

Az első sikeres élő donoros felnőttkori jobb lebenyes májtranszplantáció Magyarországon

MÁTHÉ ZOLTÁN DR.^{1,2} ■ KÓBORI LÁSZLÓ DR.¹ ■ GÖRÖG DÉNES DR.¹
 FEHÉRVÁRI IMRE DR.¹ ■ NEMES BALÁZS DR.¹ ■ GERLEI ZSUZSA DR.¹
 DOROS ATTILA DR.¹ ■ NÉMETH ANDREA DR.¹ ■ MÁNDLI TAMÁS DR.¹
 FAZAKAS JÁNOS DR.¹ ■ JÁRAY JENŐ DR.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

²Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

A világszerte fennálló szervdonorhiány csökkentésének egyik lehetősége az élő donoros májtranszplantáció. A szerzők beszámolnak a Magyarországon először végzett felnőttkori élő donoros májtranszplantációval szerzett tapasztalataikról. Az átültetés testvérek között történt, 2007. november 19-én. A 33 éves egészséges férfi donor májának jobb lebenye (V–VIII. szegmentum) került eltávolításra és beültetésre az autoimmun hepatitis talaján kialakult cirrhosisban szenvedő, egy éve májtranszplantációs várólistán levő, 23 éves nőbetegbe. A jobb májlebeny beültetése saját hepatectomia után orthotopicus helyzetben történt. A májfunkció gyorsan javult a transzplantációt követően. A donort szövődíjmentes posztoperatív szak után, stabil májfunkciós paraméterekkel, a 10. napon otthonába bocsátottuk. Dolgozik, aktív életet él, a kontrollvizsgálatok a máj jelentős regenerációját mutatták. A recipiens két évvel a májátültetés után, kompenzált májfunkcióval szintén aktív életet él és rendszeres ellenőrzés alatt áll. A felnőttkori élő donoros májtranszplantáció előnye a lerövidíthető várakozási idő és a tervezhető műtét. Az eljárás a donor biztonságának maximális előtérbe helyezésével, jól szelektált esetekben, alkalmas lehet a szervhiány csökkentésére.

Kulcsszavak: élő donoros májtranszplantáció, jobblebeny-graft

The first successful adult right-lobe living donor liver transplantation in Hungary

The authors report on their experiences related to the first adult live donor liver transplantation performed in Hungary. The transplantation was done between brother and sister on 19th of November, 2007. The right lobe of the 33-year-old healthy male's donor liver (segments 5–8) was removed and implanted into the 23-year-old female suffering from cirrhosis on the ground of autoimmune hepatitis. The implantation of the right liver lobe was done after own hepatectomy in orthotopic position. Liver function has improved rapidly following the transplantation. The donor was discharged on the 10th post-operative day with stable liver function. He had full rehabilitation, got back to work, and control check-ups showed a significant liver regeneration. Two years after transplantation, the recipient also lives an active life with compensated liver function and she is under regular medical check-up. With the case report, authors overview the indications and techniques of living donor right-lobe liver transplantation.

Keywords: liver transplantation, living donor, right lobe

(Beérkezett: 2009. november 17.; elfogadva: 2009. november 30.)

A világszerte fennálló szervdonorhiány csökkentésének egyik lehetősége az élő donoros májtranszplantáció. Az első gyermekkori élő donoros májátültetésről *Strong és mtsai* számoltak be 1988-ban [1]. Ezzel egy időben Chicagóban indult szervezett program, majd az eljárás Európában is elterjedt [2, 3, 4, 5, 6].

