

# Bolezni jeter in indikacije za transplantacijo pri otrocih

## Liver diseases and indications for transplantation in children

Jernej Breclj\*

*Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana*  
Gastroenterolog 2018; 2: 5–10

**Ključne besede:** odpoved jeter, presnovne bolezni jeter, otroci, presaditev jeter

**Key words:** liver failure, metabolic liver diseases, children, liver transplantation

### IZVLEČEK

Indikacije za presaditev jeter pri otrocih se pomembno razlikujejo od tistih pri odraslih in so tudi bolj raznolike. Najpogostejša indikacija pri približno polovici bolnikov je atrezija žolčnih vodov. Ostale bolezni, ki lahko vodijo v jetrno odpoved so: ostale holestatske bolezni, presnovne bolezni s prizadetostjo jeter, kronični infekcijski ali avtoimunski hepatitis, nekateri jetrni tumorji in druge. Pri otrocih z nekaterimi presnovnimi boleznimi jeter je okvarjena beljakovina izražena pretežno v jetrih, zato služi presaditev jeter pri njih kot kirurško gensko zdravljenje, čeprav so okvarjena jetra morfološko normalna. Avtor predstavi nekaj zanimivih jetrnih bolezni, ki lahko vodijo v potrebo po presaditvi jeter in navede nekaj podatkov o pediatrični kohorti bolnikov s presajenimi jetri.

### ABSTRACT

Indications for liver transplantation in children are different and more diverse than in adults. The commonest indication in approximately half of patients is biliary atresia. Other diseases which may lead to liver failure are: other cholestatic diseases, metabolic diseases with hepatic impairment, chronic infectious or autoimmune hepatitis, some tumors and other. In children with some metabolic diseases with defective protein confined mostly to liver, liver transplantation serves as surgical gene therapy despite morphologically normal liver. Author presents some interesting liver diseases which might lead to liver transplantation and also provides some information on our liver transplantation pediatric cohort.

\*asist. dr. Jernej Breclj, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva cesta 20, 1000 Ljubljana  
E-pošta: jernej.breclj@kclj.si

## UVOD

Prvo presaditev jeter je opravil ameriški kirurg Thomas E. Starzl l. 1963 pri 3-letnem otroku. Presaditev jeter je postala klinično uporabna metoda zdravljenja končne jetrne odpovedi z razvojem imunosupresije od azatioprina, preko ciklosporina v poznih sedemdesetih letih prejšnjega stoletja do trenutno najbolj uporabljane takrolimusa. Istočasno se je razvijala kirurška tehnika presaditve dela jeter (angl. *split liver transplantation*, v večini primerov presaditev levega jetrnega lobusa otroku in desnega odraslemu) (1).

Prvo presaditev levega jetrnega lobusa otroku so opravili l. 1984 v Franciji, prvo presaditev enih jeter dvema prejemnikoma (angl. *split liver transplantation*) pa l. 1988 v Nemčiji (1).

Pomembna prelomnica pri razvoju transplantacijske medicine jeter pri otrocih je bila prva uspešna presaditev dela jeter živega odraslega dajalca otroku l. 1990 v Avstraliji (1).

Bolezni, ki privedejo do potrebe po presaditvi jeter pri otrocih, se pomembno razlikujejo od tistih pri odraslih. Na koncu je predstavljena tudi naša skupina bolnikov.

## DEFINICIJE

Jetрна odpoved pomeni predvsem izgubo sintetskega in presnovnega delovanja jeter in je lahko posledica kroničnih bolezni jeter, akutne nekroze jeter ali pa akutne okvare kronično bolnih jeter (angl. *acute on chronic liver failure*) (2).

Definicija akutne jetrne odpovedi pri odraslih, ki je opredeljena kot pojav hepaticne encefalopatije in koagulopatije v 8 tednih po začetku simptomov brez predhodne kronične jetrne bolezni, pri otrocih ni uporabna, saj je jetrna odpoved lahko prvi znak prej asimptomatske kronične bolezni jeter (npr. Wilsonove bolezni ali avtoimunskega hepatitisa) ali pa se pojavi v zgodnjem dojenčkovem obdobju, ko je lahko npr. posledica prirojene motnje presnove (2).

