

TRANSPLANTUL HEPATIC ORTOTOPIC DE LA DONATOR DECEDAT LA ADULT. EXPERIENȚA CENTRULUI DE CHIRURGIE GENERALĂ ȘI TRANSPLANT HEPATIC FUNDENI

I. Popescu¹, M. Ionescu¹, D. Tulbure², S. Ciurea¹, S. Băilă³, V. Brașoveanu¹,
D. Hrehoreț¹, P. Sârbu-Boeți¹, D. Pietrăreanu¹, S. Alexandrescu¹, B. Dorobanțu¹,
E. Matei¹, L. Gheorghe⁴, C. Gheorghe⁴, M. Mihăilă⁵, M. Boroș⁶, M. Croitoru³,
V. Herlea⁷,

Institutul Clinic Fundeni – Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni – Clinica de Anestezie și Terapie Intensivă, Institutul de Boli Cardiovasculare „CC Iliescu”, Institutul Clinic Fundeni – Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni – Clinica de Medicină Internă și Nefrologie, Institutul Clinic Fundeni – Clinica de Radiologie și Imagistică Medicală, Institutul Clinic Fundeni – Departamentul de Anatomie Patologică

Un moment crucial în dezvoltarea chirurgiei hepatice și a transplantului românesc îl reprezintă introducerea transplantului de ficat în România. Primul transplant hepatic (TH) cu supraviețuire a fost realizat în România în Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic din Institutul Clinic Fundeni în aprilie 2000. Experiențe preliminare au constituit subiectele unor studii anterioare [1,2]. Lucrarea de față analizează experiența acumulată din anul 2000 până în luna aprilie 2006 în TH ortotopic cu ficat întreg de la donator decedat la pacienți adulți (THO).

Material și metode: În perioada aprilie 2000 – aprilie 2006 în Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic din Institutul Clinic Fundeni au fost realizate 45 de TH cu ficat întreg de la donator decedat la pacienți adulți.

Datele generale ale seriei sunt prezentate în *tab. 1*.

Tabelul 1

Datele generale ale pacienților cu THO

| | |
|----------------------|-----------|
| Raport Femei/Bărbați | 20/25 |
| Vârsta | 19-57 ani |
| Media vârstei | 45 ani |

1. PRIMITORII

Indicațiile th

Indicațiile pentru care au fost realizate transplantele hepatice sunt enumerate în *tab. 2*.

Tabelul 2

Indicațiile pentru care a fost realizat THO

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Ciroză VHB | 11 |
| Ciroză VHB+VHD | 6 (2 cu hepatocarcinom) |
| Ciroză VHC | 13 (2 cu hepatocarcinom) |
| Ciroză VHB+VHC | 2 |
| Ciroză VHB+VHD+etanol | 1 |
| Ciroză biliară | 5 |
| Boala Wilson | 2 |
| Ciroză alcoolică | 2 |
| Ciroză toxică nonalcoolică | 1 |
| Ciroză autoimună | 1 |
| Colangită sclerogenă primitivă | 1 |

Două cazuri, unul cu șoc hemoragic prin efracție de varice esofagiene la un pacient cu ciroză alcoolică, respectiv insuficiență hepatică acută la un pacient cu boală Wilson au avut indicația de transplant de urgență.

Patru pacienți au fost transplantați pentru ciroză și carcinom hepatocelular (cu chemoembolizare pretransplant) cu confirmare posttransplant numai la 2 pacienți cu ciroză VHC.

2. DONATORII

Recoltarea ficatului a fost realizată de la donatori decedați cu vârsta cuprinsă între 6-60 de ani (medie 28 de ani). Cauzele de deces au fost:

1. traumatisme cranio-cerebrale (23 de cazuri);
2. accidente vasculare cerebrale (20 de cazuri);
3. intoxicație cu alcool metilic (un caz);
4. tumoră cerebrală (un caz).

Numărul donatorilor decedați a fost extrem de mic, comparativ cu cel din alte țări (*fig. 1*).

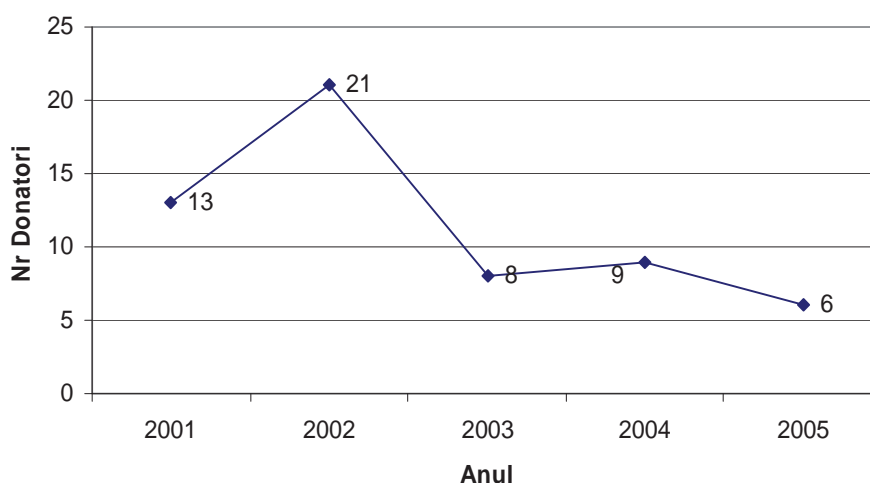


Figura 1. Numărul anual al donatorilor cadavru de grefe hepatice din România

DONATORI MARGINALI

Având în vedere lipsa acută de organe transplantabile, au fost acceptați trei donatori marginali: 2 donatori Ac antiHBc pozitivi, dar AgHBs negativi – pentru primitori marginali cu ciroză VHC și hepatocarcinom și unul cu intoxicație cu alcool metilic [3] – pentru o pacientă cu ciroză biliară primitivă.

3. TEHNICA CHIRURGICALĂ

Tehnica operatorie (4), a constat din:

a) operația la donator

Recoltarea a fost, cu excepția unui singur caz, multiorgane. După disecția elementelor pediculului hepatic, s-au efectuat canularea venei porte (prin vena mezenterică inferioară sau vena splenică) și a aortei, cu administrarea de heparină și cross-clamping-ul aortei, spălarea organelor cu soluții de preservare și răcirea lor cu gheață (0-4°C). Durata prelevării a fost de 2-4 ore. Ficatul a fost menținut la 0-4 °C (vas cu gheață) și spălat prin vena portă, artera hepatică și coledoc cu soluție de preservare (soluție Wisconsin la primele THO, apoi Celsior sau Custodiol, la care s-a adăugat antibiotic – ceftriaxonă). Durata perioadei de preparare pe „back-table” a fost de 0,5-1,5 ore.

b) operația la primitor

Incizia la primitor a fost de tip „Mercedes”. După rezecția ficatului bolnav (hepatectomia totală) și faza anhepatică, a urmat implantarea grefei.

Anastomoza cavă a fost realizată după maniera clasică în 3 cazuri și L-L după maniera Belghiti [5] la restul pacienților. Într-unul din cazurile cu anastomoză clasică, angorjarea ficatului, datorată efluentului venos deficitar, a impus refacerea imediată a anastomozei cu vena cavă inferioară.

În cazul anastomozei porto-portale (T-T) s-a avut în vedere de fiecare dată realizarea unui „factor de creștere” anastomic, pentru prevenirea stenozei vasculare. În ciuda acestui artificiu tehnic au fost înregistrate totuși 4 cazuri de stenoză tardivă a acestei anastomoze.

Revascularizarea ficatului a fost realizată după finalizarea anastomozei portale.

La doi pacienți cu hipertensiune portală importantă au fost efectuate șunturi porto-cave temporare la începutul intervenției.

Refacerea circulației arteriale s-a realizat fie direct (AH donator - AH primitor), fie prin intermediul unui patch de trunchi celiac. Variante anatomice arteriale la nivelul grefei au impus în 12 cazuri reconstrucție vasculară (*tab. 3*); pe „back-table” s-a realizat anastomoza dintre AMS și trunchiul celiac, iar în cursul grefării, AMS de la nivelul grefei a fost anastomozată cu AH a primitorului.

Tabelul 3

Tipurile de anastomoze și reconstrucții arteriale

| <i>Tipul anastomozei arteriale</i> | <i>Nr. pacienți</i> |
|--|---------------------|
| AH donator - AJ primitor TT | 31 |
| AH donator - grefon a. iliacă – Aortă infrarenal primitor | 2 |
| reconstrucție vasculară AMS donator+trunchi celiac - AH primitor | 11 |
| reconstrucție vasculară: anastomoza celor două patch-uri aortice care includeau originea AGS→AHS, respectiv AMS→AHC; anastomoza AMS donator TT la AHC a primitorului | 1 |

AH – a. hepatică; AHP – a. hepatică proprie; AHS – a. hepatică stângă; AMS – a. mezenterică superioară; AGS – a. gastrică stângă; AHC – a. hepatică comună.

Anastomoza biliară a fost de tipul coledoco-coledocoanastomozei la 43 primitori (protezată pe tub Kehr la 9 și prin stent transpapilar la un pacient) și prin hepatico -jejunoanastomoză pe ansă în Y à la Roux la alți doi pacienți.

