

Transplantacija jetre u sklopu multiorganske transplantacije – mogućnosti i izazovi

Liver Transplantation as Part of Multiorgan Transplantation – Opportunities and Challenges

NIKOLA SOBOČAN^{1,2}, HRVOJE PREMEC¹, IVONA ŠARIĆ¹, BOŽENA DELIJA¹, SANDRA TIPURIĆ¹, MAJA MIJIĆ¹, MILOŠ LALOVAC¹, TAJANA FILIPEC KANIŽAJ^{1,2}

¹Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb; ²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

SAŽETAK _____ Transplantacija solidnih organa sastavni je dio liječenja bolesnika sa završnim stadijem bolesti jetre, bubrega, srca, pluća, crijeva i gušterače. U većini slučajeva izvodi se izolirana transplantacija organa iako postoji mogućnost multiorganske transplantacije jetre s bubregom, srcem, gušteračom i crijevom. Tri su glavne indikacije za simultanu i sekvencijsku transplantaciju jetre i bubrega: završni stadij bolesti oba organa, sekundarno zatajenje bubrežne funkcije u primatelja jetrenoga presatka i kada je transplantacija jetre potrebna za regulaciju specifičnoga enzimskog ili imunološkog poremećaja u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Kombinirana transplantacija jetre i srca je opcija liječenja uznapredovaloga srčanog zatajivanja i istovremene uznapredovale jetrene bolesti. Jetrena bolest koja je vezana uz zatajenje crijevne funkcije smrtonosna je bolest koja nastaje kao posljedica dugotrajne parenteralne prehrane i sindroma kratkog crijeva. Visceralna transplantacija kod zatajenja jetre uzrokovane zatajenjem crijevne funkcije uključuje varijante transplantacije crijeva, jetre ili kombiniranu transplantaciju jetre i crijeva. U budućnosti je potrebno standardizirati indikacije i kriterije za kombiniranu transplantaciju jetre i bubrega, jetre i srca te jetre i crijeva kako bi se poboljšao proces alokacije i iskoristivosti darivanih organa.

KLJUČNE RIJEČI: transplantacija solidnih organa, kombinirana transplantacija, multiorganska transplantacija, simultana transplantacija, sekvencijska transplantacija

SUMMARY _____ Solid organ transplantation has become an essential part of the treatment of patients with end-stage diseases of the liver, kidney, heart, lungs, intestine and pancreas. Most transplantations are performed separately, but multiorgan liver transplantation with either the kidney, heart or intestine has become an option. There are three major indications for combined and sequential liver kidney transplantations: terminal insufficiency of both organs, secondary end-stage renal failure in liver transplant recipients, and need for transplanting a new liver as a source of lacking enzyme or specific regulator of the immune system in a patient with renal failure. Combined liver heart transplantation is a treatment option to advanced heart failure with concomitant advanced hepatic disease. Intestine failure-associated liver disease (IFALD) is a lethal complication of long-term parenteral nutrition and short bowel syndrome. Visceral transplantation for IFALD includes variants of intestine, liver, or combined liver and intestine transplantation. Future efforts to standardize the criteria and indications for combined liver kidney, liver heart and liver intestine transplantation will optimize organ donation and utilization.

KEY WORDS: solid organ transplantation, combined transplantation, multiorgan transplantation, simultaneous transplantation, sequential transplantation

→ **Transplantacija jetre i bubrega** _____

Simultana transplantacija jetre i bubrega je postupak kod kojeg se presadak čitave jetre (ili njezina dijela) i bubrega u istome kirurškom zahvatu transplantiraju s istoga, najčešće preminulog darivatelja.

Sekvencijska transplantacija jetre i bubrega podrazumijeva izoliranu transplantaciju jetre (ili bubrega), a u drugom aktu nakon određenog vremena transplantaciju bubrega (ili jetre) s drugoga preminulog ili srodnog darivatelja (1).

Kod simultane transplantacije jetre i bubrega bubreg se implantira nakon transplantacije, vaskularnih anastomoza i reperfuzije jetrenoga presatka. Intraoperativno se jednokratno primjenjuju manitol i furosemid kako bi se potakla diureza. Bilijarne i ureterovezikalne anastomoze konstruiraju se nakon reperfuzije oba presatka. Drenovi se postavljaju oko transplantiranih organa, a rana se šiva po slojevima.

