Transplantace jater

Transplantace jater je metodou léčby závažných onemocnění jater, které se projevují akutním, nebo chronickým jaterním selháním. Kromě toho je to metoda léčby stavů, kdy játra bezprostředně ohrožují zbytek organizmu (nádorová onemocnění, metabolické poruchy ohrožující jiné orgány).

Vedoucí osobnosti jaterních transplantací představují Roy Calne (Británie), Tom S. E. Starzl (USA) a Henri Bismuth (Francie). První transplantace v ČSSR byla provedena v roce 1983 v Brně profesorem Kořístkem. V současné době se provádí v ČR asi 80 transplantací jater ročně.

Indikace

Základní indikace

Alkoholická cirhóza (25%)

Je nejčastější indikací, indikace vyžaduje minimálně 6 měsíců trvající abstinenci. Výsledky transplantace jsou průměrné, mortalita v následném období je dána častým kardiovaskulárním onemocněním alkoholiků a non-compliance.

Chronická hepatitida C (14%)

Je závažnou indikací transplantace jater s velkým rizikem komplikací v podobě rozvoje fibrotizující cholestatické hepatitidy se selháním štěpu. Jako prevence se podává interferon alfa s ribavirinem, které riziko snižují - virostatická terapie se většinou zahajuje do 6 měsíců po transplantaci. V případě vážného narušení funkce štěpu je třeba retlansplantace.

Hepatocelulární karcinom (7%)

Transplantaci je možno zvážit u jednoho ložiska do 5 centimetrů, či až u 3 ložisek do 3 centimetrů (Milánská kritéria). Tumor by měl být bez angioinvaze a bez vzdálených metastáz. Ideální je transplantace u HCC v terénu jaterní cirhózy. Vysoká koncentrace AFP nad 1000 je velmi riziková stran rekurence onemocnění.

Chronická hepatitida B (5%)

Při podpůrné terapii v podobě pasivní imunoprofylaxe je prognóza pacientů velmi dobrá. Podávají se virostatika a imunoglobuliny.

Primární sklerózující cholangitida (12%)

Primární biliární cirhóza (8%)

Autoimunitní hepatitida (6%)

Kryptogenní cirhóza (6%)

Wilsonova choroba (5%)

Ostatní příčiny (cca 12%)

Transplantace pro akutní jaterní selhání

Akutní jaterní selhání představuje asi 10% indikací. Většinou se jedná o toxické poškození paracetamolem, či jinými léčivy, nebo o fulminantní průběh hepatitidy A a B a akutní selhání u Wilsonovy choroby. Stav je typický zejména prodloužením PT a rozvojem encefalopatie. Vysoké riziko smrti bez transplantace je u pacientů s akutní dekompenzací Wilsonovy choroby a u pacientů mladších 10 let a starších 40 let. Každý pacient s akutním jaterním selháním by měl být konzultován s transplantačním centrem a mělo by být vyhodnoceno jeho riziko a případný benefit transplantace. V případě kladného rozhodnutí musí být zařazen na čekací listinu v urgentním pořadí.

Hodnocení pacienta

Pacient by měl být důkladně vyšetřen internistou, anesteziologem a v případě potřeby psychiatrem. Je nutno zhodnotit kardiovaskulární rezervy, provést ECHO srdce (včetně orientačního zhodnocení plicní hypertenze) a u pacientů nad 60 let věku provést selektivní koronarografii. Funkční plicní vyšetření a RTG plic by měly být provedeny vždy, je nutné vyloučit neaktivní TBC. Renální insuficience může být překážkou, při nižší glomerulární filtraci je vhodné vyšetření nefrologem a při hodnotách clearance pod 0.3ml/s by měl být zvážen zákrok s transplantací jater i ledviny. Obezita a diabetes zhoršují prognózu a zvyšují riziko komplikací. Psychiatrické onemocnění je kontraindikací, není-li možno jej kompenzovat.

