

## PATOFIZIOLOGIA SINDROMULUI DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN TRANSPLANTUL DE FICAT

Sergiu URSUL<sup>1</sup>, Victor COJOCARU<sup>1</sup>, Virgiliu GUȚAN<sup>1</sup>,  
Alexandru BOTIZATU<sup>1</sup>, Corina GUTIU<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican

### Summary

#### **Pathophysiology of multiple organ dysfunction syndrome in liver transplantation**

MODS (multiple organ dysfunction syndrome) can develop in the postoperative period in patients with liver transplantation and drastically reduces the survival rate of recipients. Triggers involved in the occurrence of MODS (sepsis, shock of various etiologies, extracorporeal circulation, multiply transfused, large surgery, etc.) elicits a humoral and cell reply from the body. The clinical consequence of this humoral and cellular answer is a continuous process, constantly changing, including SIRS, CARS and MARS, which endangers the patient's life.

During the years 2013–2016 in Moldova were performed 19 surgeries for liver transplantation, which were included in the study, divided into two groups: the first group – 7 patients who met criteria MODS, lot 2 – 12 without MODS criteria. Among the primary pathological aggression that could cause severe development in MODS were recorded: a) the preoperative porto-pulmonary syndrome in 2 patients, CID syndrome – 3 patients, cholestatic syndrome and severe hepatodepressive – 7 patients; b) intraoperative – massive haemorrhage in one patient; c) postoperative – massive hemorrhage 4, relaparatomie – 2, CID syndrome – 4, acute rejection – three recipient. In conclusion, the survival of recipients is largely influenced by the development of MODS syndrome in the postoperative period of liver transplantation.

**Keywords:** multiple organ dysfunction syndrome, recipient, liver transplantation

### Резюме

#### **Патофизиология синдрома MODS после трансплантации печени**

Синдром MODS, который может развиваться в послеоперационном периоде у больных с трансплантацией печени, является опасным осложнением, потому что резко может снижать выживаемость реципиентов. Триггеры возникновения MODS (сепсис, шок различной этиологии, искусственное кровообращение, многократные переливания, большая хирургия и т.д.) вызывают гуморальный и клеточный ответ организма. Этот гуморальный и клеточный ответ образуют непрерывный процесс, постоянно меняющийся, в том числе

СИРС, КАРС и МАРС, которые ставят под угрозу жизнь пациента.

За 2013-2016 годы в Молдове были проведены 19 операций по пересадке печени, которые были включены в исследование и разделены на две группы: первая группа – 7 больных, которые соответствовали критериям MODS, вторая группа – 12 пациентов без критериев MODS.

Среди первичных патологических агрессий, которые могут привести к серьезному развитию MODS, были записаны: а) предоперационное – порто-легочный синдром у 2 больных, синдром ДВС – 3 пациента, холестатический синдром – 7; б) интраоперационной – массивное кровоизлияние у одного пациента; в) послеоперационной – массивное кровоизлияние – 4, реоперация – 2, синдром ДВС – 4, острое отторжение – у трех реципиента. В заключение отметим, что выживание получателей во многом зависит от развития синдрома MODS в послеоперационном периоде после трансплантации печени.

**Ключевые слова:** MODS, реципиент, трансплантация печени

Sindromul MODS (multiple organ dysfunction syndrome), care se poate dezvolta în perioada postoperatorie la pacienții cu transplant de ficat, reprezintă o complicație de temut, deoarece reduce drastic rata de supraviețuire a recipienților. După Mueller A. D. și coaut., rata de supraviețuire în această grupă de bolnavi scade dramatic, ajungând la 60,3%.

Triggerii implicați în apariția MODS (sepsis, politraumatisme, arsuri extinse, șoc de diferite etiologii – hipovolemic, cardiogen, toxicoseptic etc.), pancreatită acută, intoxicații, circulație extracorporeală, iradiație, politransfuzie, infecții severe, intervenții chirurgicale de mare amploare etc.) determină un răspuns umoral și celular din partea organismului. Acest răspuns are două elemente principale: *activarea sindromului inflamator și eliberarea hormonilor de stres* (epinefrină, norepinefrină, cortizol și hormoni adenocorticotropi). Consecința clinică a acestui răspuns umoral și celular constituie un proces continuu, un sindrom dinamic, în continuă schimbare, care include SIRS (systemic inflammatory response syndrome), CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome) și MARS (mixed-antagonists response syndrome), ce periclitează viața pacientului.

