie să parcurgă o evaluare complexă preoperatorie. Primul pas este de a educa și a pregăti pacienții și familiile acestora pentru complexitatea îngrijirilor posttransplant, de a explica beneficiile, posibilele complicații și necesitatea urmăririi medicale periodice. Aspectul cheie în evaluarea psiho-socială este reprezentat de determinarea nivelului de suport social și familial și de a sublinia necesitatea acestora, întrucât lipsa de aderență la tratamentul medicamentos a fost asociată cu episoade de rejet acut, infecții sau chiar decesul pacienților (1). De asemenea, statusul neurologic al pacienților trebuie evaluat deoarece eficacitatea transplantului este discuta-

bilă la copiii proveniți din mediu social precar, necomplianți sau care asociază tulburări neurologice/comportamentale (contraindicație relativă).

După evaluarea psihosocială, primitorul trebuie supus unei selecții riguroase, întrucât screening-ul pretransplant, care include evaluarea etiologiei cardiace subiacente și a comorbidităților asociate, este obligatoriu pentru reușita acestuia.

În primul rând, trebuie efectuată o anamneză completă, care să includă antecedentele personale, intervențiile chirurgicale suferite, precum și istoricul vaccinărilor.

Al doilea pas este determinarea panelului de laborator specific pentru identificarea disfuncțiilor de organ și a comorbidităților. Disfuncțiile de organ care scurtează speranța de viață, precum bolile renale sau hepatice, sunt una dintre principalele contraindicații ale transplantului de cord pentru adulți și copii (8). Din cauza faptului că insuficiența de organ poate fi secundară afecțiunii cardiace și a debitului cardiac scăzut, unii autori consideră insuficiența hepatică sau renală ca o contraindicație relativă a transplantului de cord, din cauza potențialului de reversibilitate. Acest aspect este discutabil din cauza medicamentelor imunosupresoare, hepatotoxice sau nefrotoxice, cu un risc crescut de mortalitate posttransplant (23). În cazul asocierii unei disfuncții severe de organ, se poate lua în considerare transplantul multiorganic (4).

De asemenea, screening-ul de laborator trebuie să includă testări specifice pentru infecții bacteriene, virale, fungice și parazitare. Infecțiile active trebuie tratate pretransplant, pentru scăderea riscului de complicații infecțioase posttransplant ca urmare a imunosupresiei severe. Infecțiile virale cu unii agenți etiologici cu un potențial crescut de reactivare, precum virusul Epstein-Barr (EBV) sau citomegalovirus (CMV), nu sunt considerate contraindicații pentru transplantul cardiac, însă pacienții trebuie monitorizați periodic pentru determinarea statusului infecțios curent (2). Infecția virală cronică – precum HIV și hepatita (B sau C) – a fost considerată o contraindicație absolută, însă, datorită terapiei antiretrovirale eficiente, transplanturi cardiace au fost efectuate cu succes la pacienți seropozitivi (24). Totuși, această problemă rămâne controversată și multe centre de transplant consideră infecția virală cronică o contraindicație pentru transplantul cardiac.

Pretransplant, determinarea titrului anticorpilor antileucocite umane (HLA) este necesară pentru evaluarea riscului de rejet și a compatibilității cu donorul. Sensibilitatea HLA este determinată prin titrul anticorpilor reactivi (PRA). O valoare > 10% a PRA este considerată a fi sensibil crescută. Studiile au arătat că un titru PRA sensibil crescut se asociază cu respinge-

FIȘĂ
LUARE ÎN EVIDENȚĂ PENTRU TRANSPLANT CARDIAC
Data întocmirii fișei:

NUME PRENUME
DATA NASTERII: Varsta:
CNP:
DOMICILIU: Jud. Localitate:
Strada: Nr. Ap.
TELEFON DE CONTACT:
GRUP SANGVIN/RH:
DIAGNOSTIC:
ANAMNEZĂ:
Condiții de viață: Mediul de proveniență: Nr. persoane în casă:
Nr. băi: Familie bi/monoparentală: Persoana care îngrijește copilul:
Antecedente heredo-colaterale:
Antecedente personale:
• Vaccinări:
• Istoric infecțios:
• Afecțiuni asociate (medicație urmată):
• Istoricul bolii (debut, decursare, medicație urmată):