Durata operației la primitor a fost de 4-12 ore.

4. TRATAMENTUL POSTOPERATOR

A fost instituit un tratament complex, care a urmărit prevenirea/combateră coagulopatiei, imunosupresia, prevenirea infecțiilor (bacteriene, fungice, virale), prevenirea insuficienței hepatice, echilibrarea hidro-electrolitică, nutriția. Unele dintre aceste aspecte ale terapiei posttransplant sunt detaliate în continuare.

IMUNOSUPRESIA

Inducția imunosupresiei a fost realizată intraoperator cu un bolus de 1g de cortizon. Imunosupresia postoperatorie a constat în primele trei luni cu o triplă asociere medicamentoasă: imunosupresor de bază (ciclosporină sau tacrolimus), CellCept[®], Zenapax[®] și Medrol[®]. După 3 luni, s-a renunțat la CellCept[®], iar la un an la Medrol[®], astfel încât la un an, tratamentul imunosupresor s-a bazat doar pe tacrolimus sau ciclosporină (monoterapie).

La 15 pacienți schema inițială de imunosupresie a fost Neoral[®] + CellCept[®] + Medrol[®]. La 11 dintre aceștia imunosupresorul de bază (Neoral[®]) a fost schimbat la un moment dat cu Prograf[®].

La celelalte 26 de cazuri imunosupresia postoperatorie a constat din Prograf[®] + CellCept[®] + Medrol[®]. Și în acest grup au fost 4 cazuri de „switch” (de la tacrolimus la ciclosporină), motivul fiind neurotoxicitatea, indusă de nivelele sangvine crescute de Prograf[®] (necesare, de altfel, în perioada imediată posttransplant), înregistrându-se un deces datorită neurotoxicității.

Doi pacienți au primit Prograf[®] și Zenapax[®], iar pacientul cu transplantul hepatic și de celule pancreatice a beneficiat de o triplă asociere: Prograf[®], Zenapax[®] și Sirolimus[®].

De asemenea s-a utilizat asocierea Prograf[®] și CellCept[®] în cazul unui pacient.

S-au înregistrat 27 de episoade de rejețul acut la 45 de pacienți, impunând tratamentul cu

SoluMedrol® (1 g la 24 sau 48 ore – 3 doze). Numărul episoadelor de rețet acut a fost variabil (fig. 2).

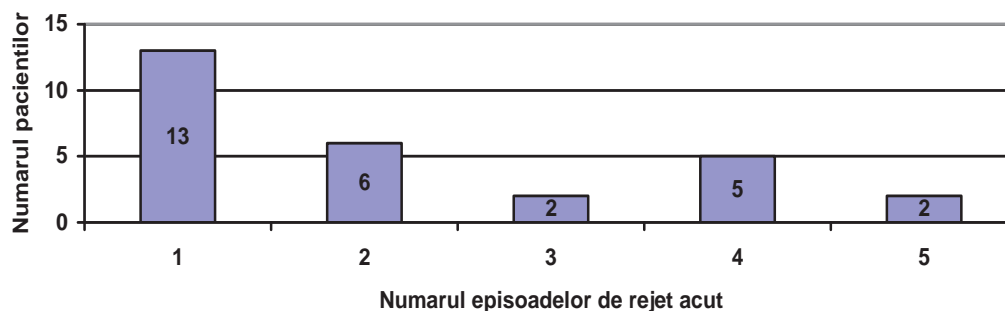


Figura 2. Numărul episoadelor de rețet acut per pacient

PROFILAXIA INFECȚIILOR VIRALE

Profilaxia recidivei hepatitei cu VHB s-a realizat utilizând următoarele produse: imunoglobulină umană antiVHB (Hepatect® sau IVHEBEX), Engerix® și/sau Zeffix®. Astfel, dintre pacienții transplantați 21 au beneficiat de profilaxie antivirală (11 cu infecție cu VHB, 6 cu VHB+VHD, 2 cu VHB+VHC, 2 cu VHC – primitori de greafă cu infecție latentă VHB), după cum urmează:

- în 11 cazuri: Hepatect® + Zeffix® + Engerix® (tardiv postoperator)
- în 4 cazuri: Hepatect® + Zeffix®
- în 6 cazuri: Zeffix® + Engerix®, din care doi pacienți au fost transplantați pentru ciroză VHC și hepatocarcinom, la care a fost grefat ficatul unor donatori marginali, AcAntiHBc pozitivi și AgHBs negativi.

Profilaxia infecției cu CMV a fost efectuată cu Cymevene®; pozitivarea ulterioară a IgM antiCMV a impus o nouă cură cu Cymevene®.

REZULTATE

1. ACCIDENTE ȘI INCIDENTE INTRAOPERATORII

O hemoragie intraoperatorie masivă din spațiul perihepatic a avut loc în cazul unui pacient transplantaț pentru ciroză VHB, hemostază, care a necesitat meșaj hemostatic (pentru 4 ore).

La un alt pacient de 45 de ani, cu ciroză VHB+VHD, hemoragia peroperatorie din spațiul perihepatic nu a putut fi rezolvată, soldându-se cu decesul pacientului prin șoc hemoragic.

2. MORBIDITATE

Complicații postoperatorii locale au fost înregistrate la 19 pacienți (42,22%) și generale la 19 pacienți (42,22%).

A. COMPLICAȚII POSTOPERATORII LOCALE

Hemoragia postoperatorie

Hemoragia intraperitoneală a complicat evoluția postoperatorie la 10 pacienți:

1) patru cazuri cu hematom postoperator (interhepato-renal, interhepato-diafragmatic) cu sursă nedecelabilă;

2) patru pacienți cu hemoperitoneu având ca sursă spațiile de disecție;

3) două cazuri cu sursa sângerării la nivelul ligamentului rotund, respectiv parieto-abdominal, secundare a punționării sub ghidaj ecografic a unor colecții.

A fost, de asemenea, înregistrat un episod de *hemoragie digestivă superioară* la o pacientă de 47 ani, sursa posibilă fiind la nivelul anastomozei bilio-digestive sau entero-enterale, remis sub tratament conservator.

Complicații vasculare

Stenoza precoce a arterei hepatice a survenit la doi pacienți, la unul complicându-se cu tromboză secundară. Diagnosticul stenozei arteriale, suspectată datorită complicației biliare la acești pacienți

– fistula biliară – (viabilitatea căilor biliare este dependentă de vascularizația arterială hepatică) și colestazei, a fost confirmat prin ecografie Doppler și angiografie. S-a recurs la reconstrucție arterială prin interpoziție de grefon de Gore-Tex aorto-hepatic cu evoluție bună, respectiv refacerea anastomozei la primul pacient; al doilea pacient decedând prin sepsis pulmonar.

De asemenea s-a înregistrat o tromboză de arteră hepatică, diagnosticată ecografic, la care s-a practicat desființarea anastomozei cu detrombozare cu sondă Fogarty și injectarea intraarterială de streptokinază, cu refacerea arterei hepatice, ulterior cu plasarea arteriografică a unui cateter pentru administrarea de Ilomedin®, cu evoluție favorabilă.

Complicații biliare

Au survenit 7 complicații biliare (tab. 4), din care 5 fistule biliare și 2 cazuri de coleperitoneu prin eclatarea unui bilom subhepatic.

Tabelul 4

Complicații postoperatorii biliare și rezolvarea lor

| <i>Pacient</i> | <i>Anastomoza biliară</i> | <i>Ziua p.op.</i> | <i>Complicația biliară</i> | <i>Rezolvare</i> |
|----------------|---------------------------|-------------------|---|---|
| PN, m, 48 | T-T | 9 | fistulă biliară prin dehiscență parțială | reintervenție: recupă, refacerea anastomozei C-C, protezată pe TK |
| TG, m, 29 | T-T | 1 | fistulă biliară cu debit mic | conservator – suprimare drenaj după 3 luni |
| PD, f, 53 | T-T | 4 | fistulă biliară cu debit mic | montare stent endoscopic |
| PG, m, 46 | T-T | 60 | fistulă biliară cu debit mic după extragerea tubului Kehr | tratament conservator |
| BD, m, 38 | T-T | 33 | coleperitoneu prin eclatare bilom | reintervenție: evacuare, lavaj, drenaj, urmat de fistulă biliară trenantă |
| PG, m, 46 | T-T cu stent transpapilar | 19 | coleperitoneu prin eclatare bilom | reintervenție: hepatico-jejunoanastomoză pe ansă în Y protezată pe stent |
| PL, m, 49 | T-T | 14 | fistulă biliară prin dehiscență parțială | reintervenție: hepatico-jejunoanastomoză pe ansă în Y protezată |

Patru dintre acești pacienți au făcut complicații biliare tardive (menționate mai jos).