Factorii incriminați în evoluția spre sindrom MODS în transplantul de ficat sunt variați și sunt clasificați în funcție de perioada de acțiune: preoperatorie, intraoperatorie și postoperatorie. Numeroase studii își pun ca scop să detecteze factorii legați de donator sau de recipient în perioada perioperatorie ce vor declanșa sindrom MODS.

Factorii atașați donatorilor incriminați evoluției acestui sindrom ar fi: vârsta, timpul de plasare în terapie intensivă, necesarul de catecolamine, hipotensiunea, sexul, incompatibilitatea după sistemul ABO, nivelul de transaminaze, starea macroscopică și histologică a grefei.

Factorii asociați recipientului ar fi: nivelul afectării hepatice conform clasificării Child-Pugh, necesitatea de ventilare mecanică, hemodializa, necesitatea de catecolamine, hemoragiile gastrointestinale în anamneză.

Factorii perioperatori generali sunt: timpul de ischemie rece, timpul de ischemie caldă, durata intervenției chirurgicale, pierderile de sânge intraoperatorii, necesarul de concentrat eritrocitar administrat, necesarul de plasmă proaspăt congelată, reintervenția chirurgicală.

Criterii pentru grefă: fluxul de bilă, nivelul transaminazelor, nivelul de acid lactic.

Sindromul MODS a fost definit ca insuficiența a două sau mai multe sisteme de organe.

Supraviețuirea la 9 ani a recipienților care au dezvoltat MODS cu insuficiența a mai puțin de trei sisteme a constituit 90,9% după transplantul de ficat.

Durata de ischemie caldă, pierderile sangvine, cantitatea de concentrat eritrocitar administrată și reintervenția chirurgicală au o influență majoră în dezvoltarea sindromului MODS (40-56%) și scad rata de supraviețuire a recipienților la 58-69%.

Terapia catecolaminică preoperatorie, hemoragiile gastrointestinale, ventilarea mecanică pulmonară și necesitatea a ședințelor de hemodializă sunt asociate cu o rată de 54-88% de evoluție spre MODS. Respectiv, rata de supraviețuire scade la 50-74% [10].

Disfuncția primară de grefă influențează puțin dezvoltarea MODS, iar pe termen lung nu are impact asupra supraviețuirii.

Pe parcursul anilor 2013-2016, în Republica Moldova au fost efectuate 19 intervenții chirurgicale de transplant hepatic. De la donator în viață numărul de intervenții a fost mai mare, constituind 10 cazuri, iar de la donator în moarte cerebrală – 9.

Vârsta medie a recipienților a fost de 44 ani.

În perioada postoperatorie, 7 recipienți au dezvoltat MODS. Vârsta medie în acest grup a constituit 53,4 ani vs 38,7 ani în grupul de pacienți care nu au prezentat semnele acestui sindrom.

Scorul MELD în primul grup a fost de 22,4 vs 16,2 la recipienții la care nu s-a manifestat MODS.

Scorul MODS a fost calculat pentru fiecare recipient:

- **0 puncte:** TI Mort. 0%, Spit. Mort. 0%, TI Plasare 2 Zile – 0 pacienți;
- **1-4 puncte:** TI Mort. 1-2%, Spit. Mort. 7%, TI Plasare 3 Zile – 0 pacienți;
- **5-8 puncte:** TI Mort. 3-5%, Spit. Mort. 16%, TI Plasare 6 Zile – **3 pacienți**;

- **9-12 puncte:** TI Mort. 25%, Spit. Mort. 50%, TI Plasare 10 Zile – **2 pacienți**;
- **13-16 puncte:** TI Mort. 50%, Spit. Mort. 70%, TI Plasare 17 Zile – **2 pacienți**;
- **17-20 puncte:** TI Mort. 75%, Spit. Mort. 82%, TI Plasare 21 Zile – 0 pacienți;
- **21-24 puncte:** TI Mort. 100%, Spit. Mort. 100% – 0 pacienți.

