

Трансплантација на црн дроб

март-април, Лион, Франција 2015 г.

12.05.2015

ас. д-р Бети Тодоровска
УК за гастроентерохепатологија Скопје

Трансплантација на црн дроб

- ▶ Трансплантација на црн дроб претставува единствена куративна метода за третман на краен стадиум на црнодробна болест.
- ▶ Преживувањето после трансплантација по една година изнесува 87-93%, а после три години повеќе од 75 %.
- ▶ Најчесто се работи за ортотопична трансплантација на црн дроб (најчесто употребувана), но може да биде и хетеротопична

Црнодробната трансплантација во однос на донорот може да биде:

1. кадаверична (од починато лице)-**DDLT (deceased donor liver transplantation)**, при што може да биде искористен целиот црн дроб или пак да се работи за split трансплантација каде левиот лобус (сег. 2 и 3) се користи за деца, а десниот лобус за возрасни.
2. од жив донор – **LDLT (living donor liver transplantation)**, при што за адултен реципиент се зема 60% од црниот дроб на дарителот-најчесто десен лобус (5,6,7 и 8 сегмент), а за дете најчесто 2 и 3 сег. од лев лобус

Црнодробната трансплантација во однос на донорот може да биде:

3. домино трансплантација – црниот дроб се зема од пациент кој се подвргнува на црнодробна трансплантација, кој има некоја метаболопатија, најчесто фамилијарна амилоидична полинеуропатија (FAP) и се дава на повозрасен пациент (над 60 год.) со црнодробна болест кај кој не се очекува да се појавата симптомите на болеста пред крајот од неговиот животен век.

Индикација за црнодробна трансплантација

1. Декомпензирана црнодробна цироза од различна етиологија:
 - ▶ алкохолна цироза на црниот дроб
 - ▶ хронични вирусни хепатитиси (Б и Ц хепатит)
 - ▶ криптогена цироза
 - ▶ автоимун хепатит
 - ▶ холестатски нарушувања (примарна и секундарна билијарна цироза, примарен склерозантен холангитис)
 - ▶ метаболни нарушувања (алфа 1–антитрипсин дефициенција, Вилсонова болест, хемокроматоза , амилоидоза и др).
2. Budd Chiari синдром

Индикација за црнодробна трансплантација

3. Хепато-билијарни малигноми:

- ▶ хепатоцелуларен карцином: (единечен, помал од 5 cm или повеќе од еден нодус со најголем дијаметар на нодус помал од 3 cm, без присутна васкуларна инвазија и без метастази)
- ▶ неуроендокрин тумор на црн дроб
- ▶ холангиокарцином

4. акутна фулминантна хепатална инсуфициенција од било која причина

Контраиндикации за трансплантација на црн дроб:

1. сепса односно неконтролирана системска инфекција
2. неконтролиран системски малигнитет
3. напредната кардиопулмонална болест
4. СИДА, односно ХИВ позитивен пациент со вирусна репликација
5. тешки невро-психијатриски нарушувања

Подготовката на пациентот-реципиент за трансплантација на црн дроб

1. **детална анамнеза и клинички преглед** со преглед по системи
2. **лабораториски анализи:**
 - ▶ крвна група, Rh фактор,
 - ▶ проценка на црнодробната функција (крвна слика, хепатограм со билирубин, INR, протеински статус),
 - ▶ проценка на бубрежната функција (деградациони продукти, креатинин клиренс, електролитен статус, протеинурија, уринокултура),

Подготовката на пациентот-реципиент за трансплантација на црн дроб

- ▶ ендокрин профил: TSH, fT4, глюкоза, HgA1c, cortisol,
- ▶ туморски маркери CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, CA 125, Ca 15-3 (жени),
- ▶ вирусолошка анализа (HBV, HCV, HAV, HIV, CMV, EBV, HSV, VZ),
- ▶ хемостаза со фактори на коагулација (PT, APTT, време на крварење, F II, V, VII, X, VIII, Willebrand, FDP, D-dimeri, Protein C i S, Antitrombin III, Antiphospholipid AT, Layden за FII и FV),
- ▶ автоантитела (ANA, AMA, AsMA, LKM1, SLA, ANCA, alfa1 antitripsin)

Подготовката на пациентот-реципиент за трансплантација на црн дроб

3. Снимања

- ▶ ултразвучен преглед на абдомен со Доплер на абдоминални крвни садови
- ▶ КТ на абдомен со контраст и ангиографија,
- ▶ КТ на торакс (кај НСС, пушачи и фамилијарна анамнеза за карцином на бели дробови),
- ▶ Опционално MRI кај суспекција за НСС и при постоење на историја за хепаторенален синдром.