Élő donoros májátültetés felnőttek között is lehetséges a májparenchyma tartalékfunkciójának és rendkívüli regenerációs képességének köszönhetően [7, 8]. Felnőttkorban elsősorban a teljes jobb májlebeny (V–VIII. szegmentum) átültetése jön szóba, mert a túléléshez legalább 1 g/ttkg működő májszövet szükséges. A jobb lebennyel a máj mintegy 60%-a eltávolításra kerül. Az eljárást részletesen kidolgozták az elmúlt évtizedben, és a távol-keleti (Japán) kedvező tapasztalatok után teret kapott a nagyobb amerikai és európai májtranszplantációs központokban is [9]. Megfelelő betegszelekció esetében az eredmények elérik, illetve meghaladják az agyhalott donorból történő májátültetés eredményeit [10]. Ugyanakkor a módszer alkalmazásával új, speciális kérdések is felvetődnek. Az első és legfontosabb szempont a donor biztonsága. Eddig Magyarországon csak gyermekek esetében került sor élő donoros májátültetésre (II–III. májszegmentum), az eredményeket munkacsoportunk korábban ismertette [11].

Esetismertetésünkkel az első hazai felnőttkori élő donoros jobb lebenyes májtranszplantációval szerzett tapasztalatainkról szeretnénk beszámolni az irodalmi adatok tükrében.

Esetismertetés

A recipiens

A 23 éves nőbetegnél májbiopsziából szövettanilag megerősített autoimmun hepatitiszt igazoltak 1999-ben. Májbetegsége miatt rendszeres hepatológiai ellenőrzés és gondozás alatt állt. Általános állapota az elmúlt években fokozatosan romlott, májcirrhosis alakult ki, gyógyszeres kezelésre refrakter ascitesképződéssel és III. fokú oesophagusvaricositással. 2006 decemberében került májtranszplantációs véleményezésre klinikánkra, majd a protokoll szerinti kivizsgálást követően 2007 februárjában májtranszplantációs várólistára került. A folyamatos készenléti állapot ellenére 2007 szeptemberéig nem került sor a transzplantációra, ez idő alatt általános állapota fokozatosan romlott. Ekkor jelentkezett a testvére, aki értesülve a klinikán nyíló új lehetőségről, potenciális élő donorként ajánlkozott.

A donor

Harminchárom éves, egészséges, aktív életmódot folytató, sportos testalkatú férfi, a beteg testvére. A részletes orvosi tájékoztatás során jó kooperációs készségről és elkötelezettségről tett tanúbizonyságot. A beavatkozással járó kockázati tényezőket és lehetséges szövődményeket

megértette, tudomásul vette, hogy Magyarországon hasonló beavatkozás még nem történt, majd az orvosi vizsgálatok elindítását kérte. Ezt követően került sor a részletes kivizsgálásra a klinika protokollja szerint. Ezek interdiszciplináris kiértékelése során a donációt kizáró anatómiai vagy orvosi okot nem találtunk. Ismételt tájékoztatást és megbeszélést követően került sor az etikai bizottság állásfoglalására, illetve a közjegyzői nyilatkozatok megtételére a jogszabályba foglalt élő donoros törvényi szabályozásnak megfelelően.

A kivizsgálás donorspecifikus kérdései

Az élő donoros transzplantációt kizáró ABO-vércsoport-inkompatibilitás nem állt fent, az általános kivizsgálás során (anamnézis, fizikális vizsgálat, laborvizsgálatok, EKG, mellkasröntgen, hasi ultrahangvizsgálat, vírusszelológia) műtéti ellenjavallatot nem találtunk. Az epeutak vizsgálatára MR-kolangiográfia, a máj érszerkezetének feltérképezésére, illetve az anatómiai variációk megítélésére kontrasztanyagossal, trifázisos, helicalis CT-angiográfia,



A



B

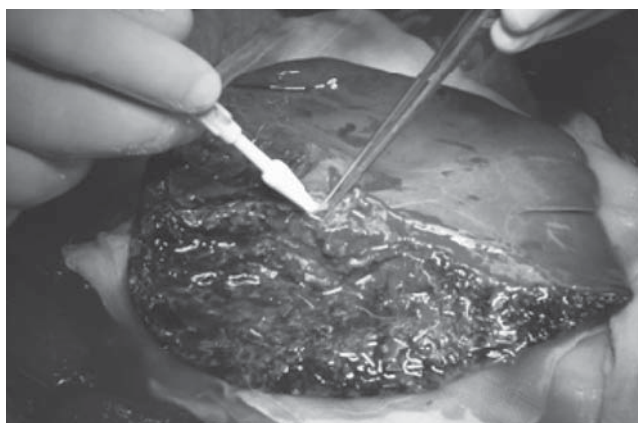
1. ábra

A donormáj jobb és bal lebenye a májparenchyma *in situ* szétválasztása után (A) és a donor megmaradó bal lebenye (I–IV. szegmentum) (B)

