

Transplantul hepatic - indicații, tehnică, rezultate - analiza unei serii clinice de 200 de cazuri

I. Popescu¹, M. Ionescu¹, V. Brașoveanu¹, D. Hrehoreț¹, E. Matei¹, B. Dorobanțu¹, R. Zamfir¹, S. Alexandrescu¹, M. Grigorie¹, D. Tulbure², L. Popa², M. Ungureanu², D. Tomescu², G. Droc², H. Popescu², A. Cristea², L. Gheorghe³, S. Iacob³, C. Gheorghe³, M. Boros⁴, I. Lupescu⁴, L. Vlad⁵, V. Herlea⁶, M. Croitoru⁷, P. Platon⁷, A. Alloub¹

¹Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București

²Centrul Anestezie și Terapie Intensivă, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București

³Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București

⁴Centrul de Radiologie, Imagistică Medicală și Imagistică Nucleară, Institutul Clinic Fundeni, București

⁵Laborator de Cercetare Microbiologie, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București

⁶Departamentul de Anatomie Patologică și Prosecutură, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București

⁷Institutul de Boli Cardio-vasculare "C.C. Iliescu", București

Rezumat

Introducere: Inițial considerat experimental, transplantul hepatic (TH) a devenit o metodă terapeutică de elecție pentru pacienții cu afecțiuni hepatice terminale.

Material și Metodă: În perioada aprilie 2000 - octombrie 2009 au fost realizate 200 de TH la 190 pacienți (10 retransplantări) atât la adulți cât și la copii, studiul de față reprezentând analiza retrospectivă a acestui lot. Au fost transplantați 110 bărbați și 80 femei, din care 159 adulți și 31 copii, cu vârsta cuprinsă între 1 și 64 ani (vârsta medie - 39,9 ani). În cazul adulților principală indicație au reprezentat-o cirozele de etiologie virală, iar în segmentul pediatrie - glicogenozele și atrezia biliară. Au fost efectuate următoarele tipuri de transplant hepatic: cu ficat întreg de la donator în moarte cerebrală (143), cu ficat de donator viu (46), cu ficat împărțit (6), cu ficat

redus (4) și un transplant domino.

Rezultate: Supraviețuirea postoperatorie imediată a fost de 90% (170 pacienți). Supraviețuirea pacientului și a grefei la 1 și 5 ani au fost de 76,9% și 73,6%, respectiv 71% și 68,2%. Complicațiile precoce au apărut la 127 pacienți (67%). Complicațiile tardive au fost înregistrate la 71 pacienți (37,3%). Mortalitatea intra- și postoperatorie imediată a fost de 9,5% (18 din 190 pacienți).

Concluzii: Rezultatele actuale sunt comparabile cu cele de la nivel internațional, în condițiile în care în programul de transplant hepatic din Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni se efectuează practic toate tipurile de transplant hepatic cunoscute în prezent.

Cuvinte cheie: transplant hepatic, indicații, tehnică chirurgicală

Correspondență: Prof. Dr. Irinel Popescu
Centrul de Chirurgie Generală și Transplant
Hepatic, Institutul Clinic de Boli Digestive și
Transplant Hepatic Fundeni, București
Șos. Fundeni nr 258, 022328, România
Tel./Fax +4-021.318.04.17
E-mail: irinel.popescu@icfundeni.ro

Abstract

Liver transplantation - indications, surgical technique, results - the analysis of a clinical series of 200 cases

Introduction: Initially considered experimental, liver transplantation (LT) has become the treatment of choice for the

patients with end-stage liver diseases.

Material and Methods: Between April 2000 and October 2009, 200 LTs (10 reLTs) were performed in 190 patients, this study being retrospective. There were transplanted 110 men and 80 women, 159 adults and 31 children with the age between 1 and 64 years old (mean age – 39.9). The main indication in the adult group was represented by viral cirrhosis, while the pediatric series the etiology was mainly glycogenosis and biliary atresia. There were performed 143 whole graft LTs, 46 living donor LTs, 6 split LTs, 4 reduced LTs and one domino LT. **Results:** The postoperative survival was 90% (170 patients). The patient and graft one-year and five-year survivals were 76.9%, 73.6% and 71%, 68.2%, respectively. The early complications occurred in 127 patients (67%). The late complications were recorded in 71 patients (37.3%). The intra-operative and early postoperative mortality rate was 9.5% (18 patients).

Conclusions: The Romanian liver transplantation program from Fundeni includes all types of current surgical techniques and the results are comparable with those from other international centers.

Key words: liver transplantation, indications, surgical techniques

Introducere

Inițial considerat experimental, transplantul hepatic (TH) a devenit o metodă terapeutică de elecție pentru pacienții cu afecțiuni hepatice terminale. Frecvența crescută a afecțiunilor hepatice, atât în rândul adulților cât și al copiilor, precum și costul important al unui astfel de procedeu în străinătate, au impus demararea unui program de TH în Institutul Clinic Fundeni.

Primul TH a fost efectuat în centrul nostru pe 21 iunie 1997. Pacientul a decedat în perioada postoperatorie imediată prin insuficiență multiplă de organe (1). A urmat o perioadă de pionierat cu alte trei cazuri soldate cu decesul pacienților prin non-funcție primară, accident vascular cerebral hemoragic și, respectiv, insuficiență hepatică (2). Analiza minuțioasă a acestor cazuri, precum și îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale, a măsurilor de anestezie și terapie intensivă și a dotării tehnice au condus la relansarea programului de TH în anul 2000.

Lucrarea de față își propune analiza a 200 TH efectuate în Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic din cadrul Institutului Clinic Fundeni în perioada aprilie 2000 - octombrie 2009.

Experiențe preliminare ale TH din centrul nostru au fost prezentate în studii anterioare (3-6).

Material și Metodă

În perioada anterior amintită au fost realizate 200 de TH la 190 pacienți (10 retransplantări) atât la adulți cât și la copii, studiul de față reprezentând analiza retrospectivă a acestui lot.

Pacienții s-au aflat pe lista de așteptare a Institutului Clinic Fundeni și au fost transplantați conform severității afecțiunii hepatice – MELD și gradului de urgență stabilite de comisia multidisciplinară.

Au fost transplantați 190 de pacienți: 80 femei și 110 bărbați, din care 159 adulți și 31 copii, cu vârsta cuprinsă între 1 și 64 ani (vârsta medie - 39,9 ani).

Indicațiile se regăsesc în *Tabelul 1*.

De menționat printre cauzele rare de transplant: un caz de hepatoblastom recidivat, un caz de limfom hepatic primitiv, un caz de fructozemie ereditară și un caz de hipercolesterolemie familială.