EVALUARE ACTUALĂ
Tabloul clinic:
• starea clinică generală:
• stadiul insuficienței cardiace (stadii A-B C-D și scală NYHA) (100%)
Examen neopulmonar:
LABORATOR:
• Hemoleucogramă FL
• Coagulogramă (PT sec PT %, INR, APTT, Ammoniax III)
• Azoturi
• Electroliți serici (Na, K, Ca, Mg), biochimic
• Biochimic: PT, Alb, Uree, creatinină, ac. uric, GOT, GPT, GOT, B, LDH, ER, CR-MB, lipoproteina (colesterol total, HDL-C, LDL-C, Trigliceride), glucoză, ASLO
• Rezonanță de încăleală: PCR, Filaximex
• Teste de rutină:
Cromozomale (anticorpi antiCMV IgM, IgG)
hepatita B (Antigen HBs, ac. anti HBs, ac. antiHBc –anti IgM, antigen HBe, ac. antiHBe),
hepatita C (Ac/anti HCV)
HIV (anticorpi antiHIV)
Toxoplasmoză (anticorpi anti TOXO IgM, IgG)
Epstein-Barr (anticorpi anti Epstein Barr)
VDRL
• Sman urina
Evaluare cardiacă:
• Ecocardiografie
• ECG
• EKG Thoracic
• Cateeterism cardiac – Bismare vasculare pulmonare (colaterale fontale, arterio-venoz, pulmonare, sistemic)
Ecografie abdominală:
Evaluare neopulmonară:
• examen neopulmonară pulmonară
• evaluare pulmonară (compartiment, bronh, diafragm, etc.)
Evaluare (anti)bilă (dacă este cazul)
Panel rezorbtiv anticorpi (FRA) (level) (HLA)

FIGURILE 1A, 1B. Fișă de luare în evidență pentru transplant cardiac

rea grefei și vasculopatia coronariană alogrefă, cu prognostic negativ pe termen lung (25). Intervențiile chirurgicale anterioare la pacienții cu BCC, homogrefele umane și transfuziile de produse sanguine pot crește riscul de alosensitivizare, cu o evoluție nefavorabilă (21). Auerbach și colab. au demonstrat rezultate mai bune (creșterea supraviețuirii grefei, scăderea ratei de respingere) la pacienții cu cord univentricular fără intervenții chirurgicale anterioare (26).

După efectuarea panelului de laborator, unele investigații imagistice sunt necesare. Ecocardiografia și tomografia computerizată (CT) sunt indicate pentru stabilirea abordării chirurgicale și anatomia cardiacă/vasculară. CT sau rezonanța magnetică sunt necesare pentru excluderea unor malformații anatomice precum stenoza venelor pulmonare și hipoplazia arterei

pulmonare, considerate contraindicații pentru transplantul cardiac din cauza creșterii morbidității/mortalității posttransplant (23). De asemenea, colateralele aortopulmonare dezvoltate în circulația Fontan pot împiedica funcționarea normală a grefei, fiind utilă identificarea lor prin investigații imagistice și închiderea cu coiluri (21).

Cele mai multe centre consideră neoplasmul activ și chimioterapia în curs de desfășurare ca o contraindicație pentru transplantul cardiac. Cu toate acestea, unele centre consideră că indicația pentru transplant de cord ar trebui să fie individualizată în funcție de tipul de malignitate și riscul de recidivă a tumorii. Alte centre consideră că neoplasmul trebuie să fie în remisie cu cel puțin 2 ani înainte de transplant (27).

Comorbiditățile asociate, precum diabetul zaharat sau obezitatea, pot crește riscul de hipertensiune arterială, infecții, dislipidemie și, în consecință, pot influența arteriopatia coronariană posttransplant (4).

Ghidurile ISHLT recomandă explorarea cardiacă dreaptă pentru evaluarea abordului venos, obținerea unor date privind hemodinamica și determinarea rezistenței vasculare pulmonare (RVP) indexate la suprafața corporală (2). În prezent, $RVP > 6$ unități Wood (WU)/ m^2 , neresponsivă la vasodilatatoare pulmonare, și un gradient transpulmonar > 15 mmHg sunt considerate valori cut-off pentru transplant cardiac menționate de mai multe centre, din cauza riscului de disfuncție ventriculară dreaptă posttransplant (28). Studiile recente au arătat că la o populație selectată de adulți și copii, cu $RVP > 9$ WU/m^2 responsivă la testarea cu vasodilatatoare pulmonare, s-a efectuat cu succes transplantul cardiac, cu o rată de supraviețuire de 78% la 30 de zile posttransplant (29). Prin urmare, dacă RVP este > 6 WU/m^2 , trebuie efectuată testarea cu vasodilatator pulmonar, iar dacă RVP scade la < 6

WU/m^2 , transplantul cardiac poate fi luat în considerare. Unii autori consideră că reversibilitatea RVP este mai importantă decât valoarea în sine (21). Cu toate acestea, indicele $RVP > 6$ WU/m^2 a fost identificat ca factor important de risc pentru deces. Alți factori sunt: scăderea funcției renale (clearance creatinină < 40 ml/min), seropozitivitatea pentru hepatita tip C, PRA $> 40\%$ și vârsta < 1 an (21,30).