Simultana transplantacija jetre i bubrega gotovo se uvijek

radi s preminulih darivatelja. Transplantacija čitavoga jetrenoga presatka dovodi do kraćeg vremena hladne ishemije i za razliku od transplantacije dijela jetrenoga presatka smanjuje rizik postoperativnih komplikacija kao što su krvarenja i istjecanje žuči. Kratko vrijeme hladne ishemije ključno je za ranu posttransplantacijsku funkciju bubrežnoga i jetrenoga presatka. Reperfuziju oba organa treba postići što ranije. Vrijeme hladne ishemije za jetru ne bi trebalo biti dulje od 8 do 10 sati, a bubrega 10 – 12 sati.

Tijekom simultane transplantacije jetre i bubrega posebnu pažnju treba posvetiti kirurškoj hemostazi i kontroli koagulacije. U bolesnika koji u transplantaciju ulaze s koagulopatijom zbog jetrene bolesti potrebne su korekcije svježe smrznutom plazmom, krioprecipitatima, fibrinogenom i trombocitima. Ponekad je u kontroli krvarenja kod native hepatektomije u bolesnika s izraženom portalnom hipertenzijom potrebno primijeniti traneksamičnu kiselinu. Važna je i optimalna korekcija koagulacijskih poremećaja kako bi se spriječili trombotički incidenti nakon reperfuzije organa. U tu se svrhu uz rutinske laboratorijske testove koristi intraoperativna tromboelastometrija. Za održavanje perfuzije presatka preferira se infuzija katekolamina (dopamin, noradrenalin) nad volumnim opterećenjem. Intraoperativni i postoperativni ultrazvučni pregled s *kolor doplerom* zlatni je standard za potvrdu protoka kroz vaskularne anastomoze jetrenoga i bubrežnoga presatka.

Kod sekvencijske transplantacije jetre i bubrega transplantacija jetre u većini slučajeva prethodi transplantaciji bubrega. Sam kirurški postupak ne razlikuje se od onog simultane transplantacije, ali se izvodi u dva zasebna zahvata (1).

Imunoprotekcija i imunosupresija

Kod simultane transplantacije jetre i bubrega s istog darivatelja dokazan je zaštitni učinak jetre na bubreg, u smislu smanjenja stope akutnog odbacivanja bubrega i poboljšanja preživljenja bubrežnoga presatka (2). Taj je zaštitni učinak povezan sa sposobnošću jetre da modificira imunološki odgovor primatelja. Cirkulirajuća aloantitijela neutraliziraju se s topivim HLA antigenima klase I koje proizvodi transplantirana jetra. Dolazi i do produkcije topivog HLA-G antigena, koji inhibira NK (engl. *natural killer*) stanice i citotoksične T-limfocite. Drugi mehanizam je da Kupferove stanice i HLA glikoproteini endotelnih stanica jetrenoga presatka odstranjuju cirkulirajuća anti-HLA protutijela (3).

Zaštitni učinak jetre nije uočen kod sekvencijske transplantacije jetre i bubrega jer su jetra i bubreg alocirani od različitih darivatelja. Veća HLA podudarnost između jetre i bubrega kod sekvencijske transplantacije smanjuje incidenciju akutnog odbacivanja bubrežnoga presatka (4).

Izbor imunosupresivnog protokola kod simultane ili sekvencijske transplantacije jetre i bubrega ovisi o iskustvu transplantacijskog centra. Koriste se kalcijneurinski

inhibitori (takrolimus, ciklosporin), antiproliferativni lijekovi (azatioprin, mikofenolat mofetil ili mikofenolat natrij), steroidi (prednizon) i mTOR inhibitori (sirolimus) u različitim kombinacijama. Za indukciju imunosupresije koriste se monoklonalna protutijela (anti-IL2R protutijela: baziliksimumab ili daklizumab) ili deplecijska protutijela (timoglobulin, alemtuzumab) (5).

Indikacije

Postoje tri vrste indikacija za transplantaciju jetre i bubrega. U prvu spadaju stanja sa specifičnim izoliranim metaboličkim ili imunološkim deficitom koji dovodi do sistemske bolesti sa zatajenjem bubrežne funkcije, a kod kojih ne dolazi do ireverzibilnog oštećenja jetrene funkcije (primarna hiperoksalurija, atipični hemolitičko-uremijski sindrom). U drugu skupinu spada završni stadij zatajenja jetre koje prati i zatajenje bubrežne funkcije (dekompenzirana ciroza jetre različitih etiologija, policistična bolest jetre i bubrega). Treća skupina obuhvaća stanja sa sekundarnim kroničnim bubrežnim zatajenjem i sekvencijskom transplantacijom bubrega u nekome vremenskom razdoblju nakon transplantacije jetre.