Indicațiile de retransplantare au fost imediate - tromboză de arteră hepatică (5 cazuri), tromboză de venă portă (1 caz), fistulă biliară persistentă asociată cu sindrom "small-for-size" (1 caz), sau la distanță prin recidiva bolii inițiale (2 cazuri) și rejețul cronic (1 caz).

Tehnica chirurgicală (7) a fost realizată în diverse variante – cu ficat de la donator în moarte cerebrală (ficat întreg, redus, împărțit), cu ficat de la donator viu, transplant domino. Tehnica chirurgicală cuprinde 4 etape:

- operația la donator constă fie în prelevarea întregului ficat (donator în moarte cerebrală, donator domino) fie a unui fragment hepatic (segmente 2-3, hemificat stâng sau drept) cu pediculii aferenți;
- operația de "back-table" – de preparare a grefei;
- operația la primitor este o dublă procedură și constă în hepatectomia totală cu sau fără păstrarea venei cave inferioare retrohepatice și este urmată de transplantarea propriu-zisă prin realizarea anastomozelor vasculare (cavă, portală, arterială) și biliară (coledoco-coledociană cu sau fără tub Kehr sau hepatico-jejunoanastomoză pe ansă în Y tip Roux).

Au fost efectuate următoarele tipuri de transplant hepatic: cu ficat întreg de la donator în moarte cerebrală - 143, cu ficat de donator viu - 46 (20 la adult și 26 la copil), cu ficat împărțit - 6, cu ficat redus 4 și un transplant domino.

Caracteristicile donatorilor în moarte cerebrală – 150 – se regasesc în *Tabelul 2*.

Tabelul 1.

Indicația de transplant	Număr pacienți
Ciroză VHB + VHD	32
Ciroză VHC	31
Ciroză VHB	28
Hepatocarcinom pe ciroză	25 (1 - fibrolamelar)
Ciroză VHB + VHC	3
Ciroză biliară primitivă/secundară	16
Boala Wilson	13
Ciroză toxic-nutrițională	10
Atrezie biliară	7
Glicogenoză	5
Fibroza hepatică	3
Ductopenie	2
Altele	15

Tabelul 2.

Vârsta medie	30 ani (6-66)	
Sex F/B	60/90	
Grupa sanguină	0	49
	A	59
	B	26
	AB	16
Cauza decesului	TCC	91
	AVC	56
	Tumora cerebrală	2
	Intoxicație cu metanol	1

TCC – traumatism cranio-cerebral, AVC – accident vascular cerebral

Caracteristicile donatorilor vii (N = 46) sunt prezentate în Tabelul 3.

În cazul transplantului domino, donatorul a fost reprezentat de o pacientă cu hipercolesterolemie familială, cazul fiind publicat anterior (6, 8).

Imunosupresia s-a realizat în două etape:

- Inducția, în cursul fazei anhepatice cu steroizi sau cu anticorpi monoclonali.
- Menținerea, prin triplă asociație inhibitor de calcineurină (tacrolimus sau ciclosporină), antimetabolit (micofenolat) și steroizi.

Având în vedere polimorfismul etiologic, dar și cel tehnic, evoluția a înregistrat o mare variabilitate individuală. În perioada postoperatorie imediată au fost susținute și monitorizate funcțiile vitale în paralel cu urmărirea atentă a evoluției grefei, precum și a nivelului plasmatic al inhibitorului de calcineurină. S-a realizat profilaxia infecțiilor virale atât pentru citomegalovirus, cât și pentru virusul hepatitic B. Profilaxia citomegalovirusului s-a realizat fie cu valganciclovir sau ganciclovir, 3 luni postoperator, și ori de câte ori determinările IgM antiCMV au fost pozitive. Profilaxia recidivei hepatitei B s-a efectuat atât cu imunoglobulină, cât și cu lamivudină.

Rezultate

Supraviețuirea postoperatorie imediată (0-30 zile) a fost de 90% (170 pacienți).

Supraviețuirea pacientului și a grefei (Fig. 1 și 2) la 1 și 5 ani au fost de 76,9% și 73,6%, respectiv 71% și 68,2%.

La momentul redactării acestei lucrări 136 pacienți sunt în viață, primul pacient transplantat hepatic cu succes va împlini 10 ani în aprilie 2010. Grupul pediatric (18 copii) cuprinde 4 preșcolari și 14 elevi. Lotul de adulți cuprinde 118 pacienți – 117 fiind reintegrați social, 66 pacienți reintegrați profesional (56%). În ceea ce privește reintegrarea socio-profesională pe segment de vârstă, cea mai mare proporție o au pacienții cu vârsta cuprinsă între 30-40 ani (12 pacienți) – 91,7%.

Complicațiile precoce (primele 30 de zile postoperator) au apărut la 127 pacienți (67%). Cele mai frecvente complicații locale au fost: biliare (42), vasculare – tromboze sau stenoze

Tabelul 3.

Vârsta medie	32 ani (20-53)	
Sex F/B	33/13	
Tip greafă	Segmente 2-3	22
	Hemificat stâng	3
	Hemificat stâng + segm 1	2
	Hemificat drept	19
Morbiditate postoperatorie 12/46 (26%)	Fistulă biliară	6
	Abces peritoneal	2
	Supurație de plagă	2
	Disfuncție hepatică	1
	Eviscerație blocată	1

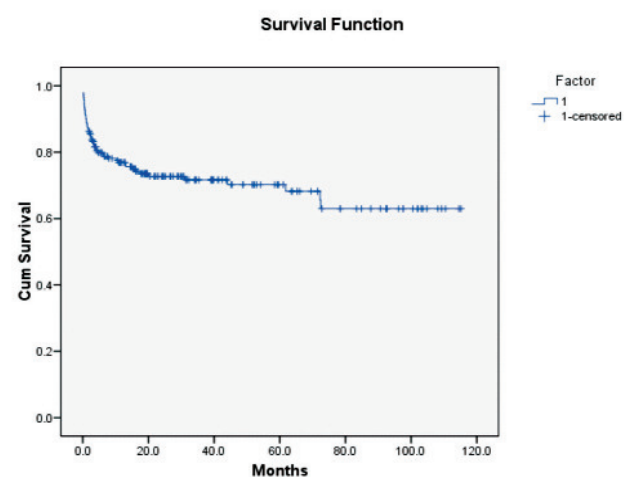


Figura 1. Supraviețuirea pacientului

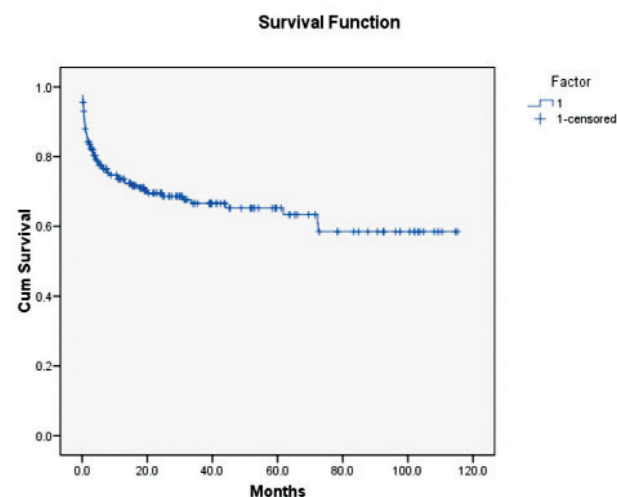


Figura 2. Supraviețuirea grefei hepatice

arteriale sau venoase (23), hemoragice (23) sau infecțioase abdominale (peritonită/abces peritoneal) (18) sau cutanate/subcutanate (3), sindromul "small-for-size" (6).