Pokročilost jaterního onemocnění

Odhad pokročilosti jaterního onemocnění je zásadní, špatná prognóza jaterního onemocnění se projevuje úbytkem svalové hmoty, refrakterním **ascitem**, **jaterní encefalopatií**, **spontánní bakteriální peritonitidou** a **hepatorenálním syndromem**.

Mortalita elektivní jaterní transplantace se pohybuje okolo 10%, měli by proto být indikováni pacienti s rizikem úmrtí odpovídajícím a vyšším. Pokročilost jaterního postižení se hodnotí podle Child-Pugh skóre, nebo podle MELD skóre (model for end-stage liver disease). MELD skóre přesně hodnotí riziko úmrtí u pacientů s jaterním selháváním v období 3 měsíců. Lze říci, že MELD skóre nad 15 znamená vysoké riziko úmrtí pacienta stran krátkodobé i střednědobé prognózy.

Kontraindikace

Existuje pouze minimu absolutních kontraindikací, což je dáno potenciálně život zachraňujícím charakterem zákroku. Základní kontraindikací je vysoká pravděpodobnost neúspěchu transplantace, což může být dáno zdravotním stavem pacienta, který nedovoluje bezpečné provedení vlastního zákroku, tak i přítomnost závažného onemocnění, které se transplantací jater nevyřeší, a které významně zkracuje život postiženého. Základními kontraindikacemi jsou pokročilá kardiopulmonální postižení, **generalizovaná nádorová onemocnění** a **akutní infekční komplikace** nekontrolovatelné léčbou. Další kontraindikací jsou psychiatrické, či sociální důvody, které vylučují spolupráci pacienta.

Vlastní transplantace

Jaterní štěp by měl odpovídat HLA i AB0 aglutinačním systémem příjemci. Důležité je makroskopické zhodnocení získaného jaterního štěpu chirurgem. Jaterní štěp může být implantován vcelku, nebo rozdělen na více štěpů pro více příjemců. Po odebrání se jaterní tkáň stabilizuje speciálním chladným konzervačním roztokem. Tato chladná ischémie by neměla trvat více než 24 hodin. Nejvhodnější doba k transplantaci je do 12 hodin po odběru tkáně.

Nejprve se explantují (odstraní) játra příjemce. Vlastní zákrok se většinou provádí metodou "piggy back", nebo její modifikací. Nejprve se napojí jaterní žíly štěpu na dolní dutou žílu a poté se provádí spojení portálního řečiště. Touto částí končí ischémie. Následně se provádí anastomóza arteria hepatica a žlučovodu - tyto zákroky vyžadují precizní mikrochirurgické provedení.

Imunosupresivní terapie

Je nutností u pacientů po transplantacích jako prevence rejekce. Většinou je doživotní, zvyšuje ovšem

riziko infekcí a tumorů.

Kortikosteroidy

Mohou se podává v prevenci (prednisolon) i v akutní léčbě (metylprednisolon) rejekce. Tlumí neselektivně buněčnou i látkovou imunitní reakci. Preventivní dávka prednisolonu se pohybuje okolo 15-20mg/den po zákroku a snižuje se na cca 5mg/den. Při akutní rejekci se podávají dávky 250-1000mg/den. Nevýhodou chronické kortikoterapie jsou četné vedlejší účinky.

Antimetabolity

Důležitou sloučeninou je **azathioprin** (např. lék Imuran). Je metabolizován na 6-merkaptopurin a blokuje syntézu DNA i RNA. Po transplantacích jater se většinou používá v kombinaci s kortikosteroidy, nebo s cyklosporinem. Je ideální u pacientů po transplantaci se současnou IBD.

Další sloučeninou je **mykofenolát mofetil**, který cestou kyseliny mykofenolové blokuje syntézu purinů v B a T lymfocytech. Působí selektivněji než azathioprin a není nefrotoxický. Většinou se podává v kombinaci s kortikosteroidy a takrolimem.

Blokátory kalcineurinu

Zavedení těchto preparátů výrazně snížilo četnost rejekcí a zvýšilo přežívání transplantovaných pacientů.