S-a observat apariția sindromului MODS la recipientii care în perioada preoperatorie, în urma investigațiilor și a examenului clinic, au prezentat comorbidități și sindroame severe, ca urmare a evoluției patologiei ficatului. Astfel, la doi recipienti în perioada preoperatorie s-a depistat sindrom portopulmonar. Ambii, pe fundalul unui teren pulmonar cvasinormal [SaO<sub>2</sub> – 98-99%, PaO<sub>2</sub> – 97 – 99 mmHg (FiO<sub>2</sub> – 0,21)], cu ECG în limitele normei, la ecografia cordului – dilatare severă a AD și VD, PSVD – 55-58 mmHg și dispnee la efort minim fizic. În perioada postoperatorie au prezentat semne de MODS.

În cadrul sindromului respectiv, recipientii au prezentat semne de disfuncție a mai multor sisteme de organe, cum ar fi sistemele nervos central, pulmonar, cardiovascular, intestinal, renal, endocrin și homeostazic (CID). Trei recipienti au dezvoltat disfuncții a 2 sisteme, 3 – a trei sisteme de organe și un recipient – 4 disfuncții.

Așadar, supraviețuirea recipientilor este în mare parte influențată de dezvoltarea sindromului MODS în perioada postoperatorie a transplantului de ficat. Rolul major le revine factorilor legați de recipient și cei intraoperatorii. Nu se observă o influență hotărâtoare a factorilor legați de donator și de funcția primară a grefei. Prevenirea MODS va îmbunătăți rata de supraviețuire a recipientilor după transplant.

Media de vârstă la pacienții cu/fără MODS a fost diferită. Se poate observa o creștere a incidenței sindromului la persoanele cu vârsta peste 40 de ani, din cauza asocierii comorbidităților existente.

Numărul zilelor de spitalizare a fost semnificativ mai mare la pacienții cu MODS.

## Bibliografie

1. Wang H.L., Anderson C.D., Glasgow S. et al. *Liver*. In: H. Liapis, H.L. Wang (Eds.). *Pathology of solid organ transplantation*. Springer, Heidelberg (Germany); 2011, p. 199-314.
2. Hassoun Z., Shah V., Lohse C.M. et al. *Centrilobular necrosis after orthotopic liver transplantation: association with acute cellular rejection and impact on outcome*. In: *Liver Transpl.*, 2004; nr. 10, p. 480-487.
3. Brown R.S. *Hepatitis C and liver transplantation*. In: *Nature*, 2005; nr. 436, 973-978.
4. Burton J.R., Rosen H.R. *Acute rejection in HCV infected liver transplant recipients: the great conundrum*. In: *Liver Transpl.*, 2006; nr. 12, p. S38-S47.
5. Meisner M., Tschaikowsky K., Palmaers T. et al. *Comparison of procalcitonin (PTC) and C-reactive protein (CRP) plasma concentration at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS*. In: *Critical Care*, 1999, p. 45-50.
6. Rusavy Z., Sramek V., Lacigova S. et al. *Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients*. In: *Crit. Care Med.*, 2004; nr. 8, p. 213-220.
7. Vincent J.L., De Mendonca A., Cantraine F. et al. *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study*. In: *Crit. Care Med.*, 1998; nr. 26, p. 1793-1800.
8. Mueller A.R., Platz K.P., Kremer B. *Early postoperative complications following liver transplantation*. In: *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2004 Oct; nr. 18(5), p. 881-900.
9. Cavallari A., Vivarelli M., Bellusci R., Jovine E., Mazziotti A., Rossi C. *Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach*. In: *Hepatogastroenterology*, 2001 Jan-Feb; nr. 48(37), p. 179-183.
10. Mueller A.R., Platz K.P., Krause P., Kahl A. et al. *Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation*. In: *Transpl. Int.*, 2000; 13 Suppl 1: S158-61.
11. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. *Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome*. In: *Crit. Care Med.*, 1995; nr. 23, p. 1638-1652.
12. Torbenson M., Wang J., Nichols L., Jain A., Fung J., Nalesnik M.A. *Causes of death in autopsied liver transplantation patients*. In: *Mod. Pathol.*, 1998 Jan; nr. 11(1), p. 37-46.

**Sergiu Ursul**, dr. șt. med., asist. univ.,  
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2,  
USMF Nicolae Testemițanu  
Tel.: 069338161; e-mail: [sergiu.ursul@usmf.md](mailto:sergiu.ursul@usmf.md)