Complicațiile biliare precoce au fost reprezentate de fistule (33) și stenoze (9) biliare. Tratamentul a fost chirurgical (32) sau non-chirurgical (10). În cazurile cu reintervenție s-a practicat hepatico-jejunoanastomoză pe ansă în Y a la Roux (24) sau refacerea anastomozei (8).

Exemplu: Pacientul H.N., 37 ani, a fost transplant cu ficat întreg pentru colangită sclerogenă primitivă și a dezvoltat la 2 săptămâni postoperator sindrom de colestază; evaluarea imagistică a arătat stenoză de anastomoză coledoco-coledociană (Fig. 3) și a impus reintervenția și conversia la anastomoză hepatico-jejunală pe ansă în Y a la Roux, cu evoluție favorabilă.

Trombozele arteriale (14 cazuri) au fost diagnosticate angiografic, manevră care a permis și detrombozarea cu succes și injectarea de substanțe trombolitice și plasarea unui cateter pentru administrarea de substanțe vasodilatatoare (3 cazuri). Eșecul metodei a impus reintervenția chirurgicală cu refacerea anastomozei (6 cazuri) sau retransplantarea de urgență (5 cazuri). Complicație gravă a transplantului hepatic, tromboza de arteră hepatică s-a soldat cu 6 decese.

Exemplu: Pacientul B.D., 19 ani, a fost transplantat cu hemificat drept pentru boala Wilson cu ciroză hepatică, și a dezvoltat la 3 zile postoperator tromboză arterială diagnosticată și tratată angiografic (Fig. 4), ulterior cu retrombozare, ceea ce a impus retransplantarea de urgență cu ficat întreg în ziua a 15, cu evoluție ulterioară favorabilă.

Am înregistrat de asemenea un caz de debit arterial scăzut ce a impus reintervenția chirurgicală de urgență și refacerea anastomozei arteriale.

Stenoza arterei hepatice confirmată angiografic (Fig. 5) a fost înregistrată într-un caz și a impus reintervenția chirurgicală cu refacerea anastomozei prin interpoziție de grefon de Goretex cu evoluție ulterioară favorabilă.

Tromboza de venă portă (3 cazuri) a impus reintervenția cu refacerea anastomozei (2 cazuri) sau retransplantarea (un caz).

Exemplu: Pacientul C.A., 12 ani, a fost transplantat cu hemificat stâng pentru colangită sclerogenă primitivă și a dezvoltat în prima zi postoperator tromboză de venă portă ce a necesitat 2 reintervenții cu detrombozare și refacerea anastomozei portale, urmate de retrombozare. În aceste condiții s-a efectuat retransplant de urgență cu ficat întreg, cu evoluție favorabilă.

S-a înregistrat și o stenoză portală, fără impact hemodinamic, care nu a necesitat tratament.

Tromboza combinată de arteră hepatică și venă portă (un caz) a necesitat reintervenție de urgență cu refacerea celor două anastomoze, dar în contextul insuficienței hepatice secundare acesta a decedat.

Complicațiile hemoragice - 23 cazuri - (hemoperitoneu, hematoame abdominale sau parietale) au impus reintervenția de urgență.

Complicațiile septice abdominale au fost rezolvate prin reintervenție (14 cazuri - 10 cazuri cu peritonită generalizată și 4 cazuri cu abces peritoneal), fie prin drenaj percutanat (ghidat

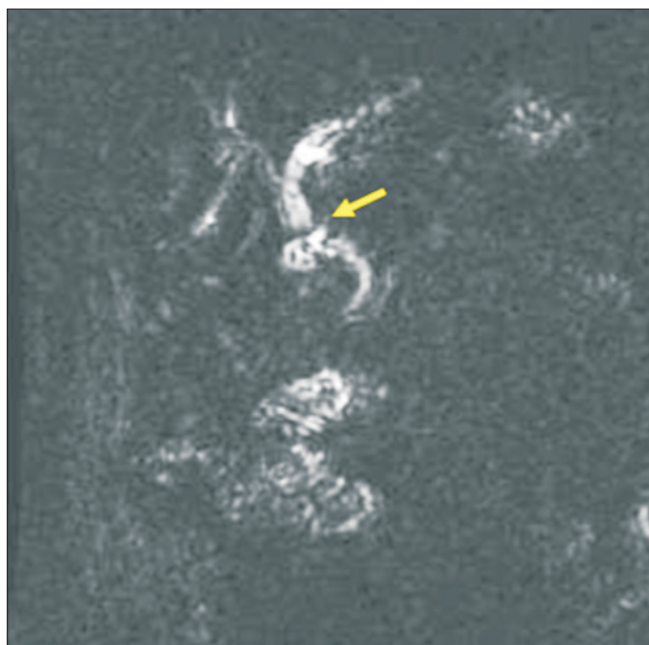


Figura 3. Aspect colangioRMN al stenozei coledoco-coledociene

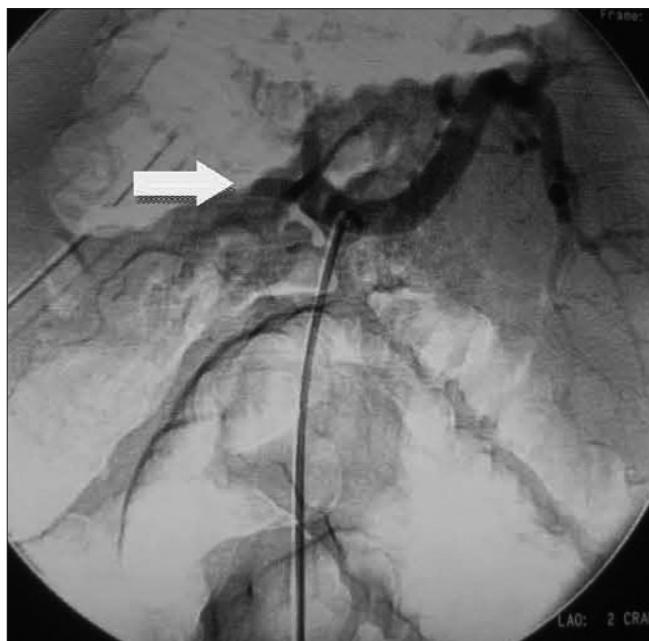


Figura 4. Tromboza completa de artera hepatica - aspect angiografic

ecografic sau tomografic) (4 cazuri - abcese peritoneale). Infecțiile țesutului cutanat și subcutanat (fascită) au necesitat debridarea chirurgicală, dar în contextul evoluției septic grave și a imunosupresiei s-au înregistrat două decese.