Primarna hiperoksalurija tip 1 i 2

Hiperoksalurija je povišeno izlučivanje oksalata iznad 45 mg/1,73 m²/24-satnom urinu (6). Dijelimo je na primarnu i sekundarnu. Sekundarna hiperoksalurija je posljedica pojačanog unosa oksalata ili njegovih prekursora hranom (orašasti plodovi, čokolada, špinat) (7, 8), malapsorpcije masti kod upalnih bolesti crijeva i barijatrijske kirurgije (9) ili promjene crijevne mikroflore (10). Primarna hiperoksalurija je skupina genetskih bolesti kod kojih dolazi do povećane jetrene produkcije i posljedične povišene urinarne ekskrecije oksalata (11). Prevalencija primarne hiperoksalurije je 1 – 3 slučaja na 1 000 000 stanovnika.

Primarna hiperoksalurija tip 1 je najčešća i najozbiljnija. Uzrokovana je mutacijom AGXT gena koji kodira enzim alanin-glioksilat aminotransferazu (AGT) i dovodi do sistemnog taloženja oksalata u različitim tkivima, osim u jetri gdje je enzim lokaliziran. Primarna hiperoksalurija tip 2 je uzrokovana mutacijom GRHPR gena koji kodira enzim glioksilat reduktazu / hidroksipiruvat reduktazu (GR/HPR), a primarna hiperoksalurija tip 3 mutacijom HOGA1 gena koji kodira mitohondrijski enzim 4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolazu (HOGA1). Oba enzima uključena su u jetreni metabolizam oksalata (12).

Oksalati formiraju kalcificirane kristale u urinu, što dovodi do nefrokalcinoze i bubrežnog zatajenja. Pogoršanje bubrežne funkcije s glomerularnom filtracijom < 40 – 50 ml/min/1,73 m² rezultira generalizacijom bolesti i ubrzanom odlaganjem oksalata. Najbrže napredovanje bolesti vidljivo je u pedijatrijskoj populaciji zbog čega se preporučuje

preemptivna transplantacija bubrega i jetre u 3b stadiju kroničnoga bubrežnog zatajenja, kako bi se spriječila komplikacije sistemske oksaloze.

U bolesnika kod kojih je učinjena simultana transplantacija jetre i bubrega zbog hiperoksalurije, hemodijafiltracija se nastavlja nakon transplantacije kako bi se mobilizirao višak oksalata koji se oslobađa iz tijela u plazmu i urin. Time se bubrežni presadak štiti od nefrokalcinoze koja može dovesti do njegove odgođene funkcije. Optimalna dužina trajanja hemodijafiltracije nije strogo definirana i određuje se prema plazmatskoj koncentraciji oksalata koja bi za stabilnu funkciju bubrežnoga presatka trebala biti < 30 μmol/L (1).

Lumasiran pripada skupini RNA lijekova koji putem interferirajućeg RNA sprječava proces translacije glasničkog RNA i time transkripciju enzima glikolat oksidazu i hidrosiprolin dehidrogenazu, koji su putem prekursora glikolata i glioksilata važni za sintezu oksalata. To je značajno promijenilo pristup u liječenju primarne hiperoksalurije tip 1 jer se farmakološkim mjerama uspio smanjiti nastanak oksalata i time potreba za transplantacijom jetre i bubrega (6, 11).

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom je rijetka bolest uzrokovana pojačanom aktivnošću alternativnog puta komplementa. Karakterizirana je mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, trombocitopenijom i akutnom bubrežnom ozljedom. Dovodi do završnog stadija bubrežne bolesti u oko 80 % bolesnika unutar 3 – 10 godina od početka bolesti (13). Alternativni put komplementa je kontroliran s nekoliko regulatornih proteina, od kojih se neki sintetiziraju u jetri. Većina slučajeva atipičnoga hemolitičko-uremijskog sindroma je uzrokovana genetskim abnormalnostima komplementa ili promjenama u njegovoj regulaciji, što dovodi do nekontrolirane aktivacije alternativnog puta komplementa. Najčešći uzrok atipičnoga hemolitičko-uremijskog sindroma je mutacija gena za faktor H, faktor I, faktor B i C3 koji se većinom sintetiziraju u jetri (14).

