

# Výsledky transplantací jater u dětí v IKEM

Martin Prchlík<sup>1</sup>, Petra Poulová<sup>2</sup>, Pavel Trunečka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské chirurgie a traumatologie 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou, Praha

<sup>2</sup> Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

*Prchlík M, Poulová P, Trunečka P. Výsledky transplantací jater u dětí v IKEM. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S28 – S31.*

**Souhrn.** Historie transplantací jater ve světě sahá do 60-tých let minulého století, kdy prof. Starzl provedl svou první transplantaci u tříletého dítěte. Ze začátku byla jaterní transplantace prováděna v ojedinělých případech a výsledky přežití štěpu i pacientů po transplantaci nebyly povzbudivé. Tuto situaci výrazně změnilo objevení nových imunosupresivních léků, jako je cyklosporin, prednison a později i takrolimus, a jejich následné zavedení do klinické praxe. Významným omezením pro dětské pacienty byl rovněž nedostatek váhově a skupinově kompatibilních štěpů. Postupně byly vypracovány nové chirurgické techniky, kdy se využila redukce štěpu, jeho rozdělení dvěma příjemcům či transplantace od živého dárce.

Během prvních 10 let existence transplantačního programu jater v IKEM bylo mimo jiné provedeno 30 jaterních transplantací u 27 dětí či adolescentů. Nejčastějším indikačním kritériem bylo akutní a chronické jaterní selhání při Wilsonově chorobě, deficit alfa-1-antitrypsinu a atrezie a hypoplazie žlučových cest. Průměrný věk v době transplantace jater byl 12,6 roku, nejmladší příjemce měl 3 roky. Nejčastěji byl transplantován celý štěp jater. V jednoročním přežití štěpů i samotných pacientů po elektivních i urgentních výkonech jsme dosahovali srovnatelných výsledků s ostatními světovými centry. Rozdíl spočíval ale ve vysokém počtu urgentních transplantací v IKEM a rovněž nebyly prováděny jaterní transplantace u nejmladších dětí do 3 let věku.

**Klíčová slova:** transplantace jater, imunosuprese, redukce štěpu, split štěpu, transplantace od živého dárce, přežití štěpu, přežití dárce

*Prchlík M, Poulová P, Trunečka P. Results of liver transplantation in children at IKEM. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S28 – S31.*

**Abstract.** The history of human liver transplantation (OLTx) dates back to 1960's, when prof. Starzl performed the first operation on 3-years old child. In the beginning, liver transplantation was used in sporadic cases and the survival of allografts and patients was rather disappointing. This situation markedly changed with development and clinical use of new immunosuppressive agents as cyclosporine, prednisone and later tacrolimus. Another limitation was the number of size-matched and blood type compatible grafts suitable for pediatric patients. New surgical techniques like reduced-size, split-liver and living donor liver transplantation were developed.

During the first ten years of liver transplantation program in IKEM, as well 30 OLTx were performed in 27 children and adolescents. The most common indication was acute or chronic liver failure in Wilson's disease, next alpha-1-antitrypsin deficiency and biliary atresia or hypoplasia. The median recipient age was 12.6 years, the youngest patient was 3 years old boy. With regard to surgical technique used in our center, most commonly full size grafts were transplanted. The 1-year graft and patients survival rates for both elective and urgent liver transplantations were equal to the results achieved in other transplantation centers. The difference among our and foreign centers is in high number of urgent OLTx and fact that our program is not concerning the youngest children (3 years and less).