Sindromul «small-for-size» complicație specifică transplantului hepatic de la donator viu, a fost tratat conservator (3 cazuri) sau chirurgical (3) practicându-se ligatura de arteră splenică în toate situațiile, iar într-un caz a fost asociat un șunt porto-cav temporar.

Complicațiile generale din aceeași perioadă au fost

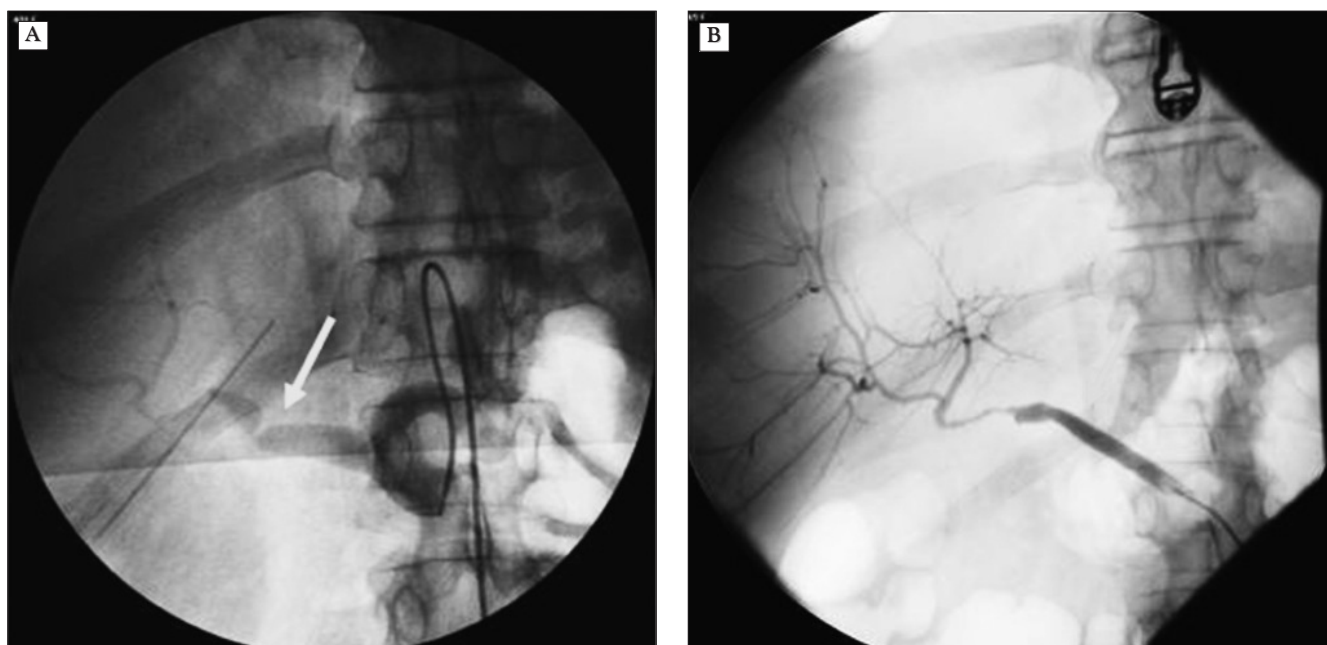


Figura 5. (A) Stenoză de arteră hepatică – aspect angiografic. (B) Aspect după refacerea anastomozii cu interpoziție de grefon

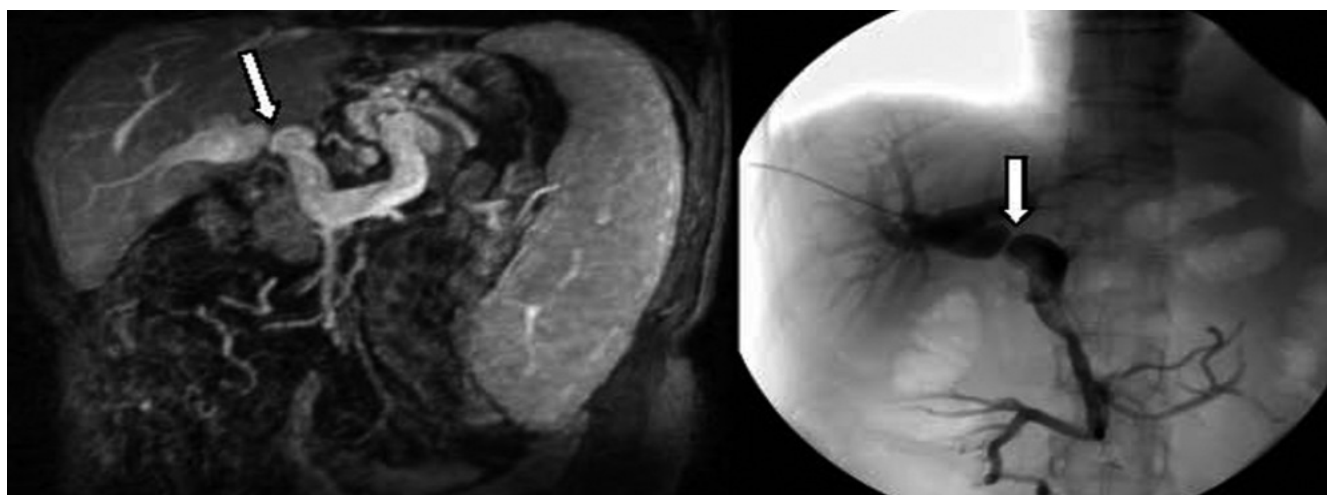


Figura 6. Stenoză de venă portă – aspect angioRMN (A) și angiografic (B)

reprezentate de complicații neurologice (35 cazuri), renale (20 cazuri), respiratorii (18 cazuri) și cardio-vasculare (6 cazuri) și hemoragie digestivă superioară (5 cazuri). Tratamentul a fost specific fiecărei patologii.