Abces intraabdominal

La un pacient de 42 ani, transplantat pentru ciroză VHC, evoluția postoperatorie a fost cu subfebră, abdomen dureros difuz, leucocitoză 15.300 /mm³, cu pozitivarea culturilor din tuburile de dren pentru *Staph. aureus* și *Candida* (tratament cu Meronem, Pefloxacin, Vancomicin, Diflucan) și suspiciunea ecografică de abces postoperator au impus reintervenția în a 20-a zi p.o., ocazie cu care nu s-au găsit colecții abdominale. Pacientul a evoluat în continuare cu un sindrom febril, cu uroculturi și hemoculturi pozitive pentru *Klebsiella pneumoniae*; deși în a 48-a zi p.o. s-a reintervenit, găsindu-se un abces subhepatic, care a fost evacuat și drenat, pacientul a decedat în prima zi de la reintervenție prin șoc septic.

B. COMPLICAȚII POSTOPERATORII GENERALE

Complicații respiratorii au survenit la 7 pacienți. Detresa respiratorie acută a complicat evoluția postoperatorie la trei pacienți, dintre care doi cu evoluție favorabilă, celălalt complicându-se cu o bronhopneumonie cu *Acinetobacter* cu șoc septic și deces. Un pacient a prezentat secreții bronșice cu *S. aureus*, remise sub tratament antibiotic. Bronhopneumonia a reprezentat complicația fatală la alți doi pacienți. De asemenea o pacientă a prezentat la postoperator episoade repetate de insuficiența respiratorie acută ce au necesitat reintubare și ventilație mecanică.

Trei pacienți au prezentat **complicații renale postoperatorii** (insuficiență renală) (*tab. 5*), cu evoluție favorabilă într-unul din cazuri și evoluție spre IRC cu retenție azotată fixă la celelalte două.

Tabelul 5

Complicații postoperatorii renale

| <i>Pacient</i> | <i>Complicația</i> | <i>Ziua p.o.</i> | <i>Evoluție</i> |
|----------------|--------------------|------------------|---|
| SE, f, 47 | IRA | 7 | favorabilă, după schimbare Neoral cu Prograf* |
| MM, m, 46 | IRA | 17 | IRC cu retenție azotată fixă |
| MI, f, 47 | disfuncție renală | 7 – hemofiltrare | IRC cu retenție azotată fixă |

* Pacienta a fost nefrectomizată la 6 luni postTH pentru litiază renală.

Complicații cardiace s-au înregistrat în cazul unui pacient de 47 ani, cu ciroză VHC, la care intraoperator a survenit un IMA anteroseptal, manifestat prin 2 episoade de fibrilație ventriculară resuscitate (SEE, MCE, MCI, adrenalină, atropină), deși investigațiile uzuale pretransplant nu au decelat factori de risc. Coronarografia postinfarct a evidențiat însă o stenoză de 40% pe artera interventriculară stângă anterioară. Sub tratament cu Enalapril, Metoprolol, preductal, aspirină, nitroglicerina evoluția a fost favorabilă. Un consult cardiologic efectuat în noiembrie 2003 (Holter, EKG) a demonstrat un BRD minor, modificări ischemice anterolaterale neevolutive și a concluzionat: cardiopatie ischemică cronică, IMA sechelar, angină postinfarct, HTA esențială formă moderată. Evoluția a fost favorabilă până în aprilie 2004, când pacientul a decedat printr-un nou infarct.

Complicații neurologice au survenit la 11 pacienți.

Complicații psihiatrice singulare (fără simptome neurologice asociate) au apărut la 6 pacienți în perioada postoperatorie precoce.

Agravarea tranzitorie a diabetului zaharat a survenit postoperator la doi pacienți.

3. COMPLICAȚII TARDIVE ȘI RECIDIVA BOLII ÎNȚIALE DUPĂ TH

Complicații tardive, locale sau/și generale au fost înregistrate la 20 (44,44%) din pacienți. Recidiva afecțiunii inițiale a survenit la 7 pacienți (15,55%).

A. COMPLICAȚII TARDIVE LOCALE

Complicații vasculare

O pacientă a dezvoltat HTP și un sindrom ascitic minor persistent, determinat de *stenoza parțială a anastomozei cavo-cave* (9 mm), diagnosticată la circa 25 luni de la TH prin angioRMN și cavografia VCI.

La un pacient cu diabet zaharat tip II s-a constatat ecografic și arteriografic o *stenozare a arterei hepatice proximal de anastomoză* (probabil, de natură ateromatoasă), rămânând în observație.

Stenoza venei porte a complicat evoluția în patru cazuri, manifestată prin hipertensiune portală. La doi pacienți stenoza a fost rezolvată inițial prin dilatare percutanată cu balonaș la 11 luni, respectiv 16 luni postTH; ulterior stenoza s-a refăcut la ambii pacienți, la circa un an de la dilatare (fenomene de HTP cu splenomegalie și hipersplenism); în cazul unei paciente de 43 ani, hipersplenismul sever a impus splenectomia (la 47 luni de la THO). Ceilalți doi pacienți sunt sub observație, stenoza portală fiind decelată ecografic, cu răsunet clinic minim.

Complicații biliare

Complicații biliare tardive au survenit la cinci pacienți (*tab. 6*).

B. COMPLICAȚII TARDIVE GENERALE

Boala veno-ocluzivă (BVO) hepatică a survenit la două paciente.

În cazul unei paciente cu TH pentru ciroză VHC, complicația s-a manifestat la 9 luni p.o. prin ascită, icter, dureri în HD. Imagistica a fost nespecifică (hepatomegalie, edem periportal, ascită). Examenul microscopic al produsului recoltat prin biopsie hepatică a evidențiat intratrabecular dilatații

sinusoidale, arii de necroză și microhemoragii focale, cu minimă colestază canaliculară (aspect sugestiv pentru BVO). În ciuda tratamentului cu Defibrotide® evoluția a fost gravă, cu deces la 13 luni p.o.

Tabelul 6

Complicații tardive biliare și rezolvarea lor

| <i>Pa- cient</i> | <i>Anastomoza bi- liară</i> | <i>Data tran- splantului</i> | <i>Data compli- cației tardive</i> | <i>Complicația tardivă</i> | <i>Rezolvare</i> |
|-----------------------------|--|---|---|---|---|
| TA, f, 43 | T-T + Kehr | 22.01.2001 | 06.2001 | bilom la extragerea tubului Kehr | drenaj percutanat |
| PG, m, 46 | T-T + Kehr | 13.11.2000 | 06.2003 | stenoza CBP | în observație |
| CI, m, 47 | T-T | 20.02.2002 | 07.01.2003 | stenoza anastomozei | reintervenție: des- ființarea anastomozei cu hepatico-jejunoa- nastomoză pe ansă în Y |
| PG, m, 46 | T-T și stent trans- papilar, apoi hepatico-jeju- noanastomoză pe ansă în Y proteza- tă pe stent | 15.04.2000 | 22.11.2002 | stenoza HJA; calcul duct hepatic comun | reintervenție: hepaticolito- tomie și refacerea HJA. |
| BD, m, 38 | T-T | 21.04.2002 | 25.7.2002 | stenoză anastomotică | reintervenție: hepaticolito- tomie și refacerea HJA. |

Cea de-a doua pacientă la care a survenit această complicație este o pacientă de 32 de ani transplantată pentru ciroză hepatică autoimună. La 2 luni p.o. boala a recidivat pe ficatul greșit, concomitent cu dezvoltarea bolii venoocluzive hepatice. În ciuda montării unui TIPS, decesul a survenit la 7 luni p.o. Necroptic, la nivelul ficatului au fost găsite sinusoid dilatate, congestie, fibroză, sugestive pentru BVO.

Complicații tardive hematologice

Complicație rară, dar care a condus la decesul unei paciente, a fost boala limfoproliferativă postTH (PTLD – „posttransplantation lymphoproliferative disease”), asociată infecției cu virusul Epstein-Barr.

Un alt pacient a prezentat o neutropenie severă (posibil secundară tratamentului cu Interferon și Ribavirin), remisă sub tratament cu Neupogen®.

În cazul pacientei transplantate pentru ciroză hepatică autoimună, evoluția tardivă postoperatorie a fost complicată de o pancitopenie severă, în cadrul recidivei bolii autoimune.

Complicații tardive renale

O pacientă a dezvoltat o disfuncție renală la un an p.o., remisă sub tratament conservator.

O altă pacientă cu boală veno-ocluzivă, a prezentat IRA la un an de la TH, pe fondul BVO, la 3 zile după o laparotomie exploratorie (suspectare clinică și ecografică de colecție subhepatică).

Deși nu este o complicație a THO, menționăm că pacienta, căreia i se grefase ficatul donatorului cu intoxicație metanolică, cu evoluție foarte bună posttransplant, a suferit o nefrectomie stângă la 6 luni p.o. pentru litiază renală.

Complicații tardive cardiovasculare

Un pacient a dezvoltat HTA la 2 ani postTHO, stabilizată sub tratament.

Pacientul cu infarct miocardic intraoperator a repetat infarctul (de această dată letal), după doi ani și jumătate de la TH.

Pacienta transplantată pentru ciroză hepatică autoimună, în contextul poliserozitei a dezvoltat o pericardită, documentată ecografic și remisă sub tratament conservator.

De asemenea s-a înregistrat un infarct miocardic acut cu decesul pacientului.