Kombinirana transplantacija jetre i bubrega je opcija liječenja bolesnika s genetskim atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom kod kojih postoji visok rizik povrata bolesti, prije nego je postalo dostupno anti-CD5 monoklonoalno protutijelo ekulizumab. Simultana transplantacija jetre i bubrega može dovesti do izlječenja atipičnoga hemolitičko-uremijskog sindroma iako su uz zahvat vezane komplikacije i peritransplantacijski mortalitet od oko 15 % (15). Zbog dobrog iskustva i učinkovitosti ekulizumaba u sprječavanju povrata atipičnoga hemolitičko-uremijskog sindroma u bolesnika s izoliranom transplantacijom bubrega, sve se više napušta simultana transplantacija jetre i bubrega kao prva linija liječenja (16). U rijetkim slučajevima neadekvatnog odgovora na ekulizumab sekvencijska transplantacija jetre i bubrega dovodi do izlječenja (17).

Policistična bolest jetre i bubrega

Policistična bolest jetre i bubrega podrazumijeva dvije različite nasljedne bolesti. U autosomno dominantnoj policističnoj bolesti jetre (ADPLD) bolest zahvaća samo jetru, a u autosomno dominantnoj policističnoj bolesti bubrega (ADPKD) uz policistične bubrege ciste mogu zahvatiti i jetru. Autosomno dominantna policistična bolest bubrega je najčešća genetska bolest bubrega s prevalencijom 1 : 2 500, a uzrokovana je mutacijom gena PKD1 i PKD2. Prevalencija autosomno dominantne policistične bolesti jetre je 1 : 10 000, a uzrokovana je mutacijom gena koji kodiraju endoplazmatske proteine PRKCSH, SEC63, ALG8, SEC61B.

Simptomi policistične bolesti jetre uzrokovani su porastom veličine i broja cista jetre. Jetra se može povećati na volumen koji je i do deset puta veći od normalne veličine. Dolazi do pritiska na ostale trbušne organe, ošit i trbušnu stijenku zbog čega se javljaju bol i nelagoda u trbuhu, inapetencija, kile i poteškoće s disanjem.

Duža primjena somatostatina i njegovih analoga lanreotida i oktreotida može dovesti do smanjenja ukupnoga jetrenog volumena. Učinak im je najizraženiji u ženskih osoba mlađih od 48 godina (18). Nakon 48. godine života volumen policistične jetre se u većine žena smanjuje, za razliku od muških osoba kod kojih se nastavlja povećavati (19). Razlika u spolu je povezana sa spolnim hormonima pa se ženskim osobama s policističnom bolesti jetre preporučuje izbjegavanje kontracepcijskih sredstava s višom koncentracijom estrogena.

Kirurške metode liječenja uključuju segmentalnu resekciju jetre s fenestracijom ciste ili bez nje i transplantaciju jetre. Resekcija dovodi do smanjenja simptoma, ali se u 73 % slučajeva simptomi vraćaju u prosjeku 4 godine nakon kirurškog zahvata (20). Da bi se smanjio postoperativni mortalitet i morbiditet, potrebno je prije resekcije procijeniti anatomske odnose portalne vene, hepatalnih vena i preostalog parenhima jetre.

Iako je jedina kurativna metoda liječenja, transplantacija policistične bolesti jetre je rijetka i obuhvaća oko 1,5 % transplantiranih jetara. Preživljenje presatka i primatelja nakon transplantacije je izvrsno i ne postoji rizik povrata bolesti. Najčešće je indicirana kod mlađih bolesnika s progresivnom masivnom hepatomegalijom, bolovima, ranom sitošću i pothranjenošću koja dovodi do sarkopenije i kada su netrtransplantacijske metode liječenja kontraindicirane i ne dovode do rezultata (21). MELD (engl. *model for end-stage liver disease*) bodovni sustav koji alokira kandidate za transplantaciju jetre po težini bolesti nije optimalan alat u policističnoj bolesti jetre. Kod bolesnika s policističnom bolesti jetre rijetko dolazi do narušavanja sintetske i ekskrecijske funkcije jetre pa je MELD zbroj nizak i neadekvatno opisuje ozbiljnost bolesti.

Zbog toga je za alokaciju bolesnika s policističnom bolesti jetre Eurotransplant uveo „*exceptional MELD*“ kriterij koji evaluira ascites, varicealno krvarenje, opstrukciju jetrenoga venskog istjecanja i sarkopeniju (promjer cirkumferencije nedominantne nadlaktice < 23,8 cm kod muškaraca ili < 23,1 cm kod žena).

U bolesnika s policističnom bolesti jetre u sklopu autosomno dominantne policistične bolesti bubrega važno je razmišljati o zaštiti bubrežne funkcije tijekom i nakon transplantacije. Nije jasno je li pogoršanje bubrežne funkcije nakon transplantacije jetre posljedica prirodne progresije autosomno dominantne policistične bolesti bubrega ili samog postupka transplantacije (22). Zbog toga se preemptivna kombinirana transplantacija jetre i bubrega preporučuje u slučajevima eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Za bolesnike koji su u vrijeme transplantacije na hemodijalizi, bolje preživljenje presatka i bolesnika je u ovoj skupini kod kojih je učinjena simultana transplantacija jetre i bubrega (23).