Подготовката на пациентот-реципиент за трансплантација на црн дроб

4. Консултативни прегледи

- ▶ Кардиолошки преглед:
 - ехокардиографија,
 - ЕКГ,
 - Доплер на каротидни артерии и на артерски и венски крвни садови на долни екстремитети,
 - доколку е потребно коронарографија/ миокардна сцинтиграфија (кај пациенти над 50 години, машки пол, фамилијарна историја за КАБ, постоечки дијабетес мелитус, алкохолна болест на црниот дроб, пушење, хиперлипидемија)
- ▶ Пулмолошки преглед:
 - функционални тестови,
 - спирометрија,
 - Ртг на бели дробови со профил

Подготовката на пациентот-реципиент за трансплантација на црн дроб

4. Консултативни прегледи

- ▶ гинеколошки преглед: вагинален УЗ, PAP тест
- ▶ мамографија (жени над 40 години)
- ▶ гастроскопија (скрининг за присуство на езофагеални варикозитети),
- ▶ колоноскопија (постари од 50 години, фамилијарна историја за КРК, примарен склерозантен холангит, улцерозен колит)
- ▶ психијатриски преглед
- ▶ анестезиолошки преглед
- ▶ по потреба консултативен уролошки, нефролошки, хематолошки, ендокринолошки преглед

Медикаментозен третман при трансплантација на црн дроб

Имуносупресивна терапија

- ▶ Целта на имуносупресијата во клиничка пракса е да се контролира несакан имун одговор, а доколку е можно, да се одбегнат компликациите од имунодефициенцијата .
- ▶ Терапијата за превенција на отфрлањето на графтоот е поделена на:
 1. Индукциона (се состои во употреба на антитела против имуни протеини-**Basiliximab, ATG, ALG**) и се дава на денот на трансплантација
 2. Иницијална – која се дава веднаш по трансплантација, најчесто во повисока доза на комбинација на три имуносупресиви
 3. Терапија на одржување-слична на иницијалната, но во пониски дози кои се намалуваат после одреден период на стабилност на графтоот.

Имуносупресивна терапија

Калцинеурински инхибитори - најупотребувани и најпотентни, но со голема претпазливост при ренално нарушување

1. **Tacrolimus: Prograf** (се дозира два пати дневно) и **Advagraf** (се дозира еднаш дневно)
2. **Cyclosporin (Neoral)**

mTOR инхибитори - ретко се започнува со нив, поради ризик од тромбоза на хепатична артерија, но доколку има ренална инсуфициенција или појава на de novo карцином се лек на избор.

1. **Sirolimus (Rapamune)**
2. **Everolimus (Certican)**

Имуносупресивна терапија

Кортикостероиди – задолжително се започнува со висока доза на денот на трансплантација, но потоа брзо се намалува дозата со тенденција за неколку месеци да се прекине, освен ако претходната примарна болест е од автоимуно потекло (тогаш се одржува минимална доза долгорочно). Лек на избор се и при акутно отфрлање на графтот.

Инхибитори на пуринска синтеза – прават зголемена склоност кон инфекции

1. **Мycophenolate mofetil (Cell Cept)**
2. **Мycophenolic acid**

Медикаментозен третман при трансплантација на црн дроб

- ▶ Профилакса на инфекција со *Pneumocystis carinii*

Trimetoprin/sulfamehoxazole (Bactrim) - поради честа застапеност на *Pneumocystis* пнеумонија потребно е да се прима профилактички од денот на трансплантација се до 6 месеци, а понекогаш и подолго, до 12 месеци.

- ▶ Профилакса на инфекција со **CMV** - оваа терапија се дава доколку донираниот графт бил IgG позитивен за CMV, а реципиентот IgG негативен пред трансплантацијата. Терапијата се започнува 4-5от ден после трансплантацијата и трае 12 недели.

Gancyclovir

Vangacyclovir

Медикаментозен третман при трансплантација на црн дроб

- ▶ **Протокол за третман на претходно постоечка HBV инфекција**

**Хепатитис Б имун глобулин HBIG,
Lamivudin, Tenofovir или Entecavir.**

- ▶ **Останата терапија во зависност од присуство на дијабет, артериска хипертензија, хиперлипидемија, остеопороза и др.**

Рани компликации по трансплантација на црн дроб

1. Примарна афункционалност на графто

- ▶ се среќава кај 5% од трансплантираните
- ▶ се манифестира со енцефалопатија, коагулопатија, намалена синтеза на жолчка, ренално и мултиорганско попуштање
- ▶ хистолошка потврда за хепатоцитна некроза во отсуство на васкуларна компликација
- ▶ најчесто се присутни некои од следните ризик фактори кај донорот: продолжено време на ладна исхемија, нестабилен донор, поголем степен на стеатоза на графто, постар донор, високо ниво на Натриум кај донорот.
- ▶ најчесто има потреба од ретранплантација

Рани компликации по трансплантација на црн дроб

2. **Тромбоза на хепатичната артерија**
 - ▶ води до некроза на графтот
 - ▶ се открива со Доплер ултрасонографија
 - ▶ промптна интервенција (тромбектомија) може да го спаси графтот и да превенира потреба од ретрансплантација
3. **Билијарен leakage или опструкција**
4. **Хеморагија**
5. **Интраабдоминална сепса**
6. **Тромбоза на портната вена или VCI (поретко) и др.**

Рани компликации по трансплантација на црн дроб

7. Акутно отфрлање на графтот

- ▶ не е толку често како кај бубрежна трансплантација
- ▶ се јавува најрано 7 до 10 дена од трансплантацијата, а може и после неколку месеци
- ▶ се докажува со црнодробна биопсија
- ▶ се лекува најчесто со метилпреднизолонски удар и со зголемување на дозата на имunosупресивите.
- ▶ вообичаено не влијае на понатамошната функционалност на графтот.