Complicațiile tardive au fost înregistrate la 71 pacienți (37,3%) – biliare (20 cazuri), vasculare (6 cazuri), precum și recidiva bolii inițiale – infecția cu virusul hepatitic C (14 cazuri), infecția cu virusul hepatitic B (2 cazuri), hepatocarcinom (4 cazuri), hepatită autoimună (1 caz), fibroză hepatică (1 caz) și ciroză alcoolică (1 caz).

Complicațiile biliare tardive, traduse prin stenoze, au fost tratate fie prin dilatație endoscopică și/sau stent (7 cazuri), iar când metoda nu a dat rezultate, cazul a fost rezolvat chirurgical (13 cazuri).

Complicațiile vasculare au fost reprezentate de stenoza arterei hepatice (1 caz), tromboza arterei hepatice (1 caz) și stenoza venei porte (4 cazuri).

Stenoza arterei hepatice a fost parțială, probabil atero-matoasă, fără impact asupra grefei, pacientul fiind urmărit și având o evoluție clinică și biochimică favorabilă.

Tromboza arterei hepatice a fost evidențiată la un pacient cu complicații biliare persistente, acesta decedând prin colangită și insuficiență multiplă de organe.

În cazul stenozelor de venă portă (Fig. 6): 2 cazuri cu stenoză moderată care nu au necesitat tratament și alte 2 care au fost dilatate percutanat, un caz a evoluat însă cu restenoză la un an cu hipertensiune portală și hipersplenism și a necesitat splenectomie.

Recidiva infecției cu VHC a necesitat reducerea nivelului de imunosupresie și inițierea tratamentului specific cu interferon și ribavirină. Din cei 14 pacienți, 4 au dezvoltat ciroză hepatică, 3 dintre aceștia decedând.

Recidiva hepatocarcinomului (4 cazuri) s-a înregistrat la 2 pacienți în afara criteriilor Milano prin metastaze ganglionare și la nivelul grefei, respectiv, metastaze osoase și alți 2 pacienți ce îndeplineau criteriile Milano și s-au tradus prin carcinomatoză peritoneală, respectiv metastaze osoase și la nivelul grefei. Pacientul cu carcinomatoză a decedat înaintea tratamentului oncologic. Tratamentul recidivei a constat în tratament chimioterapic (Nexavar) și radioterapic, cu stabilizarea leziunilor oncologice într-un caz și progresia acestora în alte 2 cazuri urmate de deces.

S-au înregistrat și neoplazii “de novo” – 5 pacienți – o pacientă a dezvoltat un cancer de col uterin (radioterapie urmată de tratamentul chirurgical) și ulterior cancer pulmonar (chimio- și radioterapie), 2 pacienți cu carcinom spinocelular (tratament chirurgical și radioterapie), o pacientă cu cancer lingual (tratament chirurgical și radioterapie) și un pacient cu limfom non-hodgkinian (în curs de evaluare oncologică).

Discuții

Indicația transplantării

TH este indicat în trei mari categorii de afecțiuni hepatice:

- hepatopatii în stadiu terminal – “end-stage liver diseases”;
- insuficiență hepatică acută;
- afecțiunile hepatice metabolice care nu au altă alternativă.

Dacă inițial TH era privit ca o măsură “life-saving” în cazul afecțiunilor terminale ale ficatului, actual se remarcă o modificare a indicațiilor cu includerea unor stadii mai puțin avansate, dar care interferează cu o calitate adecvată a vieții (9, 10). Așa cum este raportat la nivel internațional (www.eltr.org, www.unos.org), și în lotul nostru frecvența cea mai mare o au cirozele hepatice virale (VHC, VHB, VHD) în cazul adulților și afecțiuni metabolice și colestatice în cazul sectorului pediatric.

Ciroza toxic-nutrițională este o indicație care necesită o evaluare neuro-psihiatrică minuțioasă concretizată printr-o abstenție de cel puțin 6 luni (11). În lotul studiat au fost 10 pacienți cu ciroză toxic-nutrițională, o singură recidivă soldată cu decesul pacientului la 6 ani posttransplant.

Din patologia malignă hepatică, hepatocarcinomul reprezintă principala indicație. TH tratează atât afecțiunea malignă, cât și terenul pe care acesta se dezvoltă (12). De cele mai multe ori, în cazul HCC care întrunește criteriile Milano (13) se utilizează lista de așteptare și de obicei pacienții beneficiază de un ficat întreg (de cele mai multe ori un ficat marginal), pe când pentru pacienții cu HCC ce depășesc criteriile Milano se poate utiliza grefa hepatică prelevată de la donator viu. Lotul nostru a fost alcătuit din 25 pacienți – 17 îndeplinind criteriile Milano. Pretransplant

s-au utilizat tehnici de “bridging” în cazul a 18 pacienți (TACE – 14 cazuri, ablație cu radiofrecvență – 1 caz, terapie combinată – 3 cazuri). Optsprezece pacienți au beneficiat de transplant cu ficat întreg.

În lotul studiat a fost decelat la examenul histo-patologic un hepatocarcinom incidental în cazul unui pacient transplantat pentru ciroză hepatică VHB.

Boala Wilson reprezintă atât o indicație electivă (formă evolutivă cu ciroză hepatică), cât și una de urgență (formă cu insuficiență hepatică fulminantă) (14, 15). În lotul studiat transplantul hepatic a fost realizat de urgență în 3 cazuri și electiv în 10 cazuri.

Ciroza biliară primitivă și colangita sclerogenă primitivă s-au regăsit într-o proporție relativ redusă în lotul nostru – 9 %.

Patologia hepatică pediatrică a fost dominată de atrezia biliară și glicogenoze.

Donatorii

Numărul insuficient de donatori în moarte cerebrală și lista de așteptare din ce în ce mai lungă, au determinat găsirea de noi tehnici de TH (ex. TH cu ficat împărțit, TH domino), acceptarea donatorilor marginali, dar și apariția unei categorii de donatori – donatorul viu. Definirea categoriei donatorilor marginali este relativă, însă există câteva criterii orientative cum ar fi vârsta, steatoza hepatică, infecțiile cu virusuri hepatice în antecedente, spitalizarea în unitățile de terapie intensivă, hipernatremia. Utilizarea lor devine din ce în ce mai frecventă, mai ales, în cazul hepatocarcinomului sau indicațiilor de urgență. Ficatul provenit de la donatorii vârstnici sau cel macrosteatozic necesită însă un timp de ischemie rece scurt. Infecțiile cu virusuri hepatice în antecedente (lipsa replicării virale, probe hepatice normale) permit utilizarea grefelor la pacienții cu ciroză cu aceeași etiologie (16).