Profilaktička unilateralna ili bilateralna nefrektomija je potrebna u oko 40 % bolesnika s autosomno dominantnom policističnom bolesti bubrega zbog rekurirajućih infekcija cista, bolova u trbuhu uslijed veličine policističnog bubrega, hematurije, litijaze i da bi se u slučaju transplantacije u trbuhu stvorio prostor za jetreni presadak. Važno ju je planirati unaprijed da bi se organiziralo bubrežno nadomjesno liječenje (24). Simultana bilateralna nefrektomija je povezana s većim rizikom komplikacija (25)

Zatajenje bubrežne funkcije nakon transplantacije jetre

Zatajenje bubrežne funkcije nakon transplantacije jetre razvit će dvije skupine bolesnika. U prvu skupinu spadaju bolesnici koji u trenutku transplantacije jetre već imaju određeni stupanj bubrežnog oštećenja (eGFR < 30 ml/min, proteinurija > 2 g/dan, biopsija bubrega s više od 30 % sklerotičnih glomerula i više od 30 % intersticijske fibroze). U drugoj skupini su oni koji u trenutku transplantacije jetre imaju očuvanu bubrežnu funkciju, a zatajenje bubrežne funkcije razviju nekoliko godina nakon transplantacije zbog nefrotoksičnosti kalcijneurinskih inhibitora.

Kod simultane transplantacije jetre i bubrega uočena je manja incidencija akutnog odbacivanja bubrežnoga presatka u odnosu na izoliranu transplantaciju jetre (26). Najbolji su rezultati postignuti u skupini bolesnika koji su prije transplantacije jetre zahtijevali dijalizu (27).

U skupini bolesnika kod kojih se bubrežna funkcija pogoršava nakon transplantacije jetre potrebno je pažljivo praćenje i reguliranje krvnoga tlaka, šećerne bolesti te smanjenje izloženosti kalcijneurinskim inhibitorima. Konverzija kalcijneurinskih inhibitora u mTOR inhibitore povezana je s povećanom stopom akutnoga staničnog odbacivanja (28). Kod zajedničke primjene everolimusa i niske doze kalcijneurinskih inhibitora uočena je povećana

učestalost posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti i infekcija iako je uočen povoljan učinak na glomerularnu filtraciju (29).

Transplantacija jetre i srca

Akutno i kronično zatajivanje srca dovode do ozljede jetre i oštećenja jetrene funkcije mehanizmom ishemije i kongestije (30). Javlja se kod desnostranoga ili obostranoga srčanog popuštanja, teške trikuspidalne regurgitacije, restriktivne kardiomiopatije i kongenitalnih srčanih bolesti. U posljednju skupinu spadaju bolesnici s prirođenom jednom klijetkom kod kojih je u djetinjstvu učinjena palijativna Fontanova operacija (engl. *Fontan-associated liver disease*, FALD). Njome se vensku krv iz donje i gornje šuplje vene preusmjerava u plućnu arteriju (31).

Uznapredovala jetrena bolest s cirozom smatra se kontraindikacijom za izoliranu transplantaciju srca zbog visoke stope postoperativnog mortaliteta koja doseže i do 50 % (32).

Kod kandidata za transplantaciju srca u procjeni jetrene funkcije koristimo jetrene enzime. Učestalost abnormalnih jetrenih testova u bolesnika s kroničnim zatajenjem jetre, neovisno o istisnoj frakciji lijeve klijetke, varira od 15 do 50 % (33). Abnormalni jetreni testovi (albumin, protrombinsko vrijeme, bilirubin, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, alkalna fosfataza, gama-glutamilttransferaza) kod zatajivanja srca povezani su s lošijim ishodima. Slikovne metode (ultrazvuk abdomena, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonancija) važne su u otkrivanju žarišnih promjena, anomalija bilijarnog trakta, ascitesa i protoka kroz vaskularne strukture jetre. One ne mogu točno procijeniti stupanj fibroze i razlikovati cirozu od nodularne regenerativne hiperplazije ili necirotične portalne hipertenzije. Elastografija ne može diferencirati jetrenu kongestiju od fibroze zbog čega nije etablirana u procjeni jetrene ciroze kod kandidata za transplantaciju srca. Zlatni standard u procjeni histologije jetre je biopsija jetre. Ona kvantificira fibrozu, ali je zbog heterogene distribucije veziva u tkivu bioptiranog cilindra jetre podložna greškama u točnoj procjeni stupnja fibroze (34). Preferira se transjugularna biopsija jetre jer se u istom aktu uz biopsiju može izmjeriti gradijent tlaka između portalne i hepatalne vene. Ako je normalan (< 5 mm Hg), isključuje klinički značajnu portalnu hipertenziju što utječe na odluku hoće li se transplantirati samo srce ili srce i jetra (35). Simultanu transplantaciju jetre i srca prema kirurškoj tehnici možemo podijeliti na sekvencijsku i transplantaciju „u bloku“.