**Key words:** liver transplantation, immunosuppression, reduced size liver transplantation, split liver transplantation, living donor transplantation, graft survival rate, patient survival rate

Historie transplantací jater (OLTx) jako takových se ve světě začala dětskou transplantací. V roce 1963 byl prvním operovaným pacientem 3-letý chlapec s biliární atrezií. Operaci provedl prof. Starzl v Denveru, nemocný však zemřel ještě během výkonu. První úspěšná transplantace jater u dětského příjemce se uskutečnila v roce 1967, příjemkyni bylo 18 měsíců a základním onemocněním byl zhoubný tumor jater. Holčička přežila více než rok a zemřela na diseminaci maligního onemocnění. V následujících 2 letech byly výsledky transplantací podobně rozpačité. V dalších 12 letech se jednoroční mortalita pacientů pohybovala okolo 50 % (1,2). Tak jako u transplantací jater u dospělých pacientů došlo k zásadnímu obratu koncem 70-tých let, kdy byl do klinické praxe zaveden cyklosporin (3,4). Užití cyklosporinu v kombinaci s prednisonem jako základního imunosupresivního schématu výrazně prodloužilo celkové přežití příjemců. Ze Starzlovy sestavy prvních 12 pacientů, kteří byli léčeni touto kombinací, jich 11 přežilo první rok a 7 pacientů více než 12 let (5). V roce 1983 schválila konsenzuální konference pořádaná NIH (National Institute of Health) transplantaci jater jako rutinní metodu léčby konečné fáze jaterního selhání pro klinické užití (6). Dalším významným imunosupresivním lékem, který významněji ovlivnil OLTx u dětí, byl takrolimus (FK 506, Prograf, 1989) (7). V té době již nejlepší výsledky světových center v jednoročním přežití u pediatrických transplantací jater dosahovaly 90 % a 5-leté a 10-leté přežití se začalo pohybovat okolo 80%.

Chirurgické techniky u dětských transplantací jater se liší od dospělých příjemců minimálně ve dvou podstatných rysech. Choledochus je buď velmi gracilní, nebo atrofický, což znamená, že nelze provést klasickou biliární anastomózu a pro vhodnou biliární drenáž je pak nutné provést hepatiko- nebo choledoch-jejunoanastomózu. Za druhé velká část příjemců je malých, váží pod 30 kg, a tudíž je velký nedostatek váhově kompatibilních dárců. Celosvětový nedostatek vhodných dětských štěpů vedl k vypracování komplikovaných chirurgických technik. V roce 1984 prof. Bismuth v Paříži poprvé redukoval velikost jaterního štěpu (8). Následným krokem bylo využití jednoho dospělého štěpu dvěma dětskými příjemci (tzv. split liver transplantation, SLT). V roce 1988 publikoval prof. Pichlmayr první klinickou zkušenost se „split liver transplantation“ (9). Následně prof. Broelsch provedl sérii 30 SLT u 25 dětí a 5

dospělých (10,11). Výhodou těchto technik je, že zvyšují počet štěpů vhodných pro dětské pacienty, ale stále jsou závislé na celkovém počtu kadeverálních orgánů dostupných pro danou populaci. Je nutné zmínit i vyšší výskyt peri- a pooperačních komplikací (11,12,13). Dalším krokem tedy bylo oddělení části jater zdravému žijícímu dárci, nejčastěji příbuznému, a její transplantace dětskému příjemci. Jedná se o tzv. living (related) transplantation (LRLT). První úspěšnou LRLT provedl prof. Strong v Austrálii v r. 1990 (14, 15).

V roce 2002 začal UNOS (United Network of Organ Sharing) klinicky využívat skórovací metody MELD (model for end stage liver disease) a PELD (pediatric end stage liver disease model). Cílem bylo zajistit alokaci orgánů podle statistických vzorců, které by byly přesněji schopny předpovědět, který pacient je více ohrožen úmrtím na jaterní selhání. Skóre PELD se používá pro pacienty mladší 12-ti let. Čím vyšší hodnota, tím vyšší je riziko úmrtí na jaterní chorobu. PELD se vypočítává z hodnot bilirubinu, INR, albuminu, růstové retardace a věku nemocného v době zařazení na čekací listinu.