## EPIDEMIOLOGIJA

Presaditve jeter pri otrocih niso pogosto potrebne. Okvirna potreba je 1 presaditev jeter pri otrocih na milijon vseh prebivalcev (2), kar za Slovenijo pomeni pribl. 2 presaditvi jeter na leto pri otrocih. V osmih državah Eurotransplanta, v katerih živi 135,8 milijonov prebivalcev, je letno opravljenih pribl. 100 presaditev jeter pri otrocih, starih do 15 let (3).

## INDIKACIJE ZA PRESADITEV JETER PRI OTROCIH

Jetрна odpoved pri otrocih je posledica različnih akutnih in kroničnih bolezni, pridobljenih in prirojenih bolezni. Vzroki zanjo so številnejši kot pri odraslih in so odvisni tudi od starosti otroka. Najpogostejši vzrok za presaditev jeter pri otrocih je atrezija žolčnih vodov, ostale indikacije so akutna jetrna odpoved, nekatere presnovne bolezni, hepatitis in nekateri tumorji jeter (2).

V **novorojenčkovem obdobju** sta najpomembnejši skupini bolezni, ki privedeta do jetrne odpovedi **infekcijske** (mdr. okužbe s herpesvirusi, ehovirusi, adenovirusi in virusom hepatitisa B) in **presnovne bolezni** (mdr. galaktozemija, tirozinemija, mitohondrijske bolezni) (2). Za neonatalno hemokromatozo, ki se je prej smatrala za presnovno bolezen, so ugotovili, da gre za senzibilizacijo materinega imunskega sistema proti otrokovim jetrnim antigenom (zato raje uporabljamo novo ime: gestacijska aloimunska jetrna bolezen), nalaganje železa v jetrih in drugih organih pa je sekundarno (4).

V **dojenčkovem obdobju** je najpomembnejša atrezija žolčnih vodov, ki je tudi najpogostejša indikacija za presaditev jeter v otroškem obdobju in privede nezdravljena do smrti v najkasneje 2 letih (5). Neko-liko bolj podrobno je opisana spodaj.

Pri **starejših otrocih** so vzroki akutne jetrne odpovedi lahko **infekcijski**, **presnovni** (druge bolezni kot v neonatalnem obdobju, mdr. dedna fruktozna intoleranca, Wilsonova bolezen), **toksični** (zdravila

kot npr. valproat, paracetamol in toksini kot npr. pri zastrupitvi z zeleno mušnico) in **avtoimunski** (poleg avtoimunskih hepatitisov npr. tudi samo v otroškem obdobju opisan gigantocelični hepatitis s Coombs pozitivno hemolitično anemijo). Potek je lahko akuten ali pa kroničen. Tudi kronične jetrne bolezni, ki se začnejo v zgodnjem obdobju, lahko privedejo do dekompenzirane jetrne ciroze in potrebe po presaditvi jeter že v otroškem obdobju (2).

Večina otrok potrebuje presaditev jeter zaradi dekompenzirane jetrne bolezni, ki vodi v jetrno odpoved in se kaže z okvaro sintetske funkcije jeter (koagulopatija, hipoalbuminemija) in z različnimi zapleti kot so ascites, periferni edemi, krvavitev iz prebavil, hepatična encefalopatija in podhranjenost (2).

Pri manjšini otrok je indikacija za presaditev jeter okvara encima, ki vodi v odpoved jeter in odpoved drugih organov (npr. primarna hiperoksalurija tipa I, tirozinemija tipa I). Presaditev jeter je v tem primeru učinkovito zdravljenje le, ker je okvarjen encim/protein prisoten pretežno v jetrih. Druga skupina presnovnih bolezni so tiste, pri katerih je okvarjen protein (encim ali receptor) v morfološko povsem normalnih jetrih, kot npr. pri družinski hiperholesterolemiji (2). Taka jetra so lahko pri nekaterih boleznih primerna za presaditev starejšemu prejemniku (običajno nad 60 let), ki nujno rabi jetra in primernejša niso na voljo (ti. verižna presaditev, angl. *domino transplantation*), saj ga tekom njegovega življenja določena presnovna bolezen ne ogroža več (npr. jetra bolnika z boleznijo javorjevega sirupa (angl. *maple sirup urine disease*) (6).