Sekvencijska transplantacija jetre i srca najčešći je kirurški zahvat u simultanoj transplantaciji jetre i srca. Kod nje se srce i jetra eksplantiraju odvojeno, ali iz istog darivatelja. Prvo se kroz otvoreni prsni koš i kardiopulmonalno premoštenje izvodi transplantacija srca. U drugoj fazi transplantira

se jetra uz venovensko premoštenje i izvantjelesnu membransku oksigenaciju.

Kod transplantacije „u bloku“ srce i jetra eksplantiraju se u bloku s intaktnom venom cavom inferior. Nakon toga oba se organa simultano transplantiraju u bolesnika koji je na kardiopulmonalnom premoštenju i istovremeno reperfundiraju. Time se znatno smanjuje vrijeme hladne ishemije jetre. Ishodi su za obje tehnike podjednaki, s jednogodišnjim preživljenjem koji je ovisno o centru 90 – 100 % (36).

Imunoprotekcija i imunosupresija

Kod simultane transplantacije jetre i srca primatelji su izloženi manjem riziku odbacivanja u odnosu na primatelje kod kojih je učinjena samo transplantacija srca. To je posljedica otpuštanja cirkulirajućih topivih HLA antigena iz transplantiranoga jetrenoga presađka, koji služe za „hvatanje“ protutijela (37). Zbog navedenog mehanizma imunoprotekcije kod simultane transplantacije jetre i srca, za razliku od simultane transplantacije srca i bubrega, nije potrebno rutinski provoditi indukciju imunosupresije. Za održavanje imunosupresije koriste se kalcijneurinski inhibitori (takrolimus, ciklosporin), antiproliferativni lijekovi (azatioprin, mikofenolat mofetil ili mikofenolat natrij) i steroidi (prednizon) u različitim kombinacijama.

Indikacije

Trenutno ne postoji konsenzus o kriterijima koji su potrebni za simultanu transplantaciju jetre i srca. Obrada bolesnika s uznapredovalim srčanim zatajenjem i istovremenom bolešću jetre stavlja naglasak na činjenicu je li bolest jetre nakon transplantacije srca i optimizacije srčane funkcije reverzibilna ili toliko uznapredovala da će povisiti perioperativni rizik. U tom slučaju preferira se simultana transplantacija jetre i srca.

Najčešća indikacija za simultanu transplantaciju jetre i srca je kardijalna ciroza nakon prirođenih srčanih grešaka i Fontanove operacije (38). Druge su indikacije metabolički poremećaji sa srčanim komplikacijama koji se mogu izliječiti transplantacijom jetre (obiteljska hiperkolesterolemija i amiloidoza) (39).

Transplantacija jetre i crijeva

Najčešća indikacija za simultanu transplantaciju jetre i crijeva je zatajenje jetre koje je uzrokovano zatajenjem crijevne funkcije (engl. *intestine failure-associated liver disease*, IFALD). Opsežne resekcije tankog crijeva dovode do skraćanja dužine crijeva i posljedičnog sindroma kratkog crijeva (engl. *short bowel syndrome*, SBS). Resekcija crijeva najčešće je indicirana kod upalnih bolesti, tromboza, ishemije, tumora ili povreda. Ostatak tankog crijeva nakon resekcije pokazuje povećanu sposobnost apsorpcije, koja će kod nekih biti dovoljna da bi zadovoljila nutritivne potrebe organizma. Kod određenog broja bolesnika dolazi do zatajenja crijevne funkcije i potrebe za djelomičnom ili potpunom parenteralnom prehranom, a ona dovodi do zatajenja jetre (40). Patofiziologija zatajenja jetre koja je povezana sa zatajenjem crijevne funkcije nije do kraja razjašnjena, ali se smatra da je povezana s upalnim odgovorom. Liječi se transplantacijom jetre, crijeva ili kombiniranom multivisceralnom transplantacijom jetre i crijeva „u bloku“ sa želucom ili bez želuca, dvanaesnika i gušterače. U posljednje se vrijeme zbog sve uspješnijeg liječenja zatajenja crijevne funkcije i optimizacije lipidnih komponenata parenteralne prehrane smanjuje potreba za simultanom transplantacijom jetre i crijeva. Smatra se da zamjena sojinog ulja koje je bogato omega-6 masnim kiselinama s ribljim uljem koje je bogato omega-3 masnim kiselinama smanjuje oksidativni stres i upalu koji su važni u mehanizmu ozljede jetre (41).