Complicații tardive neurologice

La circa un an de la transplant, la pacientul cu infarct miocardic acut intraoperator a survenit un sindrom vestibular, remis sub tratament.

Un alt pacient a prezentat episoade de cefalee, asociată unei hipertensiuni intracraniene, documentată TC, tratată cu diuretice.

Tulburări psihiatrice și de adaptare psihologică

Au survenit la 11 pacienți, cinci dintre aceștia au prezentat tulburări depresiv-anxioase, care au necesitat intervenție psihoterapeutică sau tratament psihotrop (efectin, lexotamil, fevarin).

Reluarea posttransplant a consumului de alcool a fost înregistrată la pacientul cu TH pentru ciroză etanolică cu recidiva bolii.

Un alt pacient a prezentat elemente de stress posttraumatic legat de evenimentul transplantului, iar alți doi bolnavi au manifestat personalitate cu elemente evitante (cu nivele de anxietate crescută, mult timp postoperator).

Elemente de complianță selectivă au survenit la doi pacienți.

Alte complicații postoperatorii tardive

Șapte pacienți au prezentat complicații diverse:

- Ulcer duodenal 1
- Ileotiflită 1
- Hernie inghinală 2
- Eventrație 3

Deși nu reprezintă o complicație a THO, putând fi însă corelată cu imunosupresia, trebuie menționată apariția succesivă la o pacientă de 43 ani a unui neoplasm de col uterin (tratat prin iradiere și operație Wertheim) la 47 de luni de la THO, apoi a unui neoplasm bronho-pulmonar după un an și deces.

C. RECIDIVA BOLII

Recidiva bolii pentru care a fost indicat THO a apărut la 7 pacienți (17,77%):

- hepatită VHC 5
- alcoolism 1
- hepatită autoimună 1

Dintre cei cinci pacienți cu recidiva HVC, tratamentul cu Pegasys® și Ribavirin® a fost administrat la doi pacienți (în cazul unui pacient, recidiva hepatitei a coincis cu infarctul miocardic acut letal). S-au constatat normalizarea probelor biochimice și a biopsiei hepatice la un pacient după o cură completă cu Interferon α Pegylat și Ribavirin un an, precum și lipsa răspunsului în cazul unei forme colestatice, evoluția clinică și biologică fiind favorabilă după introducerea CellCept® (efect antifibrotic). Ceilalți doi pacienți sunt în curs de evaluare.

La o pacientă de 32 de ani, transplantată pentru hepatită autoimună, la 2 luni p.op. boala a recidivat pe ficatul greșat, concomitent cu dezvoltarea bolii venoocluzive hepatice. În ciuda montării unui TIPS, decesul a survenit la 7 luni p.o. Necroptic, la nivelul ficatului au fost găsite sinusoid dilatate, congestie, fibroză, sugestive pentru BVO.

S-a înregistrat de asemenea recăderea bolii inițiale în cazul consumului de alcool.

4. MORTALITATE

În perioada intraoperatorie și postoperatorie imediată au decedat trei pacienți. Cauzele decesului au fost șocul hemoragic peroperator, bronhopneumonia asociată cu starea septic consecutivă unui abces subfrenic și tromboza de arteră hepatică.

Alți cinci pacienți au decedat, în intervalul cuprins între 30 de zile și un an, prin neurotoxicitate la imunosupresoare, sepsis abdominal – 2, boala venoocluzivă secundară recidivei bolii autoimune și PTLD.

Patru pacienți au decedat la peste un an față de momentul transplantului prin boală venoocluzivă, prin cancer genital și bronhopulmonar și prin infarct miocardic – 2.

O pacientă a fost pierdută din evidență.

5. SUPRAVIEȚUIREA DUPĂ TRANSPLANTUL DE FICAT

Patruzeci și doi de pacienți au supraviețuit perioadei postoperatorii (93,33%).

Calitatea vieții pacienților s-a îmbunătățit vizibil, luând în considerare starea de sănătate, imaginea de sine, capacitatea de funcționare zilnică, funcțiile afective, cognitive, sociale (14 din 24 de pacienți care au peste un an de la TH sunt activi profesional, ceea ce reprezintă un procent de 58,33%).

DISCUȚII

INDICAȚIA TRANSPLANTĂRII

Există trei categorii majore de indicații ale transplantului de ficat: hepatopatiile în stadiu ireversibil (“end-stage liver diseases”), insuficiența hepatică acută și afecțiunile metabolice hepatice, care nu au altă alternativă terapeutică [6,7].

Spre deosebire de experiențele occidentale, în care cele mai multe TH sunt efectuate pentru ciroze posthepatită C (8), în contextul incidenței crescute a cirozei posthepatită B în România, aproape jumătate din THO din seria noastră au fost realizate pentru pacienți cu acest tip de ciroză precum și asocieri cu VHD sau VHC.

Deși indicația de transplantare hepatică a pacienților cu carcinom hepatocelular greșit pe ciroză este controversată, sunt acceptați totuși pacienții cu hepatocarcinom nemetastazat, fie cu tumoră unică sub 5 cm, fie cu maximum 3 tumori, dintre care cea mai mare să fie de maximum 3 cm [9].

Boală Wilson beneficiază de TH atât în forma complicată cu insuficiență hepatică fulminantă, cât și cea cu ciroză hepatică [10,11]. Chiar și în contextul afectării neurologice, TH, deși controversat, poate ameliora semnificativ starea acestor bolnavi, cu cât transplantarea este realizată mai precoce în decursul evoluției bolii [12].

În ciroza biliară primitivă, în stadiu terminal, transplantul hepatic a devenit standard terapeutic, oferind o supraviețuire de durată.

În programul de transplant hepatic de la Institutul Clinic Fundeni decizia de transplantare este luată în final de o comisie formată din chirurghi de transplant, hepatologi, anesteziști, psihiatru.

DONATORII

În condițiile discrepanței dintre numărul foarte mare de pacienți aflați pe lista de așteptare (de exemplu, în SUA, în 2003 – 5671 TH față de 17.000 de pacienți pe lista de așteptare [13] și numărul de organe provenite de la donatori aflați în moarte cerebrală, în ultimii ani au fost căutate soluții pentru rezolvarea acestei crize. Au fost acceptați donatorii marginali, au fost imaginate o serie de modalități noi de transplantare hepatică (TH cu ficat împărțit, TH cu segmente de ficat de la donator viu, TH „domino”), au apărut metode de susținere sau suplere a funcției hepatice la bolnavii cu afecțiuni hepatice în stadii terminale („bridge to transplantation”).

Organele provenite de la donatorii marginali – peste 55 de ani, cei cu steatoză hepatică (mai ales macroveziculară > 15%), cei cu diabet zaharat, precum și cei cu markeri virali pozitivi pentru HBV și HCV, au fost utilizate în ultima perioadă cu tot mai mult succes, cu condiția ca timpul de ischemie rece să fie scurtat la maximum (sub 12 ore) [14]. Organele donatorilor cu markeri virali VHB sau VHC pozitivi sunt uneori folosite la receptori cu boală hepatică cronică de etiologie VHB sau VHC aflată în stadiul terminal [15]. Studii diverse au demonstrat, de asemenea, că ficatul unor donatori cu intoxicații diverse (metanol, vencuronium/propofol, nortriptilină, imipramină, benzodiazepine, barbiturice, monoxid de carbon) poate fi folosit pentru transplant [3,16].

Numărul redus de THO din programul de transplant de la Institutul Clinic Fundeni poate fi explicat în parte prin numărul mic de donatori decedați. Această situație defavorabilă pentru România poate fi regăsită și în rapoartele internaționale asupra donării de organe. Astfel, în anii 2001, 2002

și 2003, în raportul „International figures on organ donation and transplantation” din „Newsletter Transplant” a Consiliului European, numărul de donatori per milion de locuitori în România a fost de, respectiv, 0,95/0,62/0,38, față de 13,7/16/16 în Ungaria, 17,8/20/18,3 în Franța și 32,5/33,7/33,8 în Spania (17-19). În rapoartele pe 2002/2003 este menționată situația transplantelor de ficat per milion de locuitori: 0,76/0,61 în România, 1,7/3,1 în Ungaria, 14,7/13,6 în Franța și 24,7/24,3 în Spania [18,19]. Raportul anual pe 2003 al „Eurotransplant International Foundation” menționează un număr între 14-20 donatori cadavru per milion de locuitori în țările membre și de 1176 grefe hepatice prelevate de la cadavru.

Numărul mic de donatori cadavru a fost motivul care ne-a obligat la acceptarea donatorilor marginali și la diversificarea procedurilor de transplantare hepatică (în aceeași perioadă au fost realizate 28 TH de la donator viu, 6 TH cu ficat împărțit și un TH „domino”).

TEHNICA TRANSPLANTĂRII

Conservarea grefei hepatice a fost revoluționată prin elaborarea de către Wahlberg, Southard și Belzer în 1988, de la Universitatea din Wisconsin, a soluției UW. Ulterior alte tipuri de soluții și-au dovedit eficacitatea clinică, în special atunci când este necesar un timp scurt de prezervare (Celsior[®], și mai ales Custodiol[®] - conținând histidină-triptofan-cetoglutarat HTK) [20].