Program transplantace jater v IKEM, který odstartoval v dubnu roku 1995, také velmi brzy zahájil transplantace u dětských pacientů. První OLTx u dítěte byla v IKEM provedena dne 20. 9. 1995. Příjemcem byla 16-letá pacientka s fulminantním jaterním selháním při Wilsonově chorobě. Během 10 let programu transplantace jater v IKEM byl jaterní štěp transplantován dohromady 27 dětem (z celkového počtu 400 transplantací). Zároveň 1 příjemce podstoupil retransplantaci 1x a jeden 2x, takže celkový počet transplantací u příjemců do 18-ti let věku je nyní 30. První redukovaný štěp v IKEM byl použit dne

Tab. 1 / Table 1

**Tab. č. 1: Přehled diagnóz u dětí transplantovaných v IKEM v letech 1995-2005**

**Tab. No. 1: Primary indications for liver transplantation of children treated in IKEM in 1995- 2005**

Indikační diagnóza	počet	zemřelo
• Morbus Wilson	9	3
• Deficit alfa-1 antitrypsinu (1x s HCV)	4	0
• Hypoplasie žlučových cest	3	2
• Atrézie žlučových cest	2	0
• Autoimunní cirhóza	2	0
• Primární sklerotizující cirhóza	2	0
• Cystická fibróza	1	0
• Morbus Byler	1	0
• Jaterní selhání nejasné etiologie	3	1

11.6.1998. Zatím jedinou a úspěšnou transplantaci jater od živého dárce (LRLT) provedl tým IKEM dne 9.6.2003.

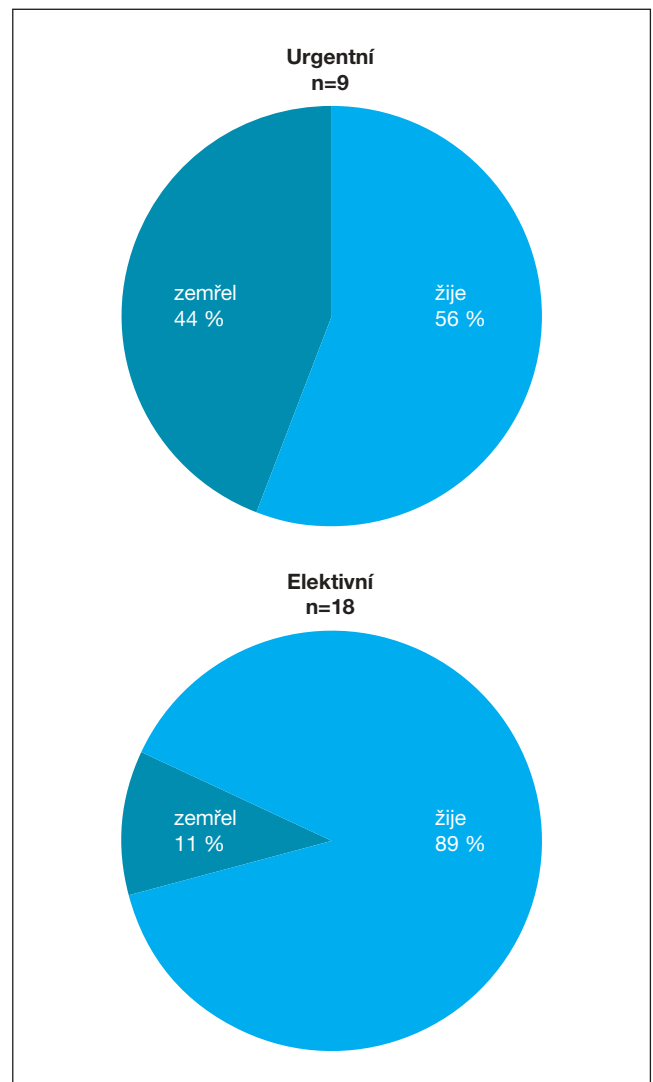
Celkem 57% všech dětských transplantací provedených pro příjemce z České republiky bylo provedeno v IKEM. V brněnském centru transplantovali za stejné období 7 dětí, ve FN Motol jedno a celkem 12 dětí bylo transplantováno v zahraničí. Průměrný věk dětských příjemců v IKEM v době operace byl 12,6 roků, z toho nejmladšímu příjemci byly 3 roky.

