

Sapiteede atreesia tõttu teostatud elusdoonori maksa transplantatsioon lapsel. Ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Katrin Luts – Tallinna Lastehaigla

Võtmesõnad: maksatransplantatsioon, elusdoonorlus, sapiteede atreesia

Sapiteede atreesia korral osutub sageli vajalikuks maksatransplantatsioon. Kuna imikute ja väikelaste suremus kadaveerse doonorelundi ootelehel olles on suur, on üha enam kasutust leidnud elusdoonori maksa siirdamine. Siirdamise järel ohustab last nii doonorelundi äratõuge kui ka ravist tulenevad infektsioonidega seonduvad probleemid.

Artiklis on kirjeldatud lapse haigusjuhtu, kellele esimese lapsena Eestist siirati elusdoonori maks. Patsient viibis pärast sündi lastehaiglas ebaselge põhjusega ikteruse tõttu. 2,5kuuselt teostati operatsioon, sest kahtlustati sapiteede atreesiat. Diagnoos leidis kinnitust, kuid esmasest kirurgilisest ravist püsivat efekti ei saadud. Elupäästvaks ravivõimaluseks oli maksasiirdamine, mis teostati Stockholmis Huddinge haiglas. Doonoriks oli lapse ema. Siirdamise järel on lapse maksafunktsioon olnud hea, püsinud on posttransplantatiivse lümfoproliferatsiooni oht. Probleemiks on seni jäänud ebaselge põhjusega malabsorptsioonisündroom.

Lapseeas on maksatransplantatsiooni vajadus harv. Maksasiirdamise näidustuste struktuur lastel erineb olulisel määral täiskasvanute omast.

Maksatransplantatsiooni lapsel üritati esimest korda teha 1963. aastal 3aasta-

sele sapiteede atreesiaga sündinud lapsele. Patsient suri operatsiooni käigus verekaotuse tõttu. Neli aastat hiljem sooritati tõeliselt õnnestunud maksatransplantatsioon 1,5aastasele hepatotsellulaarse kartsinoomiga lapsele (1). Seoses kirurgilise tehnika ja tsütostaatilise ravi arenguga alustati 1980ndatel Ameerika Ühendriikides ja Euroopas mitmete maksatransplantatsiooni kliiniliste programmidega.

Maksatransplantatsioon on tänaseks üle 20 aasta olnud paljudel juhtudel ainsaks ravivõimaluseks lõppstaadiumi maksapuudulikkusega lastele. Maksatransplantatsioon ei ole tänapäeval mitte ainult elupäästvaks, vaid ka elukvaliteeti oluliselt parandavaks raviks juhtudel, kus ei ole tegemist eluohtliku haigusga. Oodatavaks maksatransplantatsiooni vajaduseks lastel arvatakse olevat 1 transplantatsioon 2–3 miljoni inimese kohta aastas (1).

1990ndate algusega võrreldes on maksatransplantatsioonijärgne 5 aasta elulemus 2000ndate lõpuks suurenenud 75%-lt 85%-ni. 40–60% maksasiirdamist vajavatest lastest on alla 2aastased. Transplantatsioonieelses perioodis on suremus kõige suurem alla 1-aastaste laste vanuserühmas. 7–15% lastest sureb ootelehel olles (1). Suurim on suremus neil, kes ootavad kadaveerset doonorelundit. Mida väiksem on laps, seda väiksem on tõenäosus sobiva aja jooksul saada sobiva suurusega kadaveerne doonor-elund. See on andnud põhjuse otsida teisti võimalusi. Kasutusel on vähendatud mõõtmega maksa, jaotatud maksa ja elusdoonorilt saadud maksa transplantatsioonid. Vähendatud mõõtmega maksa transplan-

tatsioon sai alguse 1990ndate teises pooles. Nüüdseks on sellest välja arenenud elusdoonorilt saadud maksa osa transplantatsiooni meetodika. Esimene elusdoonorilt saadud maks siirati edukalt 1989. a. Sellisel juhul tehakse doonorile vasakpoolne lateraalne hepatektoomia ning retsipiendile siiratakse maksa II ja III segment (2). Elusdoonori kasutamisel kerkib alati ka eetiline küsimus. Sellele on vastukaaluks ootelhel olevate laste suur suremus kadaveerse doonorelundi ootel. Kuna doonoriks on enamasti terve inimene, siis tema turvalisus jääb alati protseduuri primaarseks eelduseks. Maksasiirdamise algaastatel oli juhtivaks probleemiks doonororgani äratõuge.

