

TRANSPLANTACIJA JETRE U DJECE

JURICA VUKOVIĆ*

Transplantacija jetre je prihvaćena terapija akutne i kronične jetrene insuficijencije u djece i odraslih koja im pruža šansu za normalan život. Atrezija žučnih vodova je najčešća indikacija u pedijatrijskoj populaciji. Inovativne kirurške tehnike, usavršavanje starih, timski rad i bolja informiranost javnosti daju nadu da će ovaj oblik liječenja biti sve šire prihvaćen kao najbolji način liječenja mnogih donedavno neizlječivih bolesti. Dugoročno preživljavanje i petnaestak godina po zahvatu održava se na osamdesetak posto uz vrlo dobru kvalitetu života.

Deskriptori: TRANSPLANTACIJA JETRE, DJECA

Uvod

Transplantacija jetre je prihvaćena terapija akutne i kronične jetrene insuficijencije u djece i odraslih koja im pruža šansu za normalan život. Riječ je o vrlo složenom postupku za čije ostvarenje je neophodna zavidna razina tehnoloških i ljudskih sposobnosti te predstavlja vrhunsko dostignuće suvremene medicine.

Povijest

Starzl u Denveru 1963. izvodi prvu neuspješnu ortotopičku transplantaciju jetre u trogodišnjaka s bilijarnom atrezijom, a jednako završavaju i nešto kasnije pokušaji u Bostonu i Parizu. Prešutni moratorij na zahvat prekida Starzl 1967. prvom uspješnom transplantacijom u 18-mjesečnog djeteta s hepatomom.

Desetak godina kasnije Calne uvođenjem imunosupresijske kombinacije ciklosporin-prednisolon podiže stopu preživljavanja s dotadašnjih 30-50% na gotovo 65%, pa se 1983. organizira prva

svjetska konferencija o transplantaciji jetre kojom se promovira i zagovara ovaj vid liječenja kao prihvatljiv način liječenja najtežih jetrenih bolesti. Sljedeći korak čine Bismuth i Houssin objavljujući prvi izvještaj o transplantaciji organa odraslog davaoca djetetu koji se pred samo presađivanje reducira (odstrani se desni režanj) što značajno ublažava kronični manjak potencijalnih davaoca i organa u pedijatrijskoj populaciji. Zadnji veliki korak čine 1988. istraživači Sveučilišta Wisconsin otkrićem sastava nove tekućine za očuvanje ekstrahirane jetre, kojom se produžava mogućnost prezeracije organa i do 24 h uz značajno manja oštećenja tkiva.

Devedesete donose brojne inovacije - podjelu jedne jetre i transplantaciju dvojici primaoca (desni režanj odraslom, lijevi režanj djetetu); segmentalna transplantacija od živog srodnika; privremena transplantacija pomoćne jetre za prebrođivanje fulminantnog hepatitisa ili akutne krize u tijeku nasljednih metaboličkih bolesti; novi antivirusni lijekovi i imunosupresivi. 2002. u SAD uvodi se novi model selekcioniranja bolesnika za transplantaciju (MELD i PELD) kojim se želi bolje pomoći najbolesnijima na listama čekanja (1).

Indikacije za transplantaciju

U Parizu, 1993. prvi put su jasno definirane indikacije i kontraindikacije za transplantaciju jetre. Apsolutne kontraindikacije su slijedeće: afunkcija još jednog vitalnog organa ukoliko se isti ne može kotransplantirati; imunološka deficijencija koja je nedostupna liječenju; nekontrolirana ekstrahepatalna infekcija usprkos adekvatne antimikrobne terapije; stanje šoka. Od samih početaka perzistiraju kontroverze oko indikacija za jetrenu insuficijenciju kao posljedicu virusnog B hepatitisa i hepatocelularni karcinom.

Najčešća indikacija za transplantaciju jetre u odraslih danas je ciroza uzrokovana kroničnim hepatitisom C, bolest koja nije postojala kao entitet prije nepunih 15 godina, dok je u djece to i dalje ekstrahepatalna atrezija žučnih putova nakon neuspjeha porto-enterostomije po Kasaiju. Fulminantni i subfulminantni hepatitis (bez obzira na etiologiju) također su prihvaćeni kao bolesti u kojih transplantacija može značajno promijeniti prognozu. Transplantacija jetre indicirana je i u svim slučajevima terminalne jetrene insuficijencije bilo koje etiologije u odsustvu ranije navedenih kontraindikacija (2, 3).

*Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Jurica Vuković
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Priprava za transplantaciju

Pretransplantacijska hospitalizacija kandidata ima za cilj precizno utvrđivanje naravi osnovne bolesti i njeno praćenje tijekom čekanja na zahvat, uz dovođenje bolesnika u najbolju moguću kondiciju za sam zahvat. Detaljno se evaluira jetrena funkcija i vaskularna anatomija jetre. Od općih pokazatelja određuje se krvna grupa, bubrežna funkcija, plućni i srčani status, infektivni status, procijepljenost, nutritivni i vitaminski status, auksološki parametri, koštana zrelost i status, psihomotorni razvoj, te socijalni i obiteljski kontekst. Roditelji i članovi obitelji prisutni su prilikom svih pretraga i tako upoznaju različite članove transplantacijskog tima. Po završetku evaluacije upriliči se sastanak na kojem se multidisciplinarno (liječnici, kirurzi, anesteziolozi, intenzivisti, psiholog, socijalni radnik) analiziraju svi rezultati i donosi zaključak o uvrštavanju na listu čekanja za transplantaciju.

Izbor davaoca

Jedini preduvjeti koji moraju biti zadovoljeni podudarnost su krvnih grupa i veličina davaoca i primaoca. Razlozi koji jetru čine privilegiranim organom u smislu dobre snošljivosti domaćina bez hiperakutnih odbacivanja nisu do danas razjašnjeni. Organ veličinom najčešće odgovara ukoliko je razlika u težini davaoca i primaoca unutar 20%. Izbjegavaju se davaoci u kojih je bila potrebna izdašnija uporaba vazopresora i inotropnih sredstava. Većinom se jetra eksplantira u sklopu istodobnog preuzimanja većeg broja organa standardiziranim protokolom, tijekom kojeg se izbjegava tzv. topla ishemija i to u davaoca s cerebralnom smrću. Stalni manjak organa, odnosno rastuća potreba za pogodnim davateljima u zadnjih je desetak godina postupno na površinu izvela transplantaciju dijela organa od živućeg srodnika na vrlo visoko mjesto po broju učinjenih zahvata. Prvi su bili roditelji koji su se odlučivali za doniranje dijela organa vlastitoj djeci, a danas to postaje sve uobičajenija praksa i među odraslima. Pitanja obrade i sigurnosti zdravlja živućih donatora od ogromne su važnosti, a otvorila su i nova pravna i etička pitanja.

Presadak

Transplantacije su većinom ortotopičke (presadak se postavlja na mjesto ekstirpiranog organa). U odraslih se još uvijek najčešće presađuje cijela jetra, ali u pedijatrijskoj praksi broj potencijalnih davaoca ni približno ne pokriva potrebe. Problem je ublažen uvođenjem transplantacije reduciranog organa. Kratkoročni rezultati s transplantacijom podijeljene jetre također obećavaju (desni režanj dobije odrasli, a lijevi dječji primaoc) bez obzira na značajne tehničke poteškoće (pitanje vaskulature i žučnih vodova) pa bi ukoliko ih potvrdi dugoročno praćenje, značajno povećali broj potencijalnih presadaka (4). Sve češće se rabi i transplantacija lijevog režnja živog davaoca (jednog od roditelja).

Operativni zahvat

U prvoj fazi se obavlja hepatektomija koja najčešće predstavlja najmukotrniji dio zahvata u djece zbog uznapredovalom bolešću uzrokovanih promjena jetre i okolnih organa. Ista se privede kraju nakon stezanja svih vaskularnih struktura što označava početak razdoblja anhepatije. Brzo se pristupa polaganju presatka i uspostavljanju vaskularnih anastomoza i to obično slijedom gornji pa donji dio donje kave, portalna vena. Slijedi moment otpuštanja stezaljki i revaskularizacije presatka što je jedan od najosjetljivijih trenutaka samog zahvata često praćen hemodinamskim, metaboličkim i koagulacijskim poremećajima. Početak završne faze označava uspostava anastomoze hepatalne arterije, a indirektan znak uspješnog izvođenja zahvata predstavlja pojava produkcije žući. Slijedi bilijarna rekonstrukcija koja se u pravilu sastoji od koledohojunostomije, a završava se kolecistektomijom. Danas se većina autoriteta slaže da postoje i optimalna trajanja pojedinih faza zahvata, pa se tako misli da hladna ishemija presatka (vrijeme proteklo do stezanja aorte kod davaoca do otpuštanja venskih stezaljki kod primaoca) ne bi trebala trajati dulje od 12-15 sati, a da bi vrijeme anhepatije (vrijeme proteklo od stezanja do otpuštanja venskih stezaljki u primaoca) trebalo biti najkraće moguće, tj. oko šezdesetak minuta.