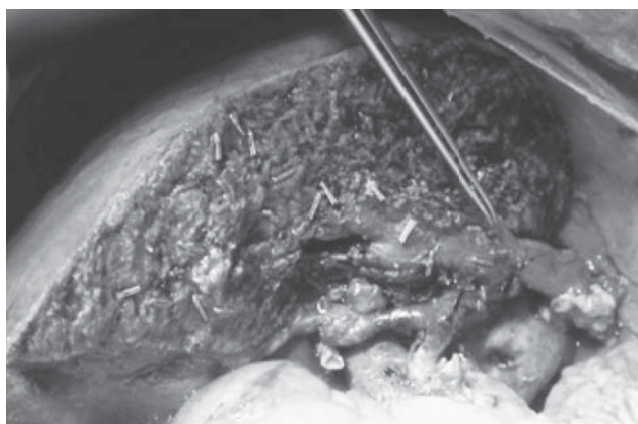
majd háromdimenziós számítógépes rekonstrukció történt májvolumetriával. Ezek alapján az eltávolítandó májgraftot (jobb májlebeny: V–VIII. szegmentum), illetve a donorban maradó májszövetet (I–IV. szegmentum) a recipiensnek és a donornak is biztonsággal elegendőnek véleményeztük. A CT-volumetria alapján a máj mintegy 60%-ának eltávolítását terveztük. A részletes kivizsgálást aneszteziológiai, belgyógyászati, transzplantációs sebészeti és pszichiátriai szakvéleményezés követte. Kétegységnyi saját vér levétele és konzerválása történt autotranszfúzió céljából.

Műtéti technika

A donornál exploratív laparotomiát követően cholecystectomiát, majd intraoperatív kolangiográfiát végeztünk több síkban. Ezt a preoperatív MR-kolangiográfiával összehasonlítva járulékos epeutat nem találtunk. Intraoperatív ultrahangvizsgálatot is végeztünk a középső vena hepatica lefutásának pontos megítélésére. Ezt követően a jobb májlebenyt mobilizáltuk, a jobb vena hepaticát és a VII. szegmentumot drenáló járulékos jobb vena hepaticát kiperaráltuk. A májhilus képleteit, az



A



B

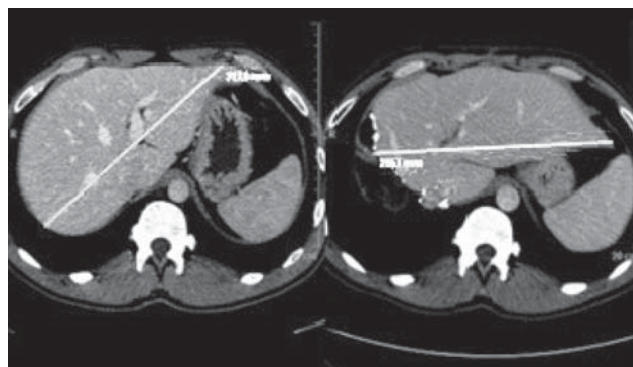
2. ábra | Az eltávolított jobb májlebeny a beültetés előtt (A) és a transzplantáció után (B)

arteria hepatica és a vena portae jobb és bal ágát, valamint a ductus hepatocholedochust előemeltük. A parenchymás reszekció CUSA-val (cavitron ultrasonic aspirator, Excel, Valleylab, Boulder Co., Amerikai Egyesült Államok) történt. Azonosítottuk az V. és a VIII. szegmentumot drenáló, később rekonstrukcióra kerülő középső vénaágakat. A jobb ductus hepaticus átvágása, majd az erek lefogása és átvágása után került sor a graft kiemelésére (1. A ábra). Az 1. B ábrán a donor megmaradó májrészelete (I–IV. szegmentum) látható. A graftot 4 °C-os konzerválóoldattal átmostuk (2. A ábra). A donorműtét kilenc órán át tartott, a műtét során Cell-savert használtunk, és egy egység autológ vér transzfúziójára került sor.