Přehled diagnóz a přežití udává tabulka č. 1. Ve většině světových centrech je základní a nejčastější indikací hypoplazie a atrézie žlučových cest. V našem centru ale naopak převažují urgentní výkony pro fulminantní selhání jater způsobené Wilsonovou chorobou (celkem 9 nemocných). Druhou nejčastější indikací byl deficit alfa-1-antitrypsinu, cholangiopatie byly až třetí v pořadí. Na tomto statistickém výsledku se nepochybně podílela skutečnost, že řada nejmenších dětí s hypoplazií nebo atrézií žlučových cest byla transplantována v zahraničí (Hamburk, Kanada). Urgentních transplantací u dětí bylo v IKEM celkem 11 s průměrnou čekací dobou 1,8 dne (0-5), tj. 37% všech transplantací. Průměrná čekací doba u 19 elektivních (neurgentních) transplantací byla 122 dní (15-459 dní).

Podle typu použité chirurgické techniky převažovala transplantace celých, ale malých jater dospělého dárce. Pouze ve čtyřech případech byl použit štěp dětský. Štěp se redukoval v pěti případech, technika splitu byla použita u dvou dětských příjemců a jak zmíněno LRLT v jednom případě.

Jednoroční přežití štěpu u všech 30 transplantací bylo 73 %. Celkově dosud přežívá 21 štěpů, tj. 70 %. Jednoroční přežití příjemce ( N= 27) je 82 %, do této doby pak žije 21 pacientů tj. 78 %. Nápadné jsou rozdíly mezi urgentními a elektivními výkony. Příjemce jater do 18 ti let věku při fulminantním selhání jater přežívá v IKEM první rok v 56 %. Ovšem jedná-li se o elektivní výkon při chronickém selhání, pak jednoroční přežití dosahuje celých 94%. Tento trend je plně v souladu s výsledky světových center (16,17,18).

V imunosupresi jsme používali do roku 2001 standardní čtyřkombinaci cyklosporinu A spolu s kortikoidy, antitymocytní protilátkou nebo daclizumab a azatioprin. v roce 2002 jsme cyklosporin nahradili takrolimem a v roce 2003 přidali do kombinace mykofenolát.



Graf 1 / Figure 1

**Přežívání pacientů po urgentních a elektivních jaterních transplantacích v IKEM v letech 1995-2005.**

**Patient survival after urgent and elective liver transplantations in IKEM during the years 1995-2005.**

Při sledování dlouhodobých výsledků dětských transplantací je důležité sledovat možné zdravotní následky a psychomotorický vývoj dětí. Bez omezení žije celkem 17 dětí. S určitým, ale tolerovatelným omezením žijí 3 pacienti. Trvalé poškození je zřetelné u jednoho nemocného. Jednalo se o chlapce se závažným krvácením do CNS v časném potransplantačním období. V souvislosti s transplantací zemřelo celkem 6 dětí. Přiměřený psychomotorický vývoj probíhá u 12 dětí, u 4 nemocných přetrvávají následky růstové retardace způsobené chronickým onemocněním jater v období před transplantací. Stagnaci při špatném sociálním zázemí jsme pozorovali u jednoho chlapce, který nakonec zemřel na selhání štěpu na podkladě chronické rejekce při neuzívání imunosuprese. Opožděný psychomotorický vývoj pozorujeme u 2 dětí, přičemž oba tyto pacienti mají

prokázanou více či méně významnou psychomotorickou retardací již předtransplantačně. V těchto statistických datech nejsou zahrnuti 2 adolescenti, kteří jsou dlouhodobě sledováni na Slovensku.