Presaditev jeter zaradi presnovnih bolezni je treba opraviti preden pride do nepovratne okvare drugih organov, ki bi zahtevala dodatne presaditve. Tako pravočasna presaditev jeter pri primarni hiperoksaluriji prepreči presaditev ledvic, pravočasna presaditev jeter pri bolniku z družinsko hiperholesterolemijo pa presaditev srca (6).

Pri presnovnih boleznih, pri katerih je v morfološko normalnih jetrih okvarjen le določen protein,

Tabela 1. Bolezni otrok, ki jih (lahko) zdravimo s presaditvijo jeter (prirejeno po (2))

<b>Holestatske bolezni</b>
Ekstrahepatična atrezija žolčnih vodov
Idiopatski neonatalni hepatitis
Alagillov sindrom
Sklerozantni holangitis
Cistična fibroza
Hepatopatija zaradi dolgotrajne parenteralne prehrane
<b>Presnovne bolezni z boleznijo jeter</b>
Pomanjkanje alfa-1-antitripsina
Wilsonova bolezen
Tirozinemija tipa I
Glikogenoza tipa I
Pomanjkanje lizosomske kisle lipaze (LAL-d)
Progresivna družinska intrahepatična holestaza tipa 2 in 3
Pomanjkanje argininosukcinatne liaze
<b>Presnovne bolezni brez bolezni jeter (morfološko normalna jetra)</b>
Sindrom Crigler-Najjar tipa I
Nekatere motnje cikla sečne kisline
Primarna hiperoksalurija tipa I
Nekatere organske acidemije
Družinska hiperholesterolemija
Bolezen javorjevega sirupa
Nekatere motnje sinteze koagulacijskih faktorjev (hemofilija, pomanjkanje proteina C in S)
<b>Kronični hepatitis</b>
Avtoimunski hepatitis
Nealkoholni steatohepatitis
Hepatitis B in C
<b>Tumorji jeter</b>
Hepatoblastom
Hepatoocelularni karcinom
Neresektabilni veliki benigni tumorji
<b>Drugo</b>
Sindrom Budd-Chiari
Policistična bolezen jeter
Carolijeva bolezen
Hude poškodbe jeter in žolčevodov

je seveda končni cilj gensko zdravljenje s katerim bi zamenjali gen, ki kodira okvarjen protein in preprečili zaplete, ki nastanejo zaradi presaditve celega organa (npr. kirurški zapleti, zapleti zaradi zdravljenja z imunosupresivi) (7).

V nadaljevanju opisujem nekaj primerov bolezni pri otrocih, ki jih (lahko) zdravimo s presaditvijo jeter.

### **Ekstrahepatična atrezija žolčnih vodov**

Čeprav je ekstrahepatična atrezija žolčnih vodov redka in se pojavlja v Evropi pri 1 na 16.000 živorojenih otrok, je najpogostejša indikacija za presaditev jeter pri otrocih (v 50 %). Pokaže se s stopnjevanjem zlatenice po rojstvu. Značilno je odvajanje belkaste (aholičnega) blata (5). Pri vztrajajoči zlatenici 14 dni po rojstvu je potrebno določiti koncentracijo konjugiranega in nekonjugiranega bilirubina. Če je konjugiranega več kot 17  $\mu\text{mol/L}$  ali več kot 20 % konjugiranega, je treba pri takem dojenčku z razširjeno diagnostiko opredeliti vzrok konjugirane hiperbilirubinemije (8). Pri atreziji žolčnih vodov mora biti ta dovolj hitra, saj se s pravočasno uspešno operacijo po Kasaiu (portoenterostomija; uspeh je boljši (70 % uspešnost), če je opravljena v prvih 2 mesecih) prepreči nepovratna okvara jeter in s tem prepreči ali odloži potreba po presaditvi jeter (8, 9).