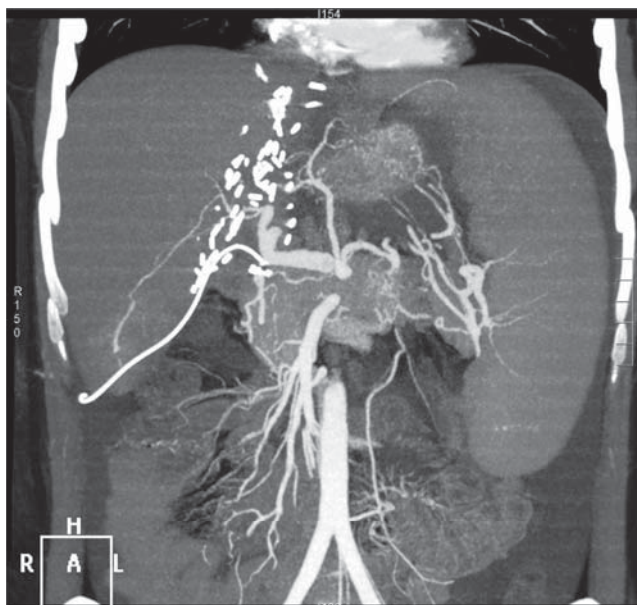
A donor műtétjével párhuzamosan történt a recipiens májának mobilizálása, majd a graft kiemelését követően eltávolítása. A beültetés orthotopicus helyzetben, a saját máj jobb lebenyének helyére történt (2. B ábra). A jobb vena hepaticát, a VII. szegmentumot drenáló járulékos vénát, illetve a rekonstruált V. és VIII. szegmentumot drenáló vénákat közvetlenül a vena cava inferiorba implantáltuk. A vena portae anastomosisa vég a véghez történt. Az arteria és az epeutak rekonstrukcióját – vég a véghez – mikrosebészeti technikával végeztük. A két beavatkozás összesen tizenhat órán át tartott. Immunszuppresszióként indukciós kezelést alkalmaztunk anti-thymocytoglobulinnal, amelyet szteroiddal kiegészített tacrolimus és mycophenolat-mofetil fenntartó kezelés követett.

Eredmények

A donort két napig intenzív osztályon obszerváltuk, ez idő alatt a májfunkció fokozatosan javult, majd a harmadik naptól normalizálódott. A rendszeres ellenőrző vizsgálatokkal szövődményt nem észleltünk, a tizedik posztoperatív napon tanácsokkal ellátva, gyógyult sebbel otthonába bocsátottuk. A három hónapos kontroll-CT-vizsgálat a máj jelentős regenerációját mutatta (3. ábra). Jelenleg dolgozik, aktív életet él.



3. ábra | A donor CT-angiográfiás felvétele a műtét előtt (A), illetve 3 hónappal a májreszekció után (B). Látható a májszövet regenerációja



4. ábra A beültetett máj CT-angiográfiás rekonstruált felvétele a transzplantáció után