CONCLUZII

Transplantul cardiac este metoda terapeutică recomandată la sugarii și copiii cu IC în stadiu terminal. Indicația pentru transplantul de cord în populația pediatrică depinde de etiologia IC și, prin urmare, este legată de vârsta copiilor: BCC predomină la sugari și cardiomiopatiile la copiii mai mari. Lista de așteptare pentru transplantul de cord este stratificată în funcție de starea pacientului (1A, 1B, 2). Din cauza numărului limitat de donatori pediatrici, este necesară efectuarea unei evaluări riguroase a potențialilor receptori.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Bastardi HJ. Pediatric heart transplantation-Preparation and education. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2018;48:42-48.
- Ryan TD, Chin C. Pediatric cardiac transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2017;26:206-212.
- Mah D, Singh TP, Thiagarajan RR et al. Incidence and risk factors for mortality in infants awaiting heart transplantation in the USA. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1292-8.
- Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D et al. Indications for Heart Transplantation in Pediatric Heart Disease A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;115:658-676.
- Kirk R, Dipchand AL, Rosenthal DN et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transpl*. 2014;33:888-909.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult – executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101-2113.
- Renlund DG, Taylor DO, Kfoury AG, Shaddy RS. New UNOS rules: Historical background and implications for transplantation management: United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18: 1065-1070.
- Ryan TD, Chin C et al. Heart and lung transplantation. In *Critical Heart Disease in Infants and Children – Third Edition*. Ed. Ross MU, Nelson K and Cooper DS. Philadelphia: Elsevier. 2019;868-884.
- Canter CE, Kantor PF. Heart transplant for pediatric cardiomyopathy. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2007;23:67-72.
- Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation – indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis*. 2014;6(8):1080-1096.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006; 296:1867-76.
- Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL et al. Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126:1079-1086.
- Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: An analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet*. 2013; 382:1889-1897.
- Gajarski R, Naftel DC, Pahl E et al. Outcomes of pediatric patients with hypertrophic cardiomyopathy listed for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1329-1334.
- Huddleston CB. Indications for heart transplantation in children. *Progress in pediatric cardiology*. 2009;26:3-9.
- Zangwill SD, Naftel D, L'Ecuyer T et al. Outcomes of children with restrictive cardiomyopathy listed for heart transplant: A multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1335-40.
- Dipchand AL. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7:31-55.
- Hsu TD, Lamour JM. Changing indications for pediatric heart transplantation. *Circ*. 2015; 131:91-99.
- Kobashigawa J, Olymbios M. Pediatric Heart Transplantation: Special consideration. In: Kobashigawa J. *Clinica Guide to heart transplantation*. Cham: Springer International Publishing AG; 2017:193-212.
- Irving C, Kirk R, Parry G. Paediatric cardiac transplantation. *Paediatrics and Child Health*. 2015;25:30-35.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM et al. ISHLT GUIDELINE The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
- Chrisant MR, Naftel DC, Drummond-Webb J et al. Fate of infants with hypoplastic left heart syndrome listed for cardiac transplantation: A multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:576-82.
- Mora NB, Huddleston CB. Heart Transplantation in Biventricular Congenital Heart Disease: Indications, Techniques and Outcomes. *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7:92-101.
- Aguero F, Castel MA, Cocchi S et al. An update on heart transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Transplantation*. 2016; 16(1):21-28.

25. Rossano JW, Morales SL, Zafar F et al. Impact of antibodies against human leukocyte antigens on long-term outcome in pediatric heart transplant patients: An analysis of the united network for organ sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:694-699.e2.
26. Auerbach SR, Smith JK, Gralla J et al. Graft survival is better without prior surgery in cardiac transplantation for functionally univentricular hearts. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:987-95.
27. Bock MJ, Pahl E, Rusconi PG et al. Cancer recurrence and mortality after pediatric heart transplantation for anthracycline cardiomyopathy: A report from the Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) group. *Pediatr Transplant.* 2017;21(5).
28. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates 2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1024-42.
29. Chiu P, Russo MJ, Davies RR et al. What is high risk? Redefining elevated pulmonary vascular resistance index in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:61-66.
30. Davies RR, Russo MJ, Mital S et al. Predicting survival among high-risk pediatric cardiac transplant recipients: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:147-155.