### **Družinska hiperholesterolemija**

Primer kirurškega genskega zdravljenja je presaditev jeter pri bolniku z morfološko normalnimi jetri z mutacijo gena za receptor za lipoproteine z nizko gostoto (receptorji za LDL), kot je pri družinski hiperholesterolemiji. Gre za redko bolezen (1 na milijon ljudi), za katero so značilne tudi do 6-krat večje koncentracije celokupnega holesterola in LDL holesterola in, ki vodi kljub dieti, medikamentoznem zdravljenju in plazmaferezami v hitro napredujočo aterosklerozo z zapleti v že otroškem obdobju (10).

Pri našem bolniku je bila potrebna presaditev jeter, ko je bil star 16 let. Opravljena je bila v okviru tran-

splantacijskega programa UKC Ljubljana (10). Sedaj je že mlad odrasel, ki si je ustvaril družino in je voden v hepatološki ambulanti v okviru KO za gastroenterologijo.

### **Tirozinemija tipa I**

Zelo redka presnovna bolezen (1 na 100.000 prebivalcev) se pokaže z jetrno odpovedjo v prvih mesecih življenja, do katere privede slabše delovanje zadnjega encima v presnovi tirozina (fumaril-acetoacetatna hidrolaza), ki se nahaja v jetrih in v proksimalnih tubulih v ledvicah. Jetrno in ledvično okvaro povzročijo strupeni vmesni presnovki, ki se nabirajo zaradi slabšega delovanja navedenega encima. Če bolezen pravočasno diagnosticiramo, uvedemo pri bolniku dieto z omejitvijo aminokislin fenilalanina in tirozina in zdravljenje z zdravilom nitizinin. Odvisno od odziva bolnika, lahko s tem preprečimo odpoved jeter in potrebo po presaditvi jeter ter razvoj hepatocelularnega karcinoma, ki je pogost zaplet nezdravljene bolezni (11).

V Sloveniji zdravimo trenutno 2 bolnika s tirozinemijo tipa I. Pri prvem je prišlo do odpovedi jeter v prvih mesecih življenja in je imel presaditev jeter opravljeno v transplantacijskem centru v bolnišnici v Bergamu. Pri drugem smo dieto in zdravljenje nedavno uvedli in upamo na dober odziv in ugodnejši izid.

Zgodnje (pedsimptomatsko) odkrivanje te in drugih presnovnih bolezni, ki jih lahko zdravimo ali obvladujemo na različne načine, bo omogočilo neonatalno presejanje za pribl. 30 različnih bolezni, ki je v zadnji fazi vpeljevanja v Sloveniji (12).

## **KONTRAINDIKACIJE ZA PRESADITEV JETER PRI OTROCIH**

Z razvojem kirurških tehnik in obvladovanjem kroničnih okužb je manj kontraindikacij za presaditev jeter pri otrocih. Absolutne kontraindikacije so: neobvladana sistemska okužba povzročena z bakterijami, glivami ali virusi, dekompenzirana srčno-žilna bolezen, maligne bolezni izven jeter, presnovne bolezni s

prizadetostjo več organskih sistemov, nekateri psihosocialni vzroki (2).