Tehnica transplantării

TH s-a dezvoltat grație progreselor multiple înregistrate în domeniul prelevării și preservării, ameliorării tehnicilor chirurgicale și de terapie intensivă, imunologice – imunosupresive.

Programul de transplant hepatic din Institutul Clinic Fundeni a depășit etapa de pionierat prin efectuarea a peste 30 de proceduri în ultimii 3 ani, cu ameliorarea rezultatelor, cu o supraviețuire postoperatorie imediată de 90%, cu scăderea ratei morbidității și mortalității. Acestea au fost posibile grație unei selecții mai bune, dar și îmbunătățirii tehnicilor chirurgicale în raport cu literatura și experiența personală, a procedurilor de anestezie și terapie intensivă, protocoalelor moderne de imunosupresie. Numărul în continuă creștere, precum și penuria de grefe ne-a determinat să utilizăm toate tehnicile chirurgicale.

TH cu ficat întreg a cunoscut o serie de modificări sub aspectul realizării anastomozelor.

Dacă inițial hepatectomia la primitor se făcea în bloc cu vena cavă inferioară și refacerea continuității venoase însemna două anastomoze termino-terminale supra- și infrahepatic,

actual porțiunea retrohepatică este păstrată, iar anastomoza cavo-cavă se poate realiza în maniera “piggy-back” (termino-laterală), latero-laterală (Belghiti) sau cu cavoplastie la nivelul venei cave inferioare a primitorului în vederea obținerii unui outflow adecvat.

Anastomoza portală se realizează în maniera termino-terminală cu realizarea “factorului de creștere” având ca scop prevenirea stenozei vasculare. Tromboza venei porte nu mai constituie o contraindicație absolută pentru TH. Un caz de tromboză portală extensivă a primitorului a impus efectuarea unei hemitranspoziții cavo-portale în vederea asigurării fluxului portal al grefei. De asemenea am utilizat în cazurile cu hipertensiune portală excesivă șunturi porto-cave temporare.

Anastomoza arterială a fost realizată fie direct, fie prin reconstrucție vasculară în cazul variantelor anatomice. În cazul anastomozei directe, s-au utilizat trunchiul celiac cu patch aortic de la donator și artera hepatică comună a primitorului. În cazul implantării directe în aortă am utilizat grefoane vasculare implantate infrarenal.

Imunosupresia

Multitudinea de agenți imunosupresori a permis o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii grefei și pacientului.

Clasic se utilizează tripla asociere – inhibitor de calcineurină (tacrolimus sau ciclosporină), antimetabolit (micofenolat) și steroizi. În privința inhibitorului de calcineurină se preferă tacrolimusul, fiind asociat cu rata scăzută a rejetului acut, a formelor corticorezistente sau refractare (17). În cazul infecției cu VHC se preferă ciclosporina, studii *in vitro* demonstrând efectul antiviral al acesteia (18).

În cazurile cu encefalopatie sau sindrom hepato-renal inducția a fost realizată cu anticorpi monoclonali, ce a permis introducerea tardivă în ziua a 7-a postoperator a inhibitorului de calcineurină, diminuând astfel efectele neuro- și nefrotoxice.

Dacă inițial schema de triplă terapie era menținută 3 luni, cu suprimarea antimetabolitului și apoi a steroizilor la un an, actual se încearcă o suprimare rapidă și a corticoterapiei, astfel încât pacientul rămâne de cele mai multe ori cu monoterapie începând din luna a 3-a, excepție făcând bolile autoimune la care este necesară asocierea corticoterapiei.

Complicațiile postoperatorii

Morbiditatea postoperatorie (primele 30 de zile) în cazul TH este raportată variabil, de la 4,1% (19) la 50% (20) și este dominată de complicațiile hemoragice, dar și de cele ale anastomozelor vasculare (artera hepatică, vena portă, anastomoza cavă) sau biliară.

Complicațiile arterei hepatice au o frecvență între 11 și 39% și sunt asociate cu cele biliare (21) datorită vascularizației exclusiv arteriale a arborelui biliar. Acestea se pot traduce fie prin stenoze sau tromboze ale arterei hepatice. Stenoza se poate trata fie prin dilatarea angiografică percutanată și/sau plasarea unor stenturi (22), eșecul acestor metode dictând refacerea chirurgicală a anastomozei. Tromboza arterială mai frecventă în cazul transplantului de la donator viu, recunoaște ca și

factori de risc un raport mic între vârsta donatorului/primitorului, factori imunologici, tulburări de coagulare, infecția citomegalică (23). Tratamentul se poate realiza fie angiografic – detrombozare și plasarea unor catetere prin care se pot introduce substanțe fibrinolitice sau vasodilatatoare, fie chirurgical – refacerea anastomozei sau retransplantul.

Tromboza de venă portă – mai rară decât tromboza arterială (1-3%) (24), se manifestă prin insuficiență hepatică și hipertensiune portală. Tratamentul constă în funcție de gradul trombozei în revascularizare (litică, radiologică, chirurgicală) sau retransplantare.

Obstrucția efluentului venos hepatic este posibilă în cazul utilizării tehnicii “piggyback” (prin stenoză, torsiune), cu producerea unui “sindrom Budd-Chiari acut”, cu hipertensiune portală severă și stază venoasă subdiafragmatică. Dacă nu se intervine prompt, fie prin instalarea unei endoproteze (25), fie prin realizarea unei anastomoze între VCI infrahepatică a grefei TL la VCI suprarenală a primitorului, rezultatul este pierderea grefei (26). Această complicație este mult mai rară în cazul anastomozei recomandată de Belghiti și aproape inexistentă în cazul cavoplastiei.

Complicațiile biliare survin cu o incidență de aproximativ 7-29% în cazul ficatului întreg (27) și pot fi reprezentate de dehiscențe anastomotice sau stenoze. Majoritatea complicațiilor lor pot fi rezolvate endoscopic prin dilatare și/sau plasarea unui stent.

Complicațiile generale cele mai frecvente se clasifică în respiratorii, cardio-vasculare, renale, neuro-psihiatrice și infecțioase.

Complicații respiratorii apar la aproape două treimi dintre pacienții transplantați hepatic (7, 28) sub formă de pleurezii, pneumonii (cu germeni Gram negativi), bronhopneumonii, atelectazii sau edem pulmonar acut (29). Având în vedere complexitatea procedurii chirurgicale și statusul pacientului, în urma transfuziilor pot apărea ARDS sau ALI, necesitând ventilație mecanică pe perioade îndelungate. Factorii asociați cu insuficiență respiratorie acută postoperatorie sunt pneumonia, disfuncția grefei, pleurezia, sepsisul și statusul nutrițional precar. Deși sindromul hepatopulmonar la cirotici nu mai constituie o contraindicație pentru TH, acesta reprezintă un factor prognostic negativ (30).