Tehnica considerată clasică presupune rezecția ficatului în bloc cu VCI la primitor și anastomozarea VCI a grefei TT la bonturile VCI de la primitor. Acest procedeu impune asocierea în prealabil a unui șunt veno-venos, pentru a contracara instabilitatea hemodinamică din cursul clampării încrucișate (în faza anhepatică). Tehnica „piggyback” este o modificare a celei standard, având ca avantaj evitarea clampării încrucișate; VCI a primitorului este conservată, VCI suprahepatică a grefei este anastomozată TL la VCI a primitorului iar VCI infrahepatică a grefei este suturată [21-23]. În seria noastră am preferat o altă tehnică de grefare a ficatului fără rezecția VCI – cea descrisă de J. Belghiti [5,24], cu anastomoză LL largă a venelor cave. Prin clamparea laterală a venei cave inferioare este păstrat fluxul prin VCI și nu este necesară realizarea unui șunt veno-venos. Efluentul venos hepatic este foarte bun. În cele din urmă, în alegerea tehnicii de grefare trebuie avute în vedere anatomia locală a primitorului (de pildă – VCI inclusă în segmentul I, anomalii anatomice ale VCI) și dimensiunile grefei.

Anastomoza portală ridică, de regulă, puține probleme tehnice. Tromboza venei porte (TVP) a primitorului, parțială sau totală, nu constituie o contraindicație pentru transplantare, cu condiția ca aceasta să fie limitată la trunchiul venos portal [4]. Fluxul portal este restabilit prin trombectomie sau prin plasarea unei proteze de șuntare [25]. Prognosticul pacienților depinde de gradul (extensia) trombozei (supraviețuirea în cazul pacienților cu tromboză parțială sub 50% este superpozabilă cu cea a pacienților fără TVP (26), în timp ce mortalitatea la cei cu TVP completă ajunge la 33% [27]. Procentul de retrombozare postTH este de 4,8% [27]. O situație anatomică particulară poate afecta fluxul portal: acesta poate fi insuficient datorită prezenței unor multiple colaterale portale, cu „furt” sanguin important, circumstanță ce impune ligatura acestor colaterale (un caz în experiența noastră).

O bună parte din complicațiile postoperatorii din TH se datorează tulburărilor de vascularizație arterială hepatică (de cele mai multe ori acestea având cauze tehnice), motiv pentru care acestea trebuie să i se acorde o atenție particulară atât în decursul recoltării, cât și al preparării pe „back-table” și al grefării. A devenit rutină prelevarea grefei împreună cu un „patch” aortic, iar în unele cazuri se pot folosi grefe arteriale din banca de țesuturi. Anastomoza arterială poate pune probleme speciale și datorită multitudinii de variații anatomice în vascularizația arterială hepatică, ce trebuie recunoscute la donator. Nu rareori sunt necesare reconstrucții arteriale la nivelul grefei, în special în cazul existenței unei artere hepatice stângi – ram din artera gastrică stângă sau a unei artere hepatice drepte – ram din artera mezenterică superioară.

Anastomozei biliare, supranumită „călcâiul lui Ahile al TH” [28], trebuie, de asemenea, să i se acorde o atenție deosebită. Tipul de anastomoză folosit depinde de etiologia afecțiunii hepatice, de anatomie și de preferința chirurgului. În majoritatea cazurilor se preferă efectuarea unei coledoco-

coledocoanastomoze. Folosirea tubului Kehr a fost abandonată de majoritatea chirurgilor în ultimii ani datorită complicațiilor potențiale la un pacient aflat sub tratament cortizonic (coleperitoneu în momentul suprimării lui, stenoze). Unii autori recomandă însă plasarea unui stent biliar intern (coledoco-coledoco-duodenal, fixat cu fir resorbabil) [29].

IMUNOSUPRESIA

La începutul erei transplantului de organe imunosupresia era obținută cu Azatioprină (Imuran[®]) și corticosteroizi. Introducerea ciclosporinei (Neoral[®], Sandimmune[®]) și a tacrolimusului (Prograf[®]), inhibitori de calcineurină cu țintă specifică la nivelul sistemului imunitar, a determinat o creștere spectaculoasă a supraviețuirii pacienților transplantați.

Imunosupresia posttransplant constă în regimuri de inducție și de menținere, la care se adaugă scheme de tratament în cazul rejetului acut.

Corticosteroizii sunt folosiți inițial intravenos, în perioada precoce posttransplant, când riscul de rejet este mare, ulterior per os.

Concomitent cu administrarea corticosteroizilor, se începe imunosupresia cu tacrolimus sau ciclosporină. Cu scopul reducerii dozelor și implicit a toxicității acestor droguri, se poate asocia micofenolat mofetil (CellCept[®]), un inhibitor al inozin-monofosfat-dehidrogenazei. Sirolimus (Rapamune[®]), un nou imunosupresor cu structură similară tacrolimusului, care permite, de asemenea, diminuarea dozelor de inhibitori de calcineurină, a fost incriminat în vindecarea tardivă a plăgilor și în tromboza arterei hepatice – efecte secundare controversate [30].

Pentru a preveni recidiva la bolnavii cu transplant pentru ciroză virală și pentru evitarea efectelor secundare, steroizii sunt suprimați la un an (nu și la pacienții transplantați pentru ciroză autoimună). În continuare, pacienții rămân pe monoterapie cu un inhibitor de calcineurină.

Rejetul acut este tratat cu doze mari de corticosteroizi. În caz de eșec, se recurge la CellCept[®] sau la administrare de anticorpi monoclonali (Muromonab-CD3).

COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII. RECIDIVA BOLII

Morbiditatea postoperatorie (intraspitalicească - a primelor 30 de zile postoperatorii) este raportată variabil, de la 4,1% [32] la 50% (32).

Complicațiile hemoragice sunt citate ca având o frecvență de 17,6% [32].

Complicațiile anastomozelor vasculare nu au fost eliminate, deși au fost făcute progrese remarcabile în standardizarea metodelor de reconstrucție vasculară din TH [33,34]. Complicațiile arteriale hepatice sunt posibile, având o frecvență de 11%; 39% dintre ele sunt asociate cu complicații biliare [35,36]. În cazul stenozei arteriale, dilatarea percutanată și plasarea unor stenturi este, de obicei, eficientă [37]. Tromboza arterei hepatice – cauză majoră de morbiditate și de pierdere a grefei hepatice, deși mai rară în TH la adult decât la copil, poate avea și alte cauze decât cele tehnice; printre acestea pot fi amintite un raport mic între vârsta donatorului/primitorului, factori imunologici, tulburări de coagulare, tabagismul, infecția (în special, cu CMV, a celulelor endoteliale) [38].

Complicațiile biliare (dehiscente anastomotice, stenoze ale căilor biliare intrahepatice) survin cu o incidență de aproximativ 7-29% [36], 28% dintre acestea fiind legate de utilizarea drenajului extern Kehr [35]. Majoritatea complicațiilor pot fi rezolvate nonoperator (ERCP+stent).

Aproape două treimi din pacienții cu THO fac complicații pulmonare postoperatorii [4,39]. Deși cele mai frecvente sunt revărsatele pleurale, pneumonia (cu germeni oportuniști) și pneumotoraxul, o bună parte dintre bolnavii fac atelectazii sau edem pulmonar frust, în prima săptămână posttransplant [40]. ARDS sau ALI pot surveni postoperator ca urmare a politransfuziilor sangvine, necesitând ventilație mecanică pe perioade îndelungate. Mortalitatea datorată acestor complicații ajunge la 28% [39]. Deși sindromul hepatopulmonar la cirofici nu mai constituie o contraindicație pentru THO, nedecelarea acestuia pretransplant sau severitatea lui reprezintă factori prognostici negativi [41].

Insuficiența renală posttransplant are o frecvență de 18% [42], consecință a afectării renale progresive datorată imunosupresoarelor de bază [43].

Dintre complicațiile generale ale THO în programul nostru trebuie menționate, în special complicațiile neurologice. Incidența acestora este estimată a fi între 2,8 și 47% din pacienți [44,45]. Manifestările apar, de regulă, în primele trei luni postTH, având o gamă diversă, de la alterări discrete ale statusului mental, deficite focale până la convulsii, comă și deces [46]. Afectarea sistemului nervos poate fi centrală și/sau periferică. Etiologia acestor complicații este, de cele mai multe ori, plurifactorială. Neurotoxicitatea inhibitorilor de calcineurină joacă un rol primordial, producând demielinizări la nivelul SNC, în special pontin [47]. Fenomenele neurologice sunt, de regulă, de mai mică amploare sub tacrolimus și se remit prin reducerea dozei. Dacă este necesară oprirea temporară a administrării acestui imunosupresor, conversia la Neoral® (microemulsie de ciclosporină) sau CellCept® poate fi o soluție, cu revenire la tacrolimus după remiterea complicațiilor neurologice. Rata de rejeț la acești pacienți este de 39% [47]. Alți factori incriminați în etiologia complicațiilor neurologice postTH sunt leziuni nervoase preexistente TH datorate bolii inițiale, complicații din cursul actului chirurgical, AVC dezvoltate postoperator, encefalopatii metabolice, dezechilibre electrolitice (sodiu, magneziu) infecții oportuniste ale SNC (în special, fungice, cu *Aspergillus*), tumori cerebrale maligne dezvoltate pe fondul imunosupresiei [45,46].