LITERATURA

- Grenda R, Kaliciński P. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol.* 2018 Dec;33(12):2227-2237. doi: 10.1007/s00467-017-3880-4.
- Opelz G, Margreiter R, Döhler B. Prolongation of long-term kidney graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too. *Transplantation.* 2002 Nov 27;74(10):1390-4; discussion 1370-1. doi: 10.1097/00007890-200211270-00008.
- Knechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2009 Feb;29(1):91-101. doi: 10.1055/s-0029-1192058.
- Rana A, Robles S, Russo MJ i sur. The combined organ effect: protection against rejection? *Ann Surg.* 2008 Nov;248(5):871-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2b8.
- Del Gaudio M, Ravaioli M, Ercolani G i sur. Induction therapy with alemtuzumab (campath) in combined liver-kidney transplantation: University of Bologna experience. *Transplant Proc.* 2013 Jun;45(5):1969-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.108.
- Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol.* 2015 May 6;4(2):235-44. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.235.
- Holmes RP, Kennedy M. Estimation of the oxalate content of foods and daily oxalate intake. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1662-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00010.x.
- Nasr SH, Kashtanova Y, Levchuk V, Markowitz GS. Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake. *Kidney Int.* 2006 Nov;70(10):1672. doi: 10.1038/sj.ki.5001724.
- Karaolani G, Lionaki S, Moris D, Palla VV, Vernadakis S. Secondary hyperoxaluria: a risk factor for kidney stone formation and renal failure in native kidneys and renal grafts. *Transplant Rev (Orlando).* 2014 Oct;28(4):182-7. doi: 10.1016/j.trre.2014.05.004.
- Stewart CS, Duncan SH, Cave DR. Oxalobacter formigenes and its role in oxalate metabolism in the human gut. *FEMS Microbiol Lett.* 2004 Jan 15;230(1):1-7. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00864-4.
- D'Ambrosio V, Ferraro PM. Lumasiran in the Management of Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1: From Bench to Bedside. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2022 Jun 17;15:197-206. doi: 10.2147/IJNRD.S293682.
- Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013 Aug 15;369(7):649-58. doi: 10.1056/NEJMra1301564. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2168.
- Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2847-2856. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865.
- Knotek M, Novak R, Jaklin-Kekez A, Mrzljak A. Combined liver-kidney transplantation for rare diseases. *World J Hepatol.* 2020 Oct 27;12(10):722-737. doi: 10.4254/wjh.v12.i10.722.
- Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol.* 2014 Mar;29(3):329-32. doi: 10.1007/s00467-013-2722-2.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G i sur; HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016 Jan;31(1):15-39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8.
- Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL i sur. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol.* 2016 May;31(5):759-68. doi: 10.1007/s00467-015-3278-0.
- van Aerts RMM, Kievit W, D'Agnolo HMA i sur; DIPAK-1 Investigators. Lanreotide Reduces Liver Growth In Patients With Autosomal Dominant Polycystic Liver and Kidney Disease. *Gastroenterology.* 2019 Aug;157(2):481-491.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.018.
- Chebib FT, Jung Y, Heyer CM i sur. Effect of genotype on the severity and volume progression of polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jun;31(6):952-60. doi: 10.1093/ndt/gfw008.
- Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, Rosen CB, Nagorney DM. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg.* 2009 Jul;250(1):112-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ad83dc.
- Chauhan M, Zhang T, Thuluvath PJ. Gender Differences in Liver Transplantation Outcomes in Polycystic Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2022 Jul;67(7):3445-3454. doi: 10.1007/s10620-021-07125-9.
- Nayagam JS, Nawaz A, Ramos K i sur. Renal dysfunction after liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver Transpl.* 2022 Oct;28(10):1674-1677. doi: 10.1002/lt.26516.
- Vincenzi P, Gaynor JJ, Vianna R, Ciancio G. Predictors of Kidney Delayed Graft Function and Its Prognostic Impact following Combined Liver-Kidney Transplantation: A Recent Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2022 May 11;11(10):2724. doi: 10.3390/jcm11102724.
- Taner T, Hilscher MB, Broda CR, Drenth JPH. Issues in multi-organ transplantation of the liver with kidney or heart in polycystic liver-kidney disease or congenital heart disease: Current practices and immunological aspects. *J Hepatol.* 2023 Jun;78(6):1157-1168. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.012.
- Maxeiner A, Bichmann A, Oberländer N i sur. Native Nephrectomy before and after Renal Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *J Clin Med.* 2019 Oct 4;8(10):1622. doi: 10.3390/jcm8101622.
- Fong TL, Khemichian S, Shah T, Hutchinson IV, Cho YW. Combined liver-kidney transplantation is preferable to liver transplant alone for cirrhotic patients with renal failure. *Transplantation.* 2012 Aug 27;94(4):411-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3182590d6b.
- Sharma P, Shu X, Schaubel DE, Sung RS, Magee JC. Propensity score-based survival benefit of simultaneous liver-kidney transplant over liver transplant alone for recipients with pretransplant renal dysfunction. *Liver Transpl.* 2016 Jan;22(1):71-9. doi: 10.1002/lt.24189.
- Glover TE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, Ntzani EE, Kosmoliaptsis V. Conversion From Calcineurin to Mammalian Target