Klasickým preparátem je **cyklosporin A**. Ten se po vstupu do buňky váže na cyklofilin a blokuje fosforylaci nukleárního aktivačního faktoru. Tím brání transkripci genů potřebných pro aktivaci T-lymfocytů. Cyklosporin A má časté lékové interakce. Nežádoucí účinky mohou zahrnovat nefrotoxicitu, zhoršení dyslipidémie, poruchu glukózové tolerance a dekalcifikaci kostí.

Sloučenina **takrolimus** působí podobně jako cyklosporin A, je však mnohonásobně účinnější. Takrolimus se stal lékem první volby pro prevenci rejekce. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u cyklosporinu A.

M-TOR inhibitory

Tato imunosupresiva mají protinádorový účinek, a proto se hodí po transplantaci jater pro nádorová onemocnění.

Imunosuprese při transplantaci a v časné potransplantační době se označuje jako **indukční** a cílem je zabránit akutní rejekci, která se může objevit kolem 4. dne. Pozdější terapie se označuje jako **udržovací**. V udržovací terapii se většinou používají blokátory kalcineurinu (takrolimus) v kombinaci s mykofenolát mofetilem a eventuálně s kortikosteroidy.

Antilymfocytární protilátky

Jedná se o protilátky namířené proti různým povrchovým antigenům B a T-lymfocytů.

Komplikace transplantace

Časné komplikace zahrnují primární afunkci štěpu, která je dána buď nekvalitním štěpem, nebo technickou chybou při operaci. V akutní fázi se objevují i cévní komplikace, jako je trombóza jaterní tepny, méně často trombóza porty a jaterních žil. Biliární komplikace zahrnují biliární stenózy a recidivující cholangitidy. Infekce bývají vážnou akutní komplikací. Nejčastější jsou bakteriální infekce, velmi závažné jsou infekce virové a mykotické.

Imunologické komplikace zahrnují zejména rejekce jako důsledek imunitní odpovědi příjemce na štěp. Většina forem rejekce se objevuje akutně po transplantaci. U rejekce dochází většinou ke zvýšení ALP a GMT, většinou i elevaci eozinofilů.

Hyperakutní rejekce - Je způsobena preformovanými protilátkami a vede k hemoragické nekróze štěpu. Typická je u AB0 nekompatibilního štěpu.

Akutní rejekce - Objeví se v několika dnech až měsících po transplantaci. Je zprostředkovaná buňkami a je přítomna lymfoplazmocytární infiltrace portálních polí. Subklinická akutní rejekce je bez klinických a laboratorních známek poškození štěpu. Opakem je klinická akutní rejekce, kdy se objevují biochemické a někdy i klinické známky poškození jaterního štěpu.

Chronická rejekce - Může se objevit kdykoliv po transplantaci a vede k postupnému selhávání štěpu. Hlavní podstatou je arteriopatie z pěnových buněk a ztráta žlučovodů.

Pozdní komplikace

Z hlediska pozdních chirurgických komplikací se objevují kýly v jizvě, jinak se chirurgické komplikace objevují spíše v akutní posttransplantační fázi. Další pozdní komplikací je rekurence primární choroby, což může být malignita, reaktivace infekční hepatitidy, či autoimunitní onemocnění. Metabolické důsledky zákroku většinou spočívají v hypertenzi (v této indikaci ideálně léčitelnou BKK), poruchy glukózové tolerance a dyslipidémii (lékem první volby jsou statiny). Renální komplikace nejčastěji souvisí s terapií blokátory kalcineurinu, které jsou nefrotoxické. Kostní choroba většinou znamená akceleraci osteoporózy. Z nádorových komplikací byly u pacientů po transplantaci jater častěji pozorovány tumory orofaryngu a kožní nádory.

Z výše uvedeného vyplývá, že by se pacienti po transplantaci měli účastnit speciální onkologického screeningu (2x ročně gynekologické vyšetření u žen, 1x ročně mamografie u žen, 1x ročně kožní

vyšetření, 1x ročně ORL vyšetření, 1x ročně kolonoskopie u pacienta se současnou IBD, u ostatních kolonoskopie ve 40 a 50 letech a dále dle jejich výsledku).