O problemă mai puțin abordată în literatură este cea a statusului mental al pacienților cu TH. Tulburările neuropsihice survin pe fondul alterărilor deja existente la candidații cu boală hepatică în stadiu terminal (encefalopatie hepatică sau și portal-hipertensivă). Spectrul problemelor neuropsihice variază de la tulburări cognitive discrete, disfuncții sexuale, alterări ale ritmului circadian, la delir și tulburări ale conștienței [48]. La majoritatea pacienților cauzele acestor tulburări psihice nu pot fi elucidate, dar unele studii incriminează benzodiazepinele prezente în sângele transfuzat de la donatori de sânge consumatori uzuali [49,50]. În perioada imediat posttransplant, pentru motive care nu sunt în întregime cunoscute (vulnerabilitate crescută la modificările homeostaziei sangvine după o suferință cronică datorată bolii inițiale) o serie de pacienți prezintă encefalopatie (delirium) cu nuanțe diferite de manifestare. Simptomele apar în medie la 3-7 zile post transplant; chiar după rezoluția simptomelor evidente, pentru mai multe săptămâni pot persista tulburări psihice discrete (care trebuie căutate activ), memoria și capacitatea de concentrare fiind ultimele reabilite. Modificări ale statusului psihic al pacienților cu TH au fost remarcate și în seria noastră. În ultimii trei ani, din echipa de transplant din Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni face parte și un medic psihiatru, care are sarcina de a examina și de a-i susține psihoterapeutic atât pe candidații pentru TH, cât și pe cei transplantați, în toate eforturile de adaptare pe care le presupune transplantul hepatic.

Riscul crescut de cancer (limfatic - PTLN, tegumentar și sarcoame) la pacienții transplantați este binecunoscut [51]. 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% (52). Nu s-a dovedit însă dacă neoplazmele „obișnuite” (sân, col uterin etc.) au o frecvență mai mare la pacienții cu TH față de populația non-transplantată (53-55).

Recidiva afecțiunii inițiale după transplant continuă să fie o problemă importantă a programelor de transplant, în special, a hepatitei C. Tratamentul energetic cu interferon pegylat și ribavirin este indicat pentru a preveni atât progresia infecției cu VHC, cât și recidiva la nivelul grefei. Profilaxia cu imunoglobuline antiHBs (HBIG) este utilizată pentru prevenirea recidivei hepatitei cu virus B; și în aceste condiții, în experiența centrului de transplant de la spitalul Paul Brousse (Villejuif, Franța) procentul de recidive a HVB este de 27% în decursul a 10 ani [56]. În programul nostru de TH, proporția mare de THO pentru ciroze posthepatită B a implicat profilaxia reinfecției cu Lamivudină (Zeffix®), imunoglobuline (Hepatect®) și Engerix®, cu un cost extrem de ridicat.

În ciroza biliară primitivă recidiva bolii este posibilă, datorită persistenței autoanticorpilor specifici (cum ar fi anticorpii antimitocondriali și gp-210), dar supraviețuirea grefei nu pare a fi afectată [57].

Recidiva afecțiunii este frecventă și în ciroza autoimună, survenind la intervale variabile de timp după TH, cu evoluție de durată. Ayata [58] consideră că inflamația intensă la nivelul ficatului extirpat pare a fi un indicator fidel pentru recidivă iar în faze precoce ale recidivei, prin biopsie hepatică pot fi detectate limfoplasmocite cu corpusculi acidofili. Într-un studiu pe 25 de pacienți realizat la Spitalul „Paul Brousse” persistența autoanticorpilor a fost decelată la 77% dintre pacienți; la 3 pacienți (20%) a survenit recidiva iar la unul dintre aceștia recidiva a apărut și după retransplantare [59].

MORTALITATEA ÎN THO

Mortalitate postoperatorie imediată în THO este raportată variabil, la 0,7% [31], 9,4% [32], 13,8% [60].

Mortalitatea la un an și la 5 ani, într-un studiu realizat de European Liver Transplant Registry (22,089 pacienți din 102 centre din 18 țări), între 1988 – 1997, a fost de 14%, respectiv 23% [61].

SUPRAVIEȚUIREA ÎN THO

Supraviețuirea globală a bolnavilor 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, (32,62,63).

Supraviețuirea la 5 ani și la 10 ani este de 65,7% (31) – 70% [64], respectiv 58,3% [32]. Într-un studiu realizat de European Liver Transplant Registry (22,089 pacienți din 102 centre din 18 țări), între 1988 – 1997, supraviețuirea la 5 și 8 ani a fost de 66, respectiv 61% [61]. De fapt, datele raportate în diverse studii variază în funcție de patologia pentru care a fost indicat transplantul. Astfel, supraviețuirea este mai mare în cazul TH efectuat pentru ciroză biliară sau colangită sclerogenă (79% la 7 ani) și este mai mică în cazul TH realizat pentru ciroze de altă etiologie (63-67% la 7 ani) [8].

Aproximativ 14% dintre pacienții cu THO necesită retransplantare [32].

Concluzii

Indicațiile THO în programul nostru sunt superpozabile celor cunoscute în general. Tehnica chirurgicală folosită este metoda Belghiti, care comportă o anastomoză cavo-cavă latero-laterală. Imunosupresia postoperatorie s-a bazat, în primul rând, pe asocierea Prograf® – CellCept® – Medrol®, cu o serie de variații impuse de toleranța individuală. Complicațiile postoperatorii imediate au fost, în general, cele cunoscute, cu o frecvență mai mare a complicațiilor neurologice, care, în final, au dus la decesul a doi bolnavi și s-au soldat cu o stare vegetativă spastică la o a treia pacientă. Complicațiile la distanță au fost, de asemenea, cele citate în literatură, cu o mențiune particulară pentru boala venoocluzivă, care a dus la decesul a două bolnave. Rezultatele globale sunt comparabile cu cele obținute la nivel internațional, chiar și în programe cu experiențe semnificativ mai mari.

Bibliografie selectivă

1. Popescu, I., Tulbure, D., Ionescu, M., Vasile, R., Băilă, S., Ciurea, S., Hrehoreț, D., Brașoveanu, V., Pietrăreanu, D., Boeți, P., Dumitru, L., Droc, G., Enescu, D., Gheorghe, C., Boroș, M., Herlea, V., Mihăilă, M. - Transplantul hepatic - considerații asupra a 8 cazuri operate în anul 2000. *Chirurgia (bucur.)*, 2001, 96:453.

2. Popescu, I., Ionescu, M., Tulbure, D., Ciurea, S., Baila, S., Brașoveanu, V., Hrehoret, D., Sarbu-Boeți, P., Pietrăreanu, D., Alexandrescu, S., Dorobanțu, B., Gheorghe, L., Gheorghe, C., Mihaila, M., Boroș, M., Croitoru, M., Herlea, V. - Transplantul hepatic ortotopic de la donator cadavru la adult. *Experiența centrului de chirurgie generală și transplant hepatic Fundeni. Chirurgia (bucur)*, 2005, 100:13-26.

3. Zota, V., Popescu, I., Ciurea, S., Copaciu, E., Predescu, O., Costandache, F., Turcu, R., Herlea, V., Tulbure, D., Successful use of the liver of a methanol-poisoned, brain-dead organ donor. *Transpl. Int.*, 2003, 16:444.