A beültetett graft epeelválasztása már a műtőasztalon beindult, a máj működése fokozatosan javult, a recipienst a posztoperatív harmadik napon az intenzív osztályról normál transzplantációs osztályra helyeztük, mobilizálását megkezdtük. A májgraft keringési paramétereit naponta végzett Doppler-ultraszonográfiával ellenőriztük. A 4. ábra a beültetett parciális májgraftot ábrázolja rekonstruált CT-angiográfiás koronális felvételen. A műtét utáni nyolcadik napon a profilaktikus antikoaguláns kezelés ellenére az artériás keringés romlását észleltük, a CT-angiográfia a truncus coeliacus aortából történő eredésénél thrombus kialakulását igazolta. Sebészi exploráció során thrombectomiát végeztünk, majd intravasculáris stent behelyezése történt. A beteget stabil májfunkciós paraméterekkel emittáltuk. A harmadik hónapban epeúti szövődmény gyanújával ismételt hospitalizáltuk, a műteti exploráció során choledochus necrosisát találtuk – feltehetően a korábbi artériás keringészavar következtében – hepaticojejunostomiát készítettünk Roux szerint. A beteg két évvel a májtranszplantáció után stabil májfunkciós paraméterekkel aktív életet él, klinikánk májambulanciája rendszeresen ellenőrzi.

Megbeszélés

A májtranszplantációs várólistán lévő betegek száma az elmúlt évtizedben világszerte, így Magyarországon is folyamatosan emelkedik [12]. Ezt a bővülést nem követi a májtranszplantációk számának párhuzamos emelkedése az agyhalottból származó szervek elégtelen száma miatt. A májváró listán levő betegek 15–20%-a hal meg évente az életmentő szervre várva.

A felnőttkori élő donoros májtranszplantáció – szelektált esetekben – egy új lehetőség a donorhiány csökkentésére. Megvalósulásához a képző eljárások korszerűsödése (CT-angiográfia, volumetria, MR-kolangiográfia, intraoperatív ultrahang), a modern aneszteziológia és a sebésztechnika fejlődése (májreszekciók, CUSA, mikrosebészeti érrekonstrukciók) mellett a cadaver split-liver technika kidolgozása játszott kulcsszerepet a 90-es évek végén [13, 14].

Mikor gondoljunk élő donoros májtranszplantációra a felnőttkorban? Minden olyan esetben, amikor a májátültetés indikált, de a várakozás alatt az alapbetegség és az általános állapot fokozatos romlása lép fel, illetve fennáll a malignus betegség kialakulásának veszélye, progressziója. Az élő donoros májtranszplantáció potenciális recipienseinek tehát eleget kell tenniük a májátültetés indikációjának általában, és a májváró listán kell lenniük a várólista-bizottság döntése alapján. A jelöltek a májváró listán maradnak az élő donoros kivizsgálás alatt is, státusuk nem változik, és ha időközben agyhalottból származó máj válik elérhetővé számukra, transzplantációban részesülnek a kivizsgálás menetétől függetlenül. Ezáltal a donorjelölt fölösleges sebészeti kockázata elkerülhető.

Májszegmentdonorként olyan egészséges felnőtt családtagok jöhetnek szóba, akik jó fizikai és pszichés állapotban vannak és a donációra önként jelentkeznek. Vércsoport-inkompatibilitás, a májfunkció zavarai, illetve a máj érszerkezetének és epútjainak anatómiai variációi a donáció ellenjavallatát képezhetik. Steatosis hepatitis gyanúja esetén ultrahangvezérelt májbiopszia javasolt, 10% feletti zsírtartalom esetén a jobblebény-donáció nem végezhető el [15].

Milyen előnyökkel járhat az élő donoros transzplantáció? Először is a többéves várakozási idő lerövidíthető. Az időfaktor a hepatocellularis carcinómában, illetve primer szklerotizáló cholangitisben szenvedő betegeknél különösen fontos, mert a várakozás alatt a tumor progressiódhat, illetve cholangiocellularis carcinoma alakulhat ki, ami a transzplantáció ellenjavallatát képezheti. De hasonlóan fontos az autoimmun, illetve a cholestaticus májbetegségekben is, ahol a hosszú várakozás alatt a májbetegség jelentősen progressiódhat. Másodszor: a beavatkozás pontosan megtervezhető, illetve időzíthető, a recipiens ezáltal hepatológiai és aneszteziológiai szempontból is megfelelően előkészíthető. Így a beavatkozásra optimális személyi és tárgyi feltételek mellett, elektív formában kerülhet sor.