- of Rapamycin Inhibitors in Liver Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplantation*. 2016 Mar;100(3):621-9. doi: 10.1097/TP.0000000000001006.
29. Ganschow R, Ericzon BG, Dhawan A i sur. Everolimus and reduced calcineurin inhibitor therapy in pediatric liver transplant recipients: Results from a multicenter, prospective study. *Pediatr Transplant*. 2017 Nov;21(7). doi: 10.1111/ptr.13024. .
 30. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med*. 2000 Aug 1;109(2):109-13. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00461-7.
 31. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA i sur. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 18;61(24):2397-2405. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.042.
 32. Hsu RB, Chang CI, Lin FY i sur. Heart transplantation in patients with liver cirrhosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Aug;34(2):307-12. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.05.003.
 33. Allen LA, Felker GM, Pocock S i sur; CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*. 2009 Feb;11(2):170-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfn031.
 34. Rushakoff JA, Kransdorf EP, Patel JK, Kobashigawa JA, Sundaram V, Guindi M. Heterogeneity of liver fibrosis in patients with congestive hepatopathy: A biopsy and explant comparison series. *Ann Diagn Pathol*. 2022 Feb;56:151876. doi: 10.1016/j.anndiag-path.2021.151876.
 35. Borquez AA, Silva-Sepulveda J, Lee JW i sur. Transjugular liver biopsy for Fontan associated liver disease surveillance: Technique, outcomes and hemodynamic correlation. *Int J Cardiol*. 2021 Apr 1;328:83-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.037.
 36. Brozzi NA, Loebe M, Souki FG, Beduschi T, Ghodziasad A, Tekin A, Nicolau-Raducu R, Vianna RM. En-Bloc Simultaneous Heart-Liver Transplantation in Adult Patients. *Ann Surg*. 2021 Dec 1;274(6):e1284-e1289. doi: 10.1097/SLA.0000000000003721.
 37. Wong TW, Gandhi MJ, Daly RC i sur. Liver Allograft Provides Immunoprotection for the Cardiac Allograft in Combined Heart-Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2016 Dec;16(12):3522-3531. doi: 10.1111/ajt.13870.
 38. Emamaullee J, Zaidi AN, Schiano T i sur. Fontan-Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations. *Circulation*. 2020 Aug 11;142(6):591-604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045597.
 39. Kumar S, Li D, Joseph D, Trachtenberg B. State-of-the-art review on management of end-stage heart failure in amyloidosis: transplant and beyond. *Heart Fail Rev*. 2022 Sep;27(5):1567-1578. doi: 10.1007/s10741-021-10209-3.
 40. Hawksworth JS, Desai CS, Khan KM i sur. Visceral transplantation in patients with intestinal-failure associated liver disease: Evolving indications, graft selection, and outcomes. *Am J Transplant*. 2018 Jun;18(6):1312-1320. doi: 10.1111/ajt.14715.
 41. Goulet OJ. Intestinal failure-associated liver disease and the use of fish oil-based lipid emulsions. *World Rev Nutr Diet*. 2015;112:90-114. doi: 10.1159/000365604.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Nikola Sobočan, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur
Zajčeva ulica 19, 10 000 Zagreb
e-mail: sobocann@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

27. prosinca 2023./December 27, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

8. siječnja 2024./January 8, 2024