Olulist positiivset rolli on maksasiirdamise tulemustele avaldanud tsütostaatilise ravi areng ja optimeerimine. Praegu on pärast maksasiirdamist peamiseks immunosupresseerivateks vahenditeks tsüklosporiin ja takroliimus. Seoses doonorelundi äratõuke vältimiseks kasutatava efektiivse tsütostaatilise ravi arenguga on päevakorralt kerkinud infektsioonidega seonduvad probleemid. Üheks enam kardetumaks on Epstein-Barri viirusega (EBV) seostatav transplantatsioonijärgne lümfoproliferatiivne haigus. Seoses asjaoluga, et lapsed on enamjaolt EBV suhtes immunoloogiliselt "naiivsed", on nad sellest nakkusest täiskasvanutest enam ohustatud. Lastel on haigestumus maksatransplantatsioonijärgsesse lümfoproliferatiivsesse haigusse 2,8–20% ja suremus sellesse 60% (3).

Kaasasündinud sapiteede-atreesia on lääneriikides lastele maksa siirdamise näidustuseks üle 50%-l juhtudest. Teised põhjused maksa siirdamiseks on metaboolsed haigused (nt perekondlik kolestaas), fulminantne maksapuudulikkus ja autoimmuunsed maksahaigused (1).

Kaasasündinud sapiteede-atreesia on progresseeruv haigus, mis ei ole sünnimomendiks veel välja kujunenud. Tegemist on üsasiseselt ebaselge põhjusega tekkiva ja progresseeruvalt süveneva maksavälise sapiteede põletikulise haigusega, mille tagajärjel kujuneb postnataalselt sapiteede obliterat-

sioon (4). Kuna vastsündinu- ja imikueas on kolestaasiga kulgevate haiguste loetelu mitmekesine, on diferentsiaaldiagnostiliselt sapiteede atreesia diagnoosimine sageli keerukas ja eeldab teiste põhjuste välistamist. Oluliseks sapiteede atreesia sümptomiks on akoolilise väljaheite tekkimine esimestel elunädalatel. Sapiteede atreesia ravi on kirurgiline. Haigel eemaldatakse maksaväline sapiteede süsteem ja rajatakse portojejunosoom (Kasai operatsioon). Prognostiliselt on oluline Kasai operatsiooni teostamise aeg: optimaalseks peetakse operatsiooni tegemist enne 8. elunädalat. Kui operatsioon toimub hiljem, on enamasti intrahepaatilised muutused välja kujunenud, mistõttu suur osa neist lastest vajab esimestel eluaastatel maksatransplantatsiooni (1).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Patsient sündis ajaliselts, normaalselt kulgenud esimesest rasedusest ja sünnitusest. 5. elupäeval tekkinud süveneva ikteruse tõttu suunati laps uuringutele ja ravile Tallinna Lastehaigla vastsündinute osakonda.

Saabudes oli laps rahuldavas seisundis, esines väljendunud ikterus. Kõhukoopa-elundite suurenemist ei täheldatud. Kindlalt sapiteede atreesiale viitavat akooliliseks muutunud väljaheidet ei täheldatud.

Hüperbilirubineemia tõttu rakendati fototeraapiat. Maksaensüümide tase seerumis jäi referentsväärtuste piiridesse. Kuna analüüside alusel oli tegemist kerge kolestaasiga, siis uuriti haiget hemolüüsi, infektsioonide, ainevahetushaiguste, geneetiliste haiguste (α 1-antirüpsiini defitsiitsus) ja sündromaalse patoloogia (Alagille'i sündroom) suhtes. Kolestaasil põhjus ei selgunud, akoolilist väljaheidet ei tekkinud. Patsienti uuriti korduvalt ultraheliuuringul, kus kirjeldati tavalise struktuuriga maksa ja pilujat sapi põit. Süveneva ebaselge kolestaasi tõttu jäi siiski kahtlus sapiteede atreesia suhtes. Patsiendile teostati maksa stsintigraafia, mille järgi 22 tunni jooksul sapi eritumist soolde ei täheldatud. Leidu hinnati intrahepaatiliseks kolestaasiks. Analüüside

alusel jäi kolestaas püsima : ALT 29 u/l; AST 100 u/l; ALP 456 u/l; T-BIL 78 µmol/l; BIL-conj 54,4 µmol/l; GGT 1019 u/l; CHOL 4,38 mmol/l. Maksa sünteesisfunktsiooni parameetrid jäid referentsväärtustesse.