4. Stieber, A., Popescu, I., Transplantul hepatic cu grefa de la cadavru. Sub redacția: Popescu I. Chirurgia ficatului. București: editura universitară "Carol Davila", 2004, pag. 1047-1086.
5. Belghiti, J., Panis, Y., Sauvanet, A., Gayet, B., Fekete, F., A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. Surg. Gynecol. Obstet., 1992, 175:270.
6. Busuttil, R.W., Shaked, A., Missis, M.J., Jurim, O., Colquhoun, S.D., Shackelton, C.R., Nuesse, B.J., Csete, M., Goldstein, L., Mcdiarmid, S.V., One thousand liver transplants: the lessons learned. Ann. Surg., 1994, 219:490.
7. Lake, J.R., Changing indications for liver transplantation. Gastroenterol. Clin. North Am., 1993, 22:213.
8. Keeffe, E. B., Selection of patients for liver transplantation. Sub redacția: Maddrey, W.C., Schiff, E.R. și Sorrell, M.F. Transplantation of the liver. Philadelphia: lippincot williams & wilkins, 2001, pag. 5-34.
9. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A., Gennari, L., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N. Engl. J. Med., 1996, 334:693.
10. Marinescu, T. S., Gheorghe, L., Boala Wilson. Sub redacția: Popescu I. Chirurgia ficatului. București: Editura Universitară "Carol Davila", 2004, pag. 897-906.
11. Roberts, E.A., Schilsky, M.L., A practice guideline on Wilson disease. Hepatology, 2003, 37:1475.
12. Eghtesad, B., Nezakatgoo, N., Geraci, I.C., Jabbour, N., Irish, W.D., Marsh, W., Fung, J.J., Rakela, J., Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. Liver Transpl. Surg., 1999, 5:467.
13. United network for organ sharing (unos). Organ Procurement and Transplantation Network, Bază de date accesată pe 4/11/2004 - <http://www.unos.org>.
14. Mor, E., Klintmalm, G.B., Gonwa, T.A., Solomon, H., Holman, M.J., Gibbs, J.F., Watemberg, I., Goldstein, R.m., Husberg, B.S., The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. Transplantation, 1992, 53:383.
15. Manzarbeitia, C., Reich, D.J., Ortiz, J.A., Rothstein, K.D., Araya, V.R., Munoz, S.J., Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. Liver Transpl., 2002, 8:556.
16. Emre, S., Kitabayashi, K., Miller, C.M., Successful liver transplantation from a donor with brodifacoum intoxication. Liver Transpl. Surg., 1999, 5:509.
17. Council of Europe, International figures on organ donation and transplantation year 2001. Newsletter Transplant, 2002, 7:7.
18. Council of Europe, International figures on organ donation and transplantation year 2002. Newsletter Transplant 2003, 8.
19. Council of Europe, International figures on organ donation and transplantation - 2003. Newsletter Transplant, 2004, 9:6
20. Pokorny, H., Rasoul-Rockenschaub, S., Langer, F., Windhager, T., Rosenstingl, A., Lange, R., Konigsrainer, A., Ringe, B., Muhlbacher, F., Steininger, R., Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution for organ preservation in human liver transplantation-a prospective multi-centre observation study. Transpl. Int., 2004, 17:256.
21. Tzakis, A., Todo, S., Starzl, T.E., Orthotopic liver transplantation with preservation of inferior vena cava. Ann. Surg., 1989, 210:649.
22. Stieber, A.C., Marsh, J.W., Starzl, T.E., Preservation of the retrohepatic vena cava during recipient hepatectomy for orthotopic transplantation of the liver. Surg. Gynecol. Obstet., 1989, 168:542.

23. Stieber, A.C., One surgeon's experience with the piggyback versus the standard technique in orthotopic liver transplantation: is one better than the other? *Hepatogastroenterology*, 1995, 42:403.
24. Belghiti, J., Ettorre, G.M., Durand, F., Sommacale, D., Sauvanet, A., Jerius, J.T., Farges, O., Feasibility and limits of caval-flow preservation during liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2001, 7:983.
25. Stieber, A.C., Zetti, G., Todo, S., Tzakis, A.G., Fung, J.J., Marino, I., Casavilla, A., Selby, R.R., Starzl, T.E., The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann. Surg.*, 1991, 213:199.
26. Yerdel, M.A., Gunson, B., Mirza, D., Karayalcin, K., Olliff, S., Buckels, J., Mayer, D., McMaster, P., Pirenne, J., Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*, 2000, 69:1873.
27. Manzanet, G., Sanjuan, F., Orbis, P., Lopez, R., Moya, A.A., Juan, M., Vila, J., Asensi, J., Sendra, P., Ruiz, J., Prieto, M., Mir, J., Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl.*, 2001, 7:125.
28. Davidson, B.R., Rai, R., Kurzawinski, T.R., Selves, L., Farouk, M., Dooley, J.S., Burroughs, A.k., Rolles, K., Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br. J. Surg.*, 1999, 86:447.
29. Johnson, M.W., Thompson, P., Meehan, A., Odell, P., Salm, M.J., Gerber, D.A., Zacks, S.L., Fried, M.W., Shrestha, R., Fair, J.H., Internal biliary stenting in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2000, 6:356.
30. Dunkelberg, J.C., Trotter, J.F., Wachs, M., Bak, T., Kugelmas, M., Steinberg, T., Everson, G.T., Kam, I., Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl.*, 2003, 9:463.
31. Navarro, F., le Moine, M.C., Fabre, J.M., Belghiti, J., Cherqui, D., Adam, R., Pruvot, F.R., Letoublon, C., Domergue, J., Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation*, 1999, 68:646.
32. Lerut, J., Laterre, P.F., Roggen, F., Ciccarelli, O., Donataccio, M., Martinez, J., de Ville, D.G., Reding, R., Carlier, M.A., Dekock, M., Lavand'homme, P., Van Obbergh, L., Veyckemans, F., Janssen, M., Danse, E., Goffette, P., Van Beers, B., Sempoux, C., Wallemacq, P., Peeters, A., Guerrieri, C., Roeseler, J., Latinne, D., Goubau, P., Otte, J.B., Adult liver transplantation: UCL experience. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1999, 62:306.
33. Bilbao, J.I., Herrero, J.I., Martinez-Cuesta, A., Quiroga, J., Pueyo, J.C., Vivas, I., Delgado, C., Pardo, F., Ascites due to anastomotic stenosis after liver transplantation using the piggyback technique: treatment with endovascular prosthesis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2000, 23:149.
34. Stieber, A.C., Gordon, R.D., Bassi, N., A simple solution to a technical complication in "piggyback" liver transplantation. *Transplantation*, 1997, 64:654.
35. Carles, J., Dubuisson, V., Bernard, P., Lebail, B., Grenier, N., Saric, J., Complications arterielles et biliaires de la transplantation hépatique. *Chirurgie*, 1994, 120:202.
36. Popescu, I., Sheiner, P., Mor, E., Forman, W., Borchich, A., Emre, S., Kishikawa, K., Schwartz, M., Miller, C., Biliary complications in 400 cases of liver transplantation. *Mt. Sinai J. Med.*, 1994, 61:57.
37. Denys, A.L., Qanadli, S.D., Durand, F., Vilgrain, V., Farges, O., Belghiti, J., Lacombe, P., Menu, Y., Feasibility and effectiveness of using coronary stents in the treatment of hepatic artery stenoses after orthotopic liver transplantation: preliminary report. *Am. J. Roentgenol.*, 2002, 178:1175.
38. Pastacaldi, S., Teixeira, R., Montalto, P., Rolles, K., Burroughs, A.K., Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: A review of nonsurgical causes. *Liver Transpl.*, 2001, 7:75.

39. Duran, F.G., Piqueras, B., Romero, M., Carneros, J.A., De Diego, A., Salcedo, M., Santos, L., Ferreira, J., Cos, E., Clemente, G., Pulmonary complications following orthotopic liver transplant. *Transpl. Int.*, 1998, 11 Suppl 1: p.S255-S259
40. Golfieri, R., Giampalma, E., Morselli Labate, A.m., D'Arienzo, P., Jovine, E., Grazi, G.I., Mazziotti, A., Maffei, M., Muzzi, C., Tancioni, S., Sama, C., Cavallari, A., Gavelli, G., Pulmonary complications of liver transplantation: radiological appearance and statistical evaluation of risk factors in 300 cases. *Eur. Radiol.*, 2000, 10:1169.
41. Marinescu, T. S., Diculescu, M., Sindromul hepatopulmonar. Sub redacția: Popescu I., *Chirurgia ficatului*. București: Editura Universitară "Carol Davila", 2004, pag. 873-880.
42. Gonwa, T.A., Mai, M.L., Melton, L.B., Hays, S.R., Goldstein, R.M., Levy, M.F., Klintmalm, G.B., End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*, 2001, 72:1934.
43. Jindal, R.M., Popescu, I., Renal dysfunction associated with liver transplantation. *Postgrad. Med. J.*, 1995, 71:513.
44. Stein, D.P., Lederman, R.J., Vogt, D.P., Carey, W.D., Broughan, T.A., Neurological complications following liver transplantation. *Ann. Neurol.*, 1992, 31:644.
45. Wszolek, Z. K., Fulgham, J. R., Neurologic complications of liver transplantation. Sub redacția: Maddrey, W.C., Schiff, E.R. și Sorrell, M.F. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pag. 297-317.
46. Amos, E. C., Postoperative neurological disorders and prognosis. Sub redacția: Busutill, R.W. și Klintmalm G.B. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, pag. 665-670.
47. 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, 69:172.
48. Strouse, T. B., Neuropsychiatric outcomes in liver transplantation. Sub redacția: Busutill, R.W. și Klintmalm, G.B. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, pag. 659-664.
49. Zeneroli, M.L., Venturini, I., Avallone, R., Farina, F., Corsi, L., Baraldi, C., Ardizzone, G., Centanaro, M., Arrigo, A., Baraldi, M., Hepatic encephalopathy in liver transplant recipients precipitated by benzodiazepines present in transfused blood. *Transplantation*, 1996, 62:764.
50. Kanwal, F., Chen, D., Ting, L., Gornbein, J., Saab, S., Durazo, F., Yersiz, H., Farmer, D., Ghobrial, R.M., Busutill, R.W., Han, S.H., A model to predict the development of mental status changes of unclear cause after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2003, 9:1312.
51. Penn, I., Posttransplantation de novo malignancies. Sub redacția: Busutill, R.W. și Klintmalm G.B. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, pag. 731-738.
52. Rubio, E., Moreno, J.M., Turrion, V.S., Jimenez, M., Lucena, J.L., Cuervas-Mons, V., De novo malignancies and liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 2003, 35:1896.
53. Oruc, M.T., Soran, A., Jain, A.K., Wilson, J.W., Fung, J., De novo breast cancer in patients with liver transplantation: University of Pittsburgh's experience and review of the literature. *Liver Transpl.*, 2004, 10:1.
54. Kelly, D.M., Emre, S., Guy, S.R., Miller, C.M., Schwartz, M.E., Sheiner, P.A., Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. *Cancer*, 1998, 83:1237.
55. Jonas, S., Rayes, N., Neumann, U., Neuhaus, R., Bechstein, W.O., Guckelberger, O., Tullius, S.G., Serke, S., Neuhaus, P., De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer*, 1997, 80:1141.
56. Azoulay, D., Samuel, D., Adam, R., Savier, E., Karam, V., Delvard, V., Saliba, F.,

Ichai, P., Roche, B., Feray, C., Vallee, J.C., Smail, A., Castaing, D., Bismuth, H., Paul Brousse Liver Transplantation: the first 1,500 cases. Clin. Transpl., 2000, 273.