Kísérletes és klinikai megfigyelések arra utalnak, hogy az élő donáció során nyert májszövet funkcionálisan jobb minőségű. Ennek több oka is lehet. Az agyhalott donorknál gyakran előforduló átmeneti hypotensio, vasopressorok adása hatással van a máj keringésére [16]. Kísérletes adatok a gyulladásos faktorok felhalmozását és az apoptózis folyamatának aktivációját is kimutatták agyhalottból származó szervek esetében [17, 18]. Ezenkívül a donor aortalefogásától a máj beültetéséig számított úgynevezett hideg ischaemiás idő cadavertransz-

plantáció esetében általában nyolc-tíz óra, élő donoros transzplantáció esetében két órán belül tartható, aminek az ischaemia/reperfúziós károsodás csökkentésében van jelentősége. Így kevésbé károsodott, életképebb májsejtek ültethetők át.

Jóllehet a beültetett májrész funkciója általában már közvetlenül a műtét után kiváló, a sebészi szövődmények kockázata kissé magasabb élő donoros transzplantáció esetében. Ez elsősorban az epeúti, illetve az érszövődményekre vonatkozik. A műtét utáni epecsorgás és epeúti szűkület agyhalottból történő transzplantáció esetén 5–10% körüli, élő donoros átültetésnél 10–25%-ra emelkedhet [19, 20]. Ennek oka elsősorban az, hogy a májszegment transzplantációjakor kisebb átmérőjű epeutakat (gyakran kettőt vagy hármat) kell egy bélszakasszal egyesíteni (ált. hepaticojejunostomia Roux szerint). Hasonló a helyzet az artériás anastomosisal. Élő donoros átültetés esetében az artéria átmérője szintén lényegesen kisebb, emiatt az artériás thrombosisok száma is magasabb (2–5% az agyhalottból történő átültetésnél, illetve 5–10% az élő donoros transzplantációnál) [21, 22]. Az artériás anastomosis készítéséhez mikrosebészeti technika és sebészeti nagyító szemüveg használata szükséges.

Élő donoros májtranszplantációt ideális esetben elektív beavatkozásként célszerű végezni. A klinikai eredmények arra utalnak, hogy a kritikus általános állapotban lévő májrecipiensek (MELD >30) túlélése élő donoros transzplantáció esetén rosszabb [23]. Ennek egyik oka lehet, hogy ezen betegeknek nagyobb mennyiségű működő májszövetre van szüksége a megfelelő funkcióhoz. Az irodalmi adatok azt igazolták, hogy megfelelő betegselekciónál az életkor, illetve meghaladják a cadavermáj-átültetés eredményeit [24].

A nagy centrumokban elért jó eredmények és az első hazai tapasztalatok alapján megállapíthatjuk, hogy a felnőttkori élő donoros máj-átültetés a májtranszplantációra váró betegek és családtagjaik számára reális lehetőséget jelenthet és szervesen beilleszthető egy működő májtranszplantációs központ programjába. Nemzetközi tapasztalatokon alapuló, összehangolt interdiszciplináris csapatmunkával, megfelelő donor- és recipienskiválasztás, előkészítés, sebészi és technikai háttér mellett a felnőttkori jobb lebenyes májtranszplantáció Magyarországon is biztonságosan elvégezhető.

Irodalom

[1] Strong, R. W., Lynch, S. V., Ong, T. H. és mtsai: Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1505–1507.
 [2] Rogiers, X., Malago, M., Nollkemper, D. és mtsai: The Hamburg liver transplant program. *Clin. Transpl.*, 1997, 183–190.
 [3] Rogiers, X., Burdelski, M., Broelsch, C. E.: Liver transplantation from living donors. *Br. J. Surg.*, 1994, 81, 1251–1253.
 [4] Broelsch, C. E., Emond, J. C., Whittington, P. F. és mtsai: Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann. Surg.*, 1990, 212, 368–375.