Sapiteede atreesia tõsise kahtluse tõttu tehti lapsele 2 kuu ja 20 päeva vanusena laparotoomia. Operatsioonil ilmnnes suur ja konarliku pinnaga maks. Sapipõis oli rudimentaarne ja selle avamisel valendik puudus. Püüti sondeerida maksaväliseid sapiteid, kuid need olid sulgunud. Eemaldati maksaväline sapisüsteem, sapieritust maksast ei tekkinud. Rajati Y-kujuline portojejunostoom (Kasai järgi). Histoloogiliselt kirjeldati sapijuha fibrootilise ja hüoplastilisena, maksa sagarikes olid sapijuhakesed sapiga täitunud, maksarakud sisaldasid hulgaliselt sapipigmenti, portaalväljades esines sapijuhade proliferatsioon ja sapipais. Histoloogiline leid sobis kolestaasiga.

Operatsioonijärgsel 5. päeval alustati enteraalset toitmist. Lapse seisund oli rahuldav ja ta lubati 18. päeval pärast operatsiooni koju. Bilirubiini ja GGT väärtused veres püsisid muutumatusena.

2 päeva hiljem tekkis lapsel palavik ja ta hospitaliseeriti uuesti Tallinna Lastehaiglasse. Analüüsides ilmnnes põletikuline aktiivsus veres, GGT-väärtus oli 1970 u/l. Verekülvis kasvas *E. coli*. Väljaheide oli muutunud akooliliseks.

Seisundit hinnati kui sepsist ja kolangiiti ning alustati ravi gentamütsiini, tseftriaksooni ja metronidasooliga. Ägedast põletikust patsient paranes.

Laps jäi jälgimisele Tallinna Lastehaigla pediatriline juurde. Raviks määrati ursodeoksükoolhape, D-vitamiin, K-vitamiin, E-vitamiin. Pärast läbipõetud kolangiiti hakkas lapse kõht suurenema, tekkis väljendunud hepatosplenomegalia ja astsiit. Kaaluivõime oli puudulik, laps oli täiesti isutu. Vajaliku kalorraaži tagamiseks alustati sondiga toitmist.

Oli ilmne, et patsient Kasai operatsioonist pikaajalist efekti ei saa ja ainukeseks võimaluseks on maksasiirdamine. Seda nõustused tegema kolleegid Stockholmi Huddinge

haiglast. Asuti otsima elusdoonorit. Lapse mõlemad vanemad läbisid vajalikud uuringud ITKH gastroenteroloogi juures. Sobilikuks doonoriks osutus ema. 9 kuu vanusena viibis laps koos emaga plaaniliselt Huddinge haiglas konsultatsioonil ja transplantatsiooni ettevalmistusel. Kolestaasimarkerid olid selleks ajaks positiivse dünaamikaga: T-BIL 40 µmol/l; BIL-conj 27,5 µmol/l; ALP 1092 u/l; GGT 147 µmol/l. Sel hetkel peeti transplantatsiooni tulevikus küll tõenäoliselt vajalikuks, kuid arvati, et vajadus ei teki lähiajal, sest kolestaasimarkerid olid vähenemistendentsiga. Uuriti ka tsöliaakiamarkereid, mis osutusid positiivseks.

Laps jäi taas edasisele jälgimisele Tallinna Lastehaigla juurde. Plaanilises korras tehti lapsele ösofagogastroduodenoskoopia, kus diagnoositi söögitoru varikoos, kuid ilma veritsuse tunnusteta. Verejooksu ohtu hinnati vähetõenäoiseks, sest patsiendil püsis trombotsüütide tase $150 \times 10^9/l$ piires, hemostaasinäitajad referentsväärtuste piires. Kuna probleemiks oli ka suur kõht, mida ei põhjustanud ainult hepatomegalia ega astsiit ning arvestades positiivseid tsöliaakiamarkereid, võeti uuringu käigus ka *duodenum*'i biopsia. Histoloogiliselt kirjeldati limaskestast hattude atroofiat ja krüptide hüperplaasiat. Seega oli patsiendil kaasuvaks haiguseks tsöliaakia.