Касни компликации по трансплантација на црн дроб

1. Хронична алогографт дисфункција-CAD (chronic allograft dysfunction)

- ▶ во минатото се нарекувало хронично отфрлање и вообичаено се работи за целуларно отфрлање
- ▶ се докажува со црнодробна биопсија
- ▶ хистолошки се карактеризира со билијарна дуктопенија, намален број на хепатични артериоли во портниот тракт, артериоларна облитерација,
- ▶ Најголем проблем претставува хуморалното отфрлање (антитело посредувано отфрлање) за кое е потребна употреба на плазмафереза, IVIG (интравенски имуноглобулин) и Rituximab, (многу поскапа терапија)

Касни компликации по трансплантација на црн дроб

2. Ренална дисфункција

- ▶ најчесто предизвикана од CNI имunosупресивите
- ▶ потребен switch во терапијата кон MMF или Sirolimus/Everolimus
- ▶ агресивен третман на артериската хипертензија, дијабетот
- ▶ одбегнување на други нефротоксични лекови
- ▶ одбегнување на контрастни средства

3. Кардиоваскуларни заболувања

4. Дијабетес мелитус

5. Дислипидемија

Касни компликации по трансплантација на црн дроб

6. **Обезитас**
7. **Остеопороза**
8. **Инфекции, најчесто со CMV**
9. **De novo малигноми**
 - ▶ карциноми на кожа-најчест
 - ▶ лимфопролиферативни заболувања PTLD (post transplant lymphoproliferative disease)
 - ▶ колонски канцер-кај PSC и улцеративен колит, но и кај алкохолна етиологија на цирозата поради која е направена OLT.
 - ▶ карцином на езофагус исто така кај алкохолна етиологија
 - ▶ други карциноми како на пр. на вулва, на цервикс, на дојка, на простата.

Касни компликации по трансплантација на црн дроб

10. Рекурентност на основната црнодробна болест

- ▶ хепатитис Ц инфекција-кај 90%
- ▶ PBC-кај 20-50%
- ▶ автоимун хепатитис-кај 20-30%
- ▶ PSC-кај 20-30%
- ▶ хепатитис Б инфекција-кај 10%
- ▶ NAFLD-кај 20-40%

11. De novo црнодробна болест

- ▶ NAFLD-честа, поради присуство на HTA, DM, dyslipidemia
- ▶ AIH-најчесто кај детска популација
- ▶ хепатитис Б и Ц

Следење на пациенти со трансплантација на црн дроб

Честота на follow up на пациентот по испис од болница

- ▶ првиот месец по испис еднаш неделно
- ▶ 2-3 месец по испис-на две недели,
- ▶ 4-12 месец-еднаш месечно
- ▶ после една година, на шест месеци (а ако има потреба и пократко)

Потребни параметри за следење на пациентот

- ▶ телесна тежина
- ▶ крвен притисок и пулс
- ▶ телесна температура

Следење на пациенти со трансплантација на црн дроб

Потребни лабораториски анализи за следење на пациентот

- ▶ крвна слика, хепатограм со билирубин, INR, протеински статус, деградациони продукти, креатинин клиренс, електролитен статус, 24 часовна протеинурија, уринокултура, липиден статус, гликемија со HbA1c, TSH, fT4
- ▶ Концентрација на имunosупресивот во крвта
- ▶ HBsAg и AntiHBs титар за HBV позитивни пациенти
- ▶ HCV RNA за HCV позитивни пациенти

Евалуација на пациентите 1, 5, 10, 15, 20...години после трансплантација

Потребни анализи:

- ▶ крвна слика, CRP, хепатограм со билирубин, INR, протеински статус, деградациони продукти, креатинин клиренс, електролитен статус, 24 часовна протеинурија, липиден статус, гликемија со HbA1c, TSH, fT4
- ▶ Концентрација на имunosупресивот во крвта
- ▶ Туморски маркери: CEA, CA 19-9, CA 125
- ▶ Автоантитела: ANA, AMA, AsMA, LKM, pANCA
- ▶ Вирусолошки профил за HAV, HBV, HCV, CMV, EBV, HIV, Herpes, Toxoplasmosa, Syphilis

Евалуација на пациентите 1, 5, 10, 15, 20...години после трансплантација

Потребни прегледи:

- ▶ ЕКГ и кардиолошки преглед
- ▶ Ртг на бели дробови и пулмолошки преглед
- ▶ Ехо на абдомен со Доплер и со биопсија на црн дроб (само кај пациентите со ХЦВ инфекција се прави секоја година)
- ▶ КТ на абдомен и бели дробови
- ▶ Дерматовенеролошки преглед
- ▶ Гастроскопија
- ▶ колоноскопија

ТРАНПЛАНТАЦИЈА НА ЦРН ДРОБ

МУЛТИ
ДИСЦИПЛИНАРЕН
ПРИСТАП



Лион Франција 2015