57. Garcia, R.F., Garcia, C.E., McMaster, P., Neuberger, J., Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. Hepatology, 2001, 33:22.

58. Ayata, G., Gordon, F.D., Lewis, W.D., Pomfret, E., Pomposelli, J.J., Jenkins, R.L., Khettry, U., Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. Hepatology, 2000, 32:185.

59. Ratziu, V., Samuel, D., Sebah, M., Farges, O., Saliba, F., Ichai, P., Farahmand, H., Gigou, M., Feray, C., Reynes, M., Bismuth, H., Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. J. Hepatol., 1999, 30:131.

60. Eskinazi, R., Bourgeois, N., Le Moine, O., Vereerstraeten, P., Van De, S.J., Gelin, M., Adler, M., One-month mortality rate after liver transplantation for parenchymal cirrhosis: analysis of risk factors in a ten year period. Acta Gastroenterol. Belg., 1999, 62:381.

61. Adam, R., Cailliez, V., Majno, P., Karam, V., McMaster, P., Caine, R.Y., o'Grady, J., Pichlmayr, R., Neuhaus, P., Otte, J.B., Hoeckerstedt, K., Bismuth, H., Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. Lancet, 2000, 356:621.

62. Detre, K. M., Belle, S. H., Beringer, K. C., Bost, J. E., Daily, O. P., Overall national results of liver transplantation between 1987 and 1991. Sub redacția: Busutill, R.W. și Klintmalm, G.B. Transplantation of the liver. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Comp., 1996, pag. 824-834.

63. Keeffe, E.B., Liver Transplantation: Current Status and Novel Approaches to Liver Replacement. Gastroenterology, 2001, 120:749.

64. Sheiner, P.A., Magliocca, J.F., Bodian, C.A., Kim-Schluger, L., Altaca, G., Guarrera, J.V., Emre, S., Fishbein, T.M., Guy, S.R., Schwartz, M.E., Miller, C.M., Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. Transplantation, 2000, 69:781.

Rezumat

Studiul de față analizează experiența Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic din Institutul Clinic Fundeni în transplantul hepatic ortotopic cu ficat întreg de la donator decedat la adult (THO), din aprilie 2000 până în aprilie 2006. În această perioadă au fost realizate 45 de THO – 20 femei și 25 de bărbați, cu vârste cuprinse între 19-57 de ani (medie de 45 ani).

Indicațiile pentru transplantare au fost: ciroză VHB – 11, ciroză VHB+VHD – 6, ciroză VHC – 13 (2 cu hepatocarcinom), ciroză VHB+VHC – 2, ciroză VHB + VHD + etanol – 1, ciroză biliară primitivă – 5, boala Wilson – 2, ciroză toxic-nutrițională – 2, ciroza toxică non-alcoolică – 1, ciroză autoimună – 1, colangită sclerogenă primitivă – 1. Cu trei excepții, la care s-a folosit tehnica clasică de transplantare, ficatul a fost grefat după tehnica Belghiti. Complicațiile postoperatorii locale au survenit la 19 bolnavi (42,22%), iar generale la 19 (42,22%); complicațiile tardive au fost înregistrate la 20 pacienți (44,44%), iar recidiva bolii la 7 pacienți (15,55%). Mortalitatea intraoperatorie și postoperatorie imediată a fost de 6,66% (3 din 45 pacienți). La peste 30 de zile de la TH, au decedat alți cinci pacienți (11,11%). Patru pacienți (8,88%) au decedat la distanță de momentul transplantului prin boală venoocluzivă, prin cancer bronho-pulmonar și prin infarct miocardic -2. Patruzeci și doi de pacienți au supraviețuit perioadei postoperatorii (93,33%) și 33 peste un an (73,33%). THO reprezintă metoda principală de transplantare hepatică, cu o morbiditate și mortalitate acceptabile.

Summary

Orthotopic liver transplantation in adult patients with cadaveric grafts – experience of the Fundeni Center of General Surgery and Liver Transplantation

We analyze the experience of the Center of General Surgery and Liver Transplantation from the Fundeni Clinical Institute (Bucharest, Romania) regarding orthotopic liver transplantation

(OLT) in adult recipients with whole liver grafts from cadaveric donors, between April 2000 (when the first successful LT was performed in Romania) and April 2006. This series includes 45 OLTs in adult recipients (20 women and 25 men, aged between 19-57 years – average 45 years). The indications for OLT were HBV cirrhosis – 11, HBV + HDV cirrhosis – 6, HCV cirrhosis – 13 (2 with hepatocarcinoma), HBV+HCV cirrhosis – 2, primary biliary cirrhosis – 5, Wilson's disease – 2, alcoholic cirrhosis – 2, non-alcoholic liver disease – 1, autoimmune cirrhosis – 1, HBV+HDV + alcoholic cirrhosis – 1, primary sclerosing cholangitis – 1. With three exceptions, in which the classical transplantation technique was used, the liver was grafted following the technique described by Belghiti. Local postoperative complications occurred in 19 patients (42.22%) and general complications in 19 (42.22%); late complications were registered in 20 patients (44.44%) and recurrence of the initial disease in 7 patients (15.55%). Intra- and postoperative mortality was 6.66% (3/45). There were five patients (11.11%) who died at more than 30 days following OLT. Four patients (8.88%) died lately because of liver veno-occlusive disease, myocardial infarctions (2), and lung neoplasia, respectively. Forty-two patients survived the postoperative period (93.33%) and 33 (73.33%) survived more than one year following OLT. OLT represents the main method of liver transplantation, associated with acceptable morbidity and mortality rates.

FORMELE TIROIDITEI AUTOIMUNE ȘI DIAGNOSTICUL LOR

Lorina Vudu, dr. în medicină, conf. univ.,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Tiroidita autoimună (TA) este una din maladiile endocrine, simptomatologia și formele căreia nu sunt descrise deplin. Au fost propuse diferite clasificări ale evoluției TA [3,4,6], dar nici una din ele nu este unanim acceptată. De aceea în prezent se întreprind cercetări suplimentare în scopul precizării particularităților clinice și paraclinice ale diverselor forme. În acest studiu se urmărește același scop.

Pentru prima dată tiroidita autoimună (TA) a fost descrisă în 1912 de către savantul japonez H. Hashimoto sub denumirea de „strumă limfomatoasă”. O particularitate principală a afecțiunii, după Hashimoto, este infiltrația limfoidă a glandei tiroide cu formarea foliculilor limfoizi și dezvoltarea hipotiroidiei.

Pe parcursul ultimului deceniu incidența TA printre alte afecțiuni ale glandei tiroide (GT) crește progresiv, iar în ultimii ani s-a majorat de 4,5 ori în comparație cu primii 3 ani după avaria de la Cernobâl [1].

Materiale și metode. Au fost investigați 110 pacienți. Diagnosticul TA s-a stabilit în baza anamnezei, investigațiilor clinice, de laborator și instrumentale. În investigațiile clinice o atenție deosebită s-a acordat senzației de apăsare în regiunea anterioară a gâtului, sindromului vegetovascular, gradului de mărire a glandei tiroide, prezenței formațiunilor nodulare în glanda tiroidă.

Nivelul hormonilor (T3, T4, TSH) se determină în conformitate cu metoda radioimună cu ajutorul truselor de „ИРМА-ТТГ-СТ”, „РИА-Т4-СТ”, „РИА-Т3-СТ”, „РИА-АТ-ТПО”, produse de firma „Belaris”.

Statusul imun a fost apreciat prin determinarea limfocitelor LT-totale, LT-active, LT-tfr, LT-tfs prin testul de rozetare cu hematiile de berbec ale nivelului IG A, M, G.

Dimensiunile glandei tiroide, ecogenitatea, prezența formațiunilor nodulare s-au determinat cu ultrasonograful „Toshiba”. Materialul pentru investigații citologice s-a obținut prin puncția cu ac subțire.

Rezultate și discuții. *Cele mai frecvente forme ale TA.* Deoarece lipsesc simptomele patognomonice ale TA, pe baza investigațiilor proprii și a datelor din literatura de specialitate, cei mai caracteristici și mai informativi indici pot fi considerați: majorarea dimensiunilor glandei tiroide,