3 nädalat pärast Huddinge haiglas konsultatsioonil viibimist järjekordsesse kontrolli tules tekkis patsiendil verevõtmise ajal apnoehoog, teadvusekadu, tahhükardia, SpO_2 langus. Seisund stabiliseerus O_2 manustamisel maskiga. Analüüsides alusel ilmnnes verekaotusaneemia. Kuna väljaheide oli musta värvi, diagnoositi söögitoru vaariksite verejooks. Alustati infusiooni oktreotiidiga, verejooks õnnestus peatada.

Kuna oli tekkinud tõsine portaalhüpertensiooni tüsistus, hospitaliseeriti patsient mõne päeva möödudes Huddinge haiglasse, kus vaariksite verejooks kordus veel kord. Tegemist oli eluohtliku portaalhüpertensiooniga ning 1 aasta ja 2 nädala vanusele patsiendile teostati maksasiirdamine. Siirda-

miseks kasutati ema maksa II ja III segmenti. Ema operatsioon ja postoperatiivne periood kulgesid tüsistusteta. Laps jäi Huddinge haiglasse 2 kuuks. Seal rakendati siirdamisjärge ravina takroliimust, prednisolooni, aspiiriini. Transplantatsioonijärge periood möödus tavapäraselt, välja arvatud Norwalkviiruse tekkene gastroenteriidi episood.

Hiljem on laps olnud jälgimisel Tallinna Lastehaigla juures. Maksa seisund on stabiilne. Transplantaadi äratõuketunnuseid ei ole ilmnenu. Patsiendil on määratud regulaarselt ka EBV DNA kvantitatiivne analüüs, mille tulemus on olnud kõrgetes väärtustes (max 143830 koopiat/ml), kuid siiani ei ole lümfoproliferatsiooni tunnuseid tekkinud. Sellekohane jälgimine toimub jätkuvalt.

Pärast transplantatsiooni jäi püsima puudulik kaaluüve (lapse kaal on võrreldes transplantatsioonieelse kaaluga, s.o 1 aasta vältel, suurenenud vaid 600 g) ja ebaselge geneesiga meteoristlik suur kõht. Kuna varem diagnoositud tsöliaakia tõttu on järgitud dieedisoovitusi, siis on kahtlus, et

malabsorptsiooni põhjus ei ole mitte ainult tsöliaakia ning haige vajab selles osas edaspidi lisauuringuid.

ARUTELU

Sapiteede atresia diagnoosimine jääb alati väljakutseks arstile. Kirjeldatud haigusjuhu korral mõjutas diagnoosi hilinemist akoolilise väljaheite puudumine. Diagnoosimist oleks võinud kiirendada eelnev maksa biopsia, sest hilisem maksa histoloogiline leid oli iseloomulik sapiteede atreesiale. Samas on tegemist progresseeruva haigusega, kus liiga vara tehtud biopsia korral võib leid olla väheinformatiivne. Stsintigraafilisel uuringul ilmnev intrahepaatiline kolestaas ei võimalda eristada selle põhjust ja kolestaasi puudumine uuringul ei välista sapiteede atreesiat. Haigusjuht on huvitav ka seetõttu, et juhtivaks probleemiks ei kujunenud mitte maksa puudulikkus, vaid portaalhüpertensioon, mille tüsistumist vaariks site verejooksuga hinnati algul vähetõenäoliseks.

Katrin.Luts@lastehaigla.ee

KIRJANDUS

1. Sokal E, Geoffrey C, Goulet O, et al. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report of the first World Congress Of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Ped Gastroenterology and Nutri* 2002;35:S159–S172.
2. Lacaille F, Sokal E. Living-related liver transplantation. *J Ped Gastroenterol and Nutri* 2001;33:431–8.
3. Smets F, Sokal E. Lymphoproliferation in children after liver transplantation. *J Ped Gastroenterol and Nutri* 2002;34:499–505.
4. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE. Pediatric gastrointestinal disease. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2004.

SUMMARY

Living-related liver transplantation in biliary atresia

Living-related liver transplantation has emerged as a routine procedure in paediatric liver transplantation. Indications for liver transplantation are mostly congenital cholestatic diseases; more frequently, biliary atresia.

A case of a neonate with biliary atresia, who was hospitalised with icterus, is presented. Congenital biliary atresia was

suspected. Laparotomy and the Kasai operation were done at age of 2.5 months. Cholestasis decreased but there developed critical portal hypertension. At the age of 1 year 2 months living-related liver transplantation was performed at Huddinge Hospital, Sweden. In the postoperative period no complications were revealed, and hepatic function is compensated.