## **SLOVESNKI PODATKI**

### **Zgodovina**

Konec osemdesetih let prejšnjega stoletja se je presaditev jeter pri otrocih s terminalno boleznijo jeter, ki so pred tem umirali, začela upoštevati kot metoda zdravljenja tudi pri naših bolnikih. Program je začela prim. Gordana Logar-Car. Prvi pacienti so bili napoteni v transplantacijska centra Hannover in Hamburg v Nemčiji. L. 1995 je bil na Pediatrični kliniki v Ljubljani ustanovljen Center za vodenje otrok pred in po presaditvi jeter, ki ga je več kot 20 let vodila prim. Marjeta Sedmak. Vzpostavila je sodelovanje z bolnišnico v Milanu in kasneje v Bergamu, s katero še danes odlično sodelujemo in kamor napotujemo otroke za presaditev jeter do teže 30 kg. Otroci, težji od 30 kg, so predstavljeni transplantacijskemu konziliju v okviru UKC v Ljubljani, kjer imajo opravljeno presaditev jeter in so tudi vodeni (13).

### **Pregled naših bolnikov**

V okviru Pediatrične klinike smo skupno obravnavali in obravnavamo 46 bolnikov, ki so potrebovali, potrebujejo ali pričakujemo, da bodo kmalu potrebovali, presaditev jeter. Devetnajst (41 %) jih je imelo ekstrahepatično atrezijo žolčnih vodov, ostali pa različne druge bolezni jeter. V transplantacijskem centru v Bergamu je imelo presaditev 22 bolnikov, eden v Ljubljani, v različnih drugih bolnišnicah (večinoma pred začetkom sodelovanja z Bergamom) pa 24. Deset jih je zaradi različnih vzrokov po presaditvi umrlo. Trenutno obravnavamo 25 bolnikov. Odraslim hepatologom smo predali 7 bolnikov. Trenutno je na čakalni listi za presaditev jeter v Ljubljani ena bolnica, ena bolnica pa bo potrebovala retransplantacijo jeter v Bergamu.

## **ZAKLJUČKI**

Področje presaditev jeter pri otrocih je vznemirljivo in polno izzivov za paciente, njihove družine in celoten zdravstveni tim. Vzroki, ki privedejo do jetrne odpovedi pri otrocih se bistveno razlikujejo od tistih pri odraslih. Zaradi velike funkcijske rezerve in sposobnosti obnavljanja jeter je presaditev jeter pri otrocih redko potrebna. Zato predstavlja to področje pomembne organizacijske izzive v manjših zdravstvenih sistemih. Poleg izboljšav kirurških tehnik in zdravljenja po presaditvi, smo priča tudi napredku ostalih načinov zdravljenja različnih redkih bolezni jeter, ki že in bodo še bolj pomembno vplivala na to področje v prihodnje.

## Literatura

1. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5363–74.
2. Eghtesad B, Kelly D, Fung J. Liver transplantation in children. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 853–65.
3. Foundation EI. Annual report 2016. In: Branger P, Samuel U, eds. *Leiden: Eurotransplant Foundation*; 2017.
4. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3(4): 313–20.
5. Mieli-Vergani G, Hadžić N. Biliary atresia and neonatal disorders of bile ducts. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 728–40.
6. Kitchens WH. Domino liver transplantation: indications, techniques, and outcomes. *Transplant Rev* 2011; 25(4): 167–77.
7. Bryson TE, Anglin CM, Bridges PH, Cottle RN. Nuclease-mediated gene therapies for inherited metabolic diseases of the liver. *Yale J Biol Med* 2017; 90(4): 553–66.
8. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(1): 154–68.
9. Hartley J, Harnden A, Kelly D. Biliary atresia. *BMJ* 2010; 340: c2383.
10. Bratanič N, Vesel S, Uršič-Bratina N, Žerjav-Tanšek M, Sedmak M, Kržišnik C, et al. Familiarna hiperholesterolemija. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije 17: pediatrična pulmologija, novosti v klinični medicini, nasilje v družini, pediatrična nefrologija*. Ljubljana; 2005: 105–15.
11. A-Kader HH, Ghishan FK. Abnormalities of hepatic protein metabolism. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 786–94.
12. Smon A, Repic Lampret B, Groselj U, Zerjav Tansek M, Kovac J, Perko D, et al. Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening programme. *Clin Biochem* 2018; 52: 48–55.
13. Sedmak M, Logar Car G. Presaditev jeter pri otroku. *ISIS* 2001; 10(4): 56–60.