Postoperativno zbrinjavanje i praćenje

Kirurške komplikacije su češće prvih tjedana i mjeseci po transplantaciji. Na primarnu afunkciju transplantiranog organa (6-8%) može se posumnjati već zbog odsustva perioperativne produkcije žući, a na nju se nadovezuju postoperativni pokazatelji teške jetrene insuficijencije (bolesnik ne dolazi svijesti). Razvija se cerebralni edem i multiplo zatajenje više organskih sustava. Jedinu šansu za ozdravljanje predstavlja hitna retransplantacija. Na razvoj tromboze hepatalne arterije (puno češća u djece) posumnja se temeljem Dopplerske ehosonografije, a definitivnu potvrdu daje arteriografija. Ona dovodi ili do masivne akutne nekroze ili do nekroze žučnih vodova s pojavom oživljenja i nastankom sekundarnih stenoza. U rijetkim slučajevima tromboza ne dovodi do značajnog poremećaja funkcije transplantata. U ranoj fazi moguća je trombektomija, dok kasnije jedinu šansu predstavlja retransplantacija. Krvarenje se lako uočava i zahtjeva operativnu reviziju hemostaze.

Bilijarne komplikacije najčešće se manifestiraju kao istjecanje žući, odnosno razvoj stenozе na mjestu anastomoze. Najčešće je neophodna kirurška intervencija, iako se neke stenozе daju razriješiti postupcima interventne radiologije (dilatacija balonskim kateterom). Perforacije probavne cijevi javljaju se u bolesnika koji su imali atreziju žučnih vodova i kod kojih su postojale značajne priraslice, u onih s komplikacijama tijekom samog zahvata i zbog visokih doza steroida. Portalne komplikacije u odsustvo pridruženih arterijelnih, u ranoj fazi najčešće ne predstavljaju značajan problem, ali dugoročno stvaraju preduvjete za razvoj komplikacija portalne hipertenzije. Pravodobno otkrivene mogu biti razriješene revizijom portalne anastomoze, dok se kasnije najčešće pribjegava radiološkoj dilataciji.

Nespecifične komplikacije na koje uvijek treba misliti su razvoj ileusa i peritonitisa. Dostupni podaci otkrivaju da svako drugo transplantirano dijete bude nakon osnovnog zahvata jednom ili više puta reoperirano, dok su te brojke u odraslih manje. Medicinske komplikacije nisu ništa manje brojne, a njihova

posljedica može biti kako gubitak transplantata tako i smrt bolesnika. Odbacivanje usprkos profilaktičkoj imunosupresiji predstavlja značajan problem i javlja se prema histološkim kriterijima u dva oblika, akutnom koje je češće i koje obično lakše kontroliramo odgovarajućom terapijom i kroničnom, rjeđem, ali slabije dostupnom terapiji pa zato i puno češće uzrokom retransplantacije.

Značajna imunosupresija stvara preduvjete za razvitak teških infekcija (najčešće izazvanih citomegalovirusom, Pneumocystis carinii, toksoplazmom, kandidom, itd.) koje mogu poprimiti fulminantni tijek usprkos adekvatnoj antiinfektivnoj terapiji. Gotovo će svaki bolesnik transplantiran zbog ciroze izazvane kroničnim C hepatitisom imati i reinfekciju presatka za koju za sada nema adekvatnog liječenja. Jedna od najzabudljivijih novosti u 2002. godini bila je vijest o efikasnosti BILN 2061, inhibitora proteaza čije davanje u okviru kliničkog ispitivanja bolje suprimira HCV od bilo kojeg drugog lijeka dosad. Brojni su neželjeni efekti temeljnog imunosupresijskog protokola koji se u većine djece i odraslih još uvijek sastoji od kombinacije ciklosporina i kortikosteroida.

Preživljavanje

U svim velikim grupama pedijatrijskih bolesnika srednjoročno preživljavanje iznosi oko 80%. U odraslih ono je kojih 5-10% slabije (5). Najvažniji prognostički faktori su bolesnikovo stanje prije transplantacije, osnovna bolest i dob pri transplantaciji, s tim da su izdvojeno najlošiji rezultati transplantacija zbog fulminantnog hepatitisa bez obzira na etiologiju, gdje se preživljavanje kreće oko 50%. Većina smrtnih ishoda uslijedi u prva tri mjeseca po zahvatu, a krivulja preživljavanja dostiže plato oko jedne godine po transplantaciji koji se zadržava i petnaest godina po zahvatu (za dulje razdoblje nema dovoljno dostupnih podataka).