Complicațiile cardio-vasculare sunt reprezentate de hipertensiunea arterială, ischemia miocardică (mai frecventă la pacienții peste 60 de ani, la diabetici, la obezi, la cei cu hipertensiune arterială sau la cei cu antecedente familiale de boală coronariană), aritmii, stopul cardiac și chiar moartea subită.

Complicațiile renale - insuficiența renală acută posttransplant are o frecvență de 18% (31), consecință a afectării renale progresive datorată imunosupresoarelor de bază.

Complicațiile neurologice prezintă o incidență estimată a fi între 2,8 și 47% din pacienți (32, 33) și se pot traduce prin alterări discrete ale statusului mental, deficite focale până la convulsii, comă și, chiar, deces. Etiologia este plurifactorială, un rol primordial jucându-l inhibitorii de calcineurină (34), mai frecvente în cazul tacrolimusului. Apariția acestor manifestări impune ajustarea dozei, conversia la ciclosporină sau

chiar renunțarea la inhibitorii de calcineurină.

Tulburările neuropsihice survin pe fondul alterărilor deja existente la candidații cu afecțiuni hepatice în stadiu terminal (encefalopatie hepatică sau/și portal-hipertensivă) de la tulburări cognitive discrete, disfuncții sexuale, alterări ale ritmului circadian, la delir și tulburări ale conștienței (35). Factori predictivi pentru apariția acestor tulburări psihice ar fi hepatopatiile de etiologie alcoolică sau metabolică, ventilația mecanică pretransplant, scorul MELD mai mare de 15 și TH nonelectiv (36). În perioada imediat posttransplant, pentru motive care nu sunt în întregime cunoscute (vulnerabilitate crescută la modificările homeostaziei sanghine după o suferință cronică datorată bolii inițiale) o serie de pacienți prezintă encefalopatie (delirium) cu nuanțe diferite de manifestare.

Pacienții transplantați prezintă un risc crescut de cancer (limfoame, carcinoame, sarcoame) (37). Factorii incriminați în geneza acestor neoplazii ar fi imunodepresia și dezvoltarea virusurilor oncogene. Neoplaziile "de novo" la pacienții cu transplant hepatic reprezintă a doua cauză de deces tardiv, după afecțiunile cardiovasculare, având o incidență de 5-15% (38).

O problemă importantă a programelor de transplant este recidiva bolii.

Rata de recidivă a hepatitei B post-TH în lipsa unui tratament antiviral este de 80% cu o mortalitate care poate înregistra valori de până la 50%. Reinfectia grefei hepatice se înregistrează în prima lună post-TH. Factorul de risc cel mai important pentru reinfectie este activitatea virală pretransplant (ADN-VHB, Ag HBe). Tratamentul ideal este cel profilactic (obținerea unui titru optim de anticorpi anti-HBs). Acest obiectiv se realizează prin imunizare pasivă (administrare posttransplant de imunoglobulină umană) și prin terapie antivirală (lamivudină atât pre- cât și posttransplant). (39)

Hepatita C este boala care recidivează cel mai frecvent după TH (histologic hepatita recurentă se înregistrează la aproximativ 50% din pacienți la un an, iar 15-30% din aceștia dezvoltă ciroză în primii 5 ani). Soluția cea mai bună pare a fi terapia combinată (interferon și ribavirină) care este urmată de răspuns virusologic în 25-30% din cazuri, acesta menținându-se însă în timp doar la 10-15% din pacienți. Retransplantarea pentru recurența acestei boli rămâne controversată datorită rezultatelor slabe.

Hepatita autoimună are o rată de recidivă este de aproximativ 30%. De cele mai multe ori pacienții sunt inițial asimptomatici, diagnosticul fiind sugerat de creșterea transaminazelor și stabilit cu certitudine de biopsia hepatică. Tratamentul constă în creșterea dozei de corticoizi.

Colangita sclerogenă primară poate să recidiveze până la 20% din cazuri. Supraviețuirea pare să nu fie afectată semnificativ. Nu există criterii standardizate de diagnostic al recurenței, acestea fiind practic aceleași ca și pentru boala inițială (biopsie, colangiografie).

Ciroza alcoolică are rată de recidivă de aproximativ 30% chiar și atunci când perioada de abținere pre-TH este de 6 luni. Diagnosticul este identic cu al bolii inițiale, biopsia decelând steatoză, fibroză și ciroză. Este important diagnosticul diferențial cu hepatita steatozică non-alcoolică

(care se asociază de obicei cu obezitate, diabet sau toxicitate medicamentoasă).

Deși experiențele inițiale au fost puțin încurajatoare în privința indicației hepatocarcinomului în transplantul hepatic, studii recente au arătat că selecția pacienților este un factor crucial care influențează rezultatele post-TH. Dimensiunea (diametrul tumorii peste 5 cm), stadiul (invazia vasculară și ganglionară) și gradul de diferențiere celulară (G3) sunt considerați factori de prognostic nefavorabil. Toate studiile au arătat o rată mai mică a recurenței după transplant decât după rezecțiile hepatice.

Supraviețuirea în TH

Supraviețuirea globală a pacienților a ajuns în prezent de circa 90% în perioada postoperatorie imediată și la circa 78% la 1 an, în timp ce supraviețuirea grefei este de circa 85% în perioada postoperatorie imediată și 71% la 1 an (40, 41).

Supraviețuirea la 5 ani și la 10 ani este de 65.7% (20) – 70% (42), respectiv 58.3% (20). Rezultatele la nivelul registrului european sunt de 71% și 63% în ceea ce privește supraviețuirea pacientului și a grefei la 5 ani, respectiv 61% și 53% la 10 ani (www.eltr.org). Aproximativ 14% dintre pacienții cu THO necesită retransplantare (20).

Sub aspectul calității vieții, pacienții transplantați hepatic cunosc o îmbunătățire variabilă a sănătății fizice, psihice, socio-profesionale și sexuale. Cele mai multe studii arată o rată maximă de îmbunătățire în cazul sănătății fizice și minime în cazul celei psihice.

Concluzii

Cele 200 de transplanturi realizate în intervalul analizat reprezintă o experiență importantă pentru Europa de Est și singura de acest fel din România. Programul de transplant din Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni a cunoscut o creștere progresivă a numărului de transplanturi și o îmbunătățire permanentă a rezultatelor. Rezultatele actuale sunt comparabile cu cele de la nivel internațional, în condițiile în care în programul nostru se efectuează practic toate tipurile de transplant cunoscute în prezent.