[5] Lerut, J. P., Ciccarelli, O., Roggen, F. M. és mtsai: Adult-to-adult living related liver transplantation: initial experience. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 2001, 64, 9–14.
 [6] Otte, J. B., de Ville de Goyet J., Reding, R. és mtsai: Living related donor liver transplantation in children: the Brussels experience. *Transplant. Proc.*, 1996, 28, 2378–2379.
 [7] Marcos, A., Fisher, R. A., Ham, J. M. és mtsai: Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation*, 1999, 68, 798–803.
 [8] Wachs, M. E., Bak, T. E., Karrer, F. M. és mtsai: Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation*, 1998, 66, 1313–1316.
 [9] Kiuchi, T., Tanaka, K.: Living donor adult liver transplantation: status quo in Kyoto and perspectives in the new millennium. *Acta Chir. Belg.*, 2000, 100, 279–283.
 [10] Shah, S. A., Levy, G. A., Greig, P. D. és mtsai: Reduced mortality with right-lobe living donor compared to deceased-donor liver transplantation when analyzed from the time of listing. *Am. J. Transplant.*, 2007, 7, 998–1002.
 [11] Kóbori L., Máthé Z., Fazakas J. és mtsai: A gyermekkori máj-átültetés sebészeti alapjai. Az élődonor-program első lépései Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 1271–1275.
 [12] Nemes B., Zádori G., Hartmann E. és mtsai: Epeúti szövődmények májtranszplantáció után. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 963–973.
 [13] Malago, M., Rogiers, X., Broelsch, C. E.: Liver splitting and living donor techniques. *Br. Med. Bull.*, 1997, 53, 860–867.
 [14] Rogiers, X., Malago, M., Gawad, K. és mtsai: In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann. Surg.*, 1996, 224, 331–339.
 [15] Shah, S. A., Grant, D. R., Greig, P. D. és mtsai: Analysis and outcomes of right lobe hepatectomy in 101 consecutive living donors. *Am. J. Transplant.*, 2005, 5, 2764–2769.
 [16] Weiss, S., Kotsch, K., Francuski, M. és mtsai: Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2007, 7, 1584–1593.
 [17] Kotsch, K., Ulrich, F., Reutzel-Selke, A. és mtsai: Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann. Surg.*, 2008, 248, 1042–1050.
 [18] Pratschke, J., Tullius, S. G., Neuhaus, P.: Brain death associated ischemia/reperfusion injury. *Ann. Transplant.*, 2004, 9, 78–80.
 [19] Shah, S. A., Grant, D. R., McGilvray, I. D. és mtsai: Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a Western center. *Am. J. Transplant.*, 2007, 7, 161–167.
 [20] Marubashi, S., Dono, K., Nagano, H. és mtsai: Biliary reconstruction in living donor liver transplantation: technical invention and risk factor analysis for anastomotic stricture. *Transplantation*, 2009, 88, 1123–1130.
 [21] Salvalaggio, P. R., Modanlou, K. A., Edwards, E. B. és mtsai: Hepatic artery thrombosis after adult living donor liver transplantation: the effect of center volume. *Transplantation*, 2007, 84, 926–928.
 [22] Amin, A. A., Kamel, R., Hatata, Y. és mtsai: Crucial issues of hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: our experience with 133 cases at Dar El-Fouad Hospital, Egypt. *J. Reconstr. Microsurg.*, 2009, 25, 307–312.
 [23] Testa, G., Malago, M., Nadalin, S. és mtsai: Right-liver living donor transplantation for decompensated end-stage liver disease. *Liver Transpl.*, 2002, 8, 340–346.
 [24] Chan, S. C., Fan, S. T., Lo, C. M. és mtsai: A decade of right liver adult-to-adult living donor liver transplantation: the recipient mid-term outcomes. *Ann. Surg.*, 2008, 248, 411–419.

(Máthé Zoltán dr.,
 Budapest, Csermák A. u. 25/G, 1038
 e-mail: zoltan_mathe@yahoo.com)