Kvaliteta života

Kako se stopa preživljavanja u transplantiranih povećavala tako se pozornost sve više počela posvećivati kvaliteti

života. Najveću brigu predstavlja potencijalni razvoj bubrežne disfunkcije povezan ili s pretransplantacijskim hepato-renalnim sindromom, ili s nefrotoksičnim efektima imunosupresijskih protokola. Najučestalija je arterijska hipertenzija koja se prvu po transplantacijsku godinu nađe u dvije trećine bolesnika, ali se kasnije zadrži u kojih dvadesetak posto. Akutna renalna insuficijencija je rijetka komplikacija (oko 5% bolesnika) ali uz visoku smrtnost. Znaci renalne disfunkcije se ukupno nađu u 30% bolesnika nakon transplantacije. Rast u visinu je nakon transplantacije usporen dok god su bolesnici pod visokim dozama kortikosteroida i konačno dosegnuta visina može biti niža od očekivane, Brzo smanjivanje doze steroida može omogućiti nadoknadni rast i ublažiti zaostatak u rastu.

Spolni razvoj nakon transplantacije često je usporen ali u konačnici ne pokazuje odstupanja, a već je više žena transplantiranih u ranoj adolescenciji iznijelo nekomplikirane trudnoće i na svijet donijelo zdravu djecu. Većina djece nakon transplantacije ne pokazuje znakove poremećenog intelektualnog razvoja i pohađaju iste razrede kao i njihovi vršnjaci, uz povremeni zaostatak od jedne godine, dok se odrasli vraćaju u svoje radne sredine u kojima dobro funkcioniraju. Psihološki status i socijalna integracija nakon zahvata slabo su proučeni, ali se uopćeno misli da se mogu smatrati zadovoljavajući, uz veći broj manjih problema. Slabo je proučen i utjecaj na užu obiteljsku zajednicu, ali je poznato da je učestalost razvoda među roditeljima transplantirane djece tek nešto veća no u onih parova koji imaju kronično bolesno dijete (20% razvedenih obitelji nakon transplantacije), odnosno 70% promatranih obitelji normalno funkcioniraju u svakodnevnom životu.

Sadašnjost i budućnost

Četvero od petoro bolesnika koji boluju od smrtonosne bolesti jetre, danas preživljava zahvaljujući transplantaciji uz kvalitetu života koja je bliska normalnoj. U redovitu primjenu uvode se preparati poput takrolimusa i mikofenolaka koji su do sada predstavljali tzv. terapiju spasa u slučaju akutnog odbaciva-

nja. Razvija se i tehnika transplantacije mikroenkapsuliranih hepatocita koji bi preuzeli funkciju tijekom akutne jetrene insuficijencije i tako omogućili oporavak nativnog organa. Nedostatak davaoca i dalje predstavlja najveći problem. Na pomolu je revolucionarna promjena u našem promišljanju imunosupresije koja se temelji na četrdesetogodišnjem Starzlovom radu, u kojoj bi se svi bolesnici pred zahvat prekondicionirali, a potom bili na minimalnoj ili nikakvoj imunosupresiji (6-8).

LITERATURA

1. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R and the UNOS/OPTN. Liver and Intestine Transplantation Committee. Result of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15.
2. Kelly DA. Current results and evolving indications for liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998; 27 (2): 214-21.
3. Vuković J. Transplantacija jetre. *Paediatr Croat*, 1999; 43 (Supl 1): 195-8.
4. Fouquet V, Alves A, Brancherau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: A 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005; 11: 152-60.
5. Brown KA, Moonka D. Liver Transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19 (3): 259-63.
6. www.medscapetransplantation.com
7. Starzl TA et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003; 361: 1502-12.
8. Thi Diem HV, Sokal EM, Janssen M, Otte JB, Reding R. Steroid withdrawal after pediatric liver transplantation: A long-term follow-up study in 109 recipients.

Summary

LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN

J. Vuković

Liver transplantation is accepted therapy for acute or chronic liver failure. Biliary atresia is main indication in pediatric population. New surgical techniques, improvement of old ones, team work and increased public awareness give us hope that this kind of treatment will be available for increasing number of patients with conditions otherwise thought to be incurable. Long-term survival is 80% as far as fifteen years post transplant with very good quality of life.

Descriptors: LIVER TRANSPLANTATION, CHILDREN