Bibliografie

1. Popescu I, Radan A, Diclescu M, Grintescu I, Antoniu L, Dinica G, et al. Considerații privind primul transplant hepatic realizat la Spitalul Clinic Fundeni București. *Infomedica*. 1997;(8):38-47.
2. Popescu I. Transplantul de ficat - Aspecte actuale și prezentare de caz. *Medicina Modernă*. 1998;5(11-12):549-557.
3. Popescu I, Tulbure D, Ionescu M, Vasile R, Băilă S, Ciurea S, et al. Transplantul hepatic - considerații asupra a 8 cazuri operate în anul 2000. *Chirurgia (Bucur)*. 2001;96(5):453-467.
4. Popescu I, Malago M, Testa G, Ciurea S, Stancu C, Socoteanu I. Sequential therapy in a case of extrahepatic biliary atresia associated with ventricular septal defect: liver transplantation

- followed by surgical closure of the septal defect. *Rom J Gastroenterol.* 2004;13(2):125-128.
5. Popescu I, Ionescu M, Tulbure D, Ciurea S, Baila S, Braşoveanu V, et al. Transplantul hepatic ortotopic de la donator cadavru la adult. Experienţa Centrului de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic Fundeni. *Chirurgia (Bucur).* 2005;100(1):13-26.
 6. Popescu I, Habib N, Dima S, Hancu N, Gheorghe L, Iacob S, et al. Domino liver transplantation using a graft from a donor with familial hypercholesterolemia: seven-yr follow-up. *Clin Transplant.* 2009;23(4):565-570.
 7. Stieber A, Popescu I. Transplantul hepatic cu grefa de la cadavru. În: Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului.* Bucureşti: Editura Universitară "Carol Davila"; 2004. p. 1047-1086.
 8. Popescu I, Simionescu M, Tulbure D, Sima A, Catana C, Niculescu L, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: specific indication for domino liver transplantation. *Transplantation.* 2003;76(9):1345-1350.
 9. Busuttil RW, Shaked A, Missis MJ, Jurim O, Colquhoun SD, Shackelton CR, et al. One thousand liver transplants: the lessons learned. *Ann Surg.* 1994;219(5):490-499.
 10. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22(2):213-229.
 11. Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, Windhager T, Rockenschaub S, Sporn E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int.* 2000;13(2):129-135.
 12. Bismuth H. Multimodal therapy concepts in hepatocellular carcinoma. *Zentralbl Chir.* 2000;125(7):647-649.
 13. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-699.
 14. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2003;37(6):1475-1492.
 15. Marinescu TS, Gheorghe L. Boala Wilson. În: Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului.* Bucureşti: Editura Universitară "Carol Davila"; 2004. p. 897-906.
 16. Manzarbeitia C, Reich DJ, Ortiz JA, Rothstein KD, Araya VR, Munoz SJ. Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transpl.* 2002;8(6):556-561.
 17. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(17):1110-1115.
 18. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology.* 2003;38(5):1282-1288.
 19. Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, Adam R, et al. Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation.* 1999;68(5):646-650.
 20. Lerut J, Laterre PF, Roggen F, Ciccarella O, Donatiggio M, Martinez J, et al. Adult liver transplantation: UCL experience. *Acta Gastroenterol Belg.* 1999;62(3):306-318.
 21. Carles J, Dubuisson V, Bernard P, Lebaill B, Grenier N, Saric J. Arterial and biliary complications of hepatic transplantation. *Chirurgie.* 1994;120(4):202-207.
 22. Denys AL, Qanadli SD, Durand F, Vilgrain V, Farges O, Belghiti J, et al. Feasibility and effectiveness of using coronary stents in the treatment of hepatic artery stenoses after orthotopic liver transplantation: preliminary report. *Am J Roentgenol.* 2002;178(5):1175-1179.
 23. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: A review of nonsurgical causes. *Liver Transpl.* 2001;7(2):75-81.
 24. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1987;205(4):404-414.
 25. Bilbao JJ, Herrero JJ, Martinez-Cuesta A, Quiroga J, Pueyo JC, Vivas I, et al. Ascites due to anastomotic stenosis after liver transplantation using the piggyback technique: treatment with endovascular prosthesis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23(2):149-151.
 26. Stieber AC, Gordon RD, Bassi N. A simple solution to a technical complication in "piggyback" liver transplantation. *Transplantation.* 1997;64(4):654-655.
 27. Popescu I, Sheiner P, Mor E, Forman W, Borchich A, Emre S, et al. Biliary complications in 400 cases of liver transplantation. *The Mount Sinai Journal of Medicine.* 1994;61:57-62.
 28. Duran FG, Piqueras B, Romero M, Carneros JA, de Diego A, Salcedo M, et al. Pulmonary complications following orthotopic liver transplant. *Transpl Int.* 1998;11 Suppl 1:S255-S259.
 29. Golfieri R, Giampalma E, Morselli Labate AM, d'Arienzo P, Jovine E, Grazi GL, et al. Pulmonary complications of liver transplantation: radiological appearance and statistical evaluation of risk factors in 300 cases. *Eur Radiol.* 2000;10(7):1169-1183.
 30. Marinescu TS, Diculescu M. Sindromul hepatopulmonar. În: Popescu I, editor. *Chirurgia ficatului.* Bucureşti: Editura Universitară "Carol Davila"; 2004. p. 873-880.
 31. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation.* 2001;72(12):1934-1939.
 32. Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP, Carey WD, Broughan TA. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol.* 1992;31(6):644-649.
 33. Wszolek ZK, Fulgham JR. Neurologic complications of liver transplantation. În: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, editors. *Transplantation of the liver.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 297-317.
 34. Jain A, Brody D, Hamad I, Rishi N, Kanal E, Fung J. Conversion to neoral for neurotoxicity after primary adult liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation.* 2000;69(1):172-176.
 35. Strouse TB. Neuropsychiatric outcomes in liver transplantation. În: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the liver.* 1 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 659-664.
 36. Kanwal F, Chen D, Ting L, Gornbein J, Saab S, Durazo F, et al. A model to predict the development of mental status changes of unclear cause after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(12):1312-1319.

37. Penn I. Posttransplantation de novo malignancies. In: Busutill RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the liver*. 1 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 731-738.
38. Rubio E, Moreno JM, Turrion VS, Jimenez M, Lucena JL, Cuervas-Mons V. De novo malignancies and liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1896-1897.
39. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DH, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post-transplantation hepatitis B. *Liver Transpl*. 2000;6(4):429-433.
40. Detre KM, Belle SH, Beringer KC, Bost JE, Daily OP. Overall national results of liver transplantation between 1987 and 1991. In: Busutill RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the liver*. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Comp.; 1996. p. 824-834.
41. Keeffe EB. Liver Transplantation: Current Status and Novel Approaches to Liver Replacement. *Gastroenterology*. 2001; 120(3):749-762.
42. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation*. 2000;69(5):781-789.