**Shrnutí a výhledy do budoucnosti.** V průběhu prvních deseti let činnosti programu transplantace jater v IKEM došlo velmi záhy k rozvoji dětských transplantací. Výsledky přežívání příjemců indikovaných pro chronická jaterní onemocnění odpovídají světovému standardu. Počty transplantací jater u dětských příjemců však po celých 10 let zůstávají velmi malé, a to především z důvodu nízkého počtu dětských kandidátů. Žádný kandidát do 18-ti let věku, s výjimkou pacientů s fulminantním selháním jater, nezemřel na čekací listině. Teprve se zvýšením nabídky vhodných dětských kandidátů by mohl nastat problém s nedostatkem malých jaterních štěpů, který by bylo nutno alespoň částečně řešit redukčními výkony. Přestože při nových chirurgických technikách jsou

nyň výsledky přežití štěpů i příjemců při splitových a redukčních výkonech srovnatelné s výsledky po transplantacích celých orgánů, je nutné zmínit i několik etických problémů. Například vyšší riziko operace, zvýhodnění jedné části štěpu při anatomickém dělení či bezpečnost dárce, většinou rodiče dítěte, při transplantaci od živého dárce. Kromě výsledků přežití je u dětských pacientů nezbytné sledovat i následky a přiměřený psychomotorický vývoj a nelze nezdůraznit, že včasná indikace k jaterní transplantaci může zabránit významné růstové i psychosociální retardaci dětí s těžkým jaterním postižením.

Program transplantace jater IKEM se také až donedávna nezabýval systematicky transplantacemi jater u nejmenších příjemců (do 10 kg tělesné váhy), kteří jsou v počtu 0-2 ročně odesíláni k léčbě do zahraničních center. Program transplantace jater IKEM spolu s dětskými pracovišti pracuje na rozšíření indikací i o tyto potenciální příjemce.

#### LITERATURA

- Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant* 2002; 6: 378-87.
- Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2: 614-636.
- Borel JF, Feurer C, Gubler HU. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-75.
- Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 1981; 305: 266-9.
- Calne RY, White DJ, Thiru S. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2(8104-5): 1323-7.
- Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 1998; 66: 493-9.
- Schafer DF. Liver transplantation. Looking back, looking forward. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, eds. *Transplantation of the Liver*. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2001.
- Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95: 367-70.
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation (in German). *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373: 127-30.
- Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR. Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in children. *Ann Surg* 1988; 208: 410-20.
- Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg* 1990; 212: 368-75; discussion 375-7
- Deshpande RR, Bowles MJ, Vilca-Melendez. Results of split liver transplantation in children. *Ann Surg* 2002; 236: 248-53.
- Rela M, Vougas V, Muiasan P. Split liver transplantation: King's College Hospital experience. *Ann Surg* 1998; 227: 282-8.
- Strong RW, Lynch SV, Ong TH. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990; 322: 1505-7.
- Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989; 2(8661): 497.
- Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg* 1998; 228: 411-20.
- Busutil RW, Farmer DG, Yersiz H. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. *Ann Surg* 2005; 241: 905-16; discussion 916-8.
- Kim JS, Groteluschen R, Mueller T. Pediatric transplantation: the Hamburg experience. *Transplantation* 2005; 79: 1206-9.
- Kelly DA. Current results and evolving indications for liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 214-21.
- Ryska M, Trunečka P. Liver transplantation--present status worldwide and in the Czech Republic (in Czech). *Čas Lék čes* 2003; 142: 717-26.
- Spicak J, Vitko S, Ryska M, Trunečka P. Liver transplantation in Eastern Europe. *Liver Transpl* 2000; 6: 665-9.

#### Adresa pro korespondenci / correspondence to:

MUDr. Petra Poulová, IKEM,  
Videňská 1958/9, Praha 4 Krč, 140 21  
email: Petra.Poulova@medicon.cz