



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ
UNIVERSITETO LIGONINĖ
KAUNO
KLINIKOS

KOMPLIKACIJOS PO KEPENŲ TRANSPLANTACIJOS

LSMUL KK Gastroenterologijos klinika

Gyd. rez. Imantė Lasytė

2019 m. birželio 7 d.

Pacientas:

- 53 metų vyras;
- An. morbi:
 - 2017 m. liepos mėn. dėl dekompensuotos kriptogeninės kepenų cirozės atlikta kepenų transplantacijos operacija.
 - Potransplantaciniu periodu būklė buvo komplikauta ūmine atmetimo reakcija (RAI 7), skirta pulsterapija **Metilprednizolonu**.
 - Stabilizavus būklę, 2017 m. rugsėjo mėn. išrašytas į namus, skiriant imunosupresinį gydymą **tacrolimus ir mycophenolato mofetiliu**.

Ligos anamnezė:

2018 m. vasario mėn. (po 7 mėn. nuo Tx) atvykta amb. kontrolei:

- Nusiskundimai – **didėjanti pilvo apimtis**;
- Lab. kr. tyr. – kepenų f-ja normali;
- POE – **gausus ascitas**.

Diagnosticinė ascito punkcija: **limfocitinis ascitas** (2018 02 12)

Analitė	Rezultatas	Matavimo vnt.
RBC	5	x10 ⁹ /l
WBC	1629	x10 ⁶ /l
MN%	97,5	%
MN#	1589	x10⁶/l
PMN%	2,5	%
PMN#	40	x10 ⁶ /l
Albuminas	29	g/l
LDH	99	U/l
Trigliceridai	0,58	mmol/l

Diagnosticinė ascito punkcija: **limfocitinis ascitas** (2018 02 12)

NEPORTINĖS KILMĖS
LIMFOCITINIS ASCITAS

...priežastis?

TBC ?

..?



GRYBELINĖ
INFEKCIJA ?

HSV
infekcija?

LIMFOMA ?

LIMFOCITINIO ASCITO PRIEŽSTIS? TB?

- Apžvalginė krūtinės ląstos rentgenograma
- Pilvo ir krūtinės KT-saiki tarpuplaučio bei parakavalinė, paraaotinė limfadenopatija
- FBS (RAL, BACTEC)
- Ascito pasėlis, BACTEC, RAL
- Quantiferono testas (-)

LIMFOCITINIO ASCITO PRIEŽSTIS?

“*angl. effusion lymphoma*” po kepenų Tx?

- **PET-KT:** Išvada: metaboliškai aktyvaus limfoproliferacinio proceso nematyti;
- **Ascito ląstelių blokas:** atipinių ląstelių nerasta;
- **Diagnostinė ascito punkcija - tėkmės citometrija:** ascito mėginyje, vertinant pagal CD45 PERCP/SSC sklaidą, išskiriama ~88 proc. limfocitų populiacija. Pakitimai nespecifiniai;
- **Citogenetinis tyrimas:** patologijos nenustatyta.

Ligos eiga:

- Skyriuje atsiranda niežtintys ir plintantys bėrimai kairėje rankoje.
- **VZV DNR - teigiamas.**
- VZV DNR ascite – nerasta.
- Herpes zoster infekcijos gydymui - sisteminis priešvirusinis gydymas acikloviru



HEPATORENALINIS NEPAKANKAMUMAS

3 mėnesiai po simptomų pradžios būklė staiga ženkliai pablogėja

-progresuoja bendras silpnumas, ženkliai padidėja pilvo apimtis, atsiranda gelta, karščiavimas.

-ryški hipotenzija AKS 80/40 mmHg.

-tyrimuose:

- Bendras kraujo tyrimas: leuk. $13,63 \times 10^9/l$ (neutr. 75 proc.);
- Bioch. kr. tyrimas:
 - CRB 19,27 mg/l,
 - bendras bilirubinas 235,9 $\mu\text{mol/l}$,
 - tiesioginis bilirubinas 154,6 $\mu\text{mol/l}$,
 - kreatininas 394 $\mu\text{mol/l}$,
 - AST 1213 IU/l, ALT 1328 IU/l, ŠF 467 IU/l, GGT 188 IU/l,
 - SPA 13 %;
- POE: gausus ascitas.

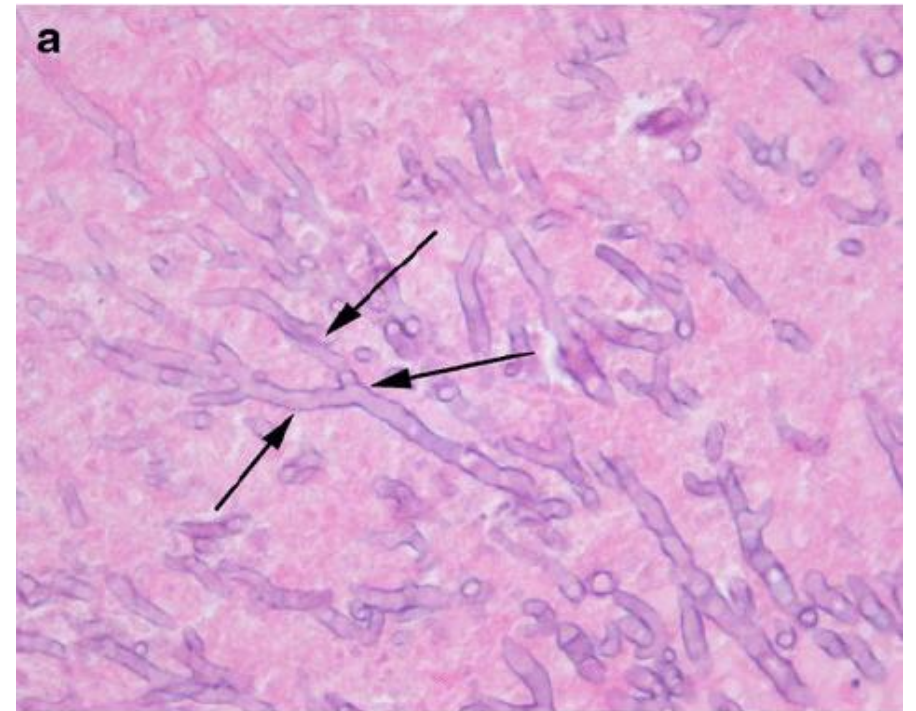
Tikslinant ūmaus transplantuotų kepenų funkcijos nepakankamumo priežastį, atlikti tyrimai:

- **Hepatitų žymenys** (HBsAg, anti-HBcor IgG, IgM, anti-HAV, anti-HCV) neigiami;
- **CMV DNR** kopijų nerasta;
- **VZV DNR** nerasta;
- **Poliomaviruso BK DNR** nerasta;
- **Diagnostinė ascito punkcija:** išlieka **limfocitinis ascitas** - **WBC $1154 \times 10^6/l$, MN% 93,8 %, MN# $1083 \times 10^6/l$** ;
- **Skubus pilvo organų KT:** žymesnių pokyčių kepenų kraujotakos sistemoje nestebima, žymiai pagausėjęs ascitas.

TRANSJUGULINĖ KEPENŲ BIOPSIJA

- Histologiškai rasti grybelio hifai: nustatoma **aspergiliozės** diagnozė.

- Galactomanano testas (-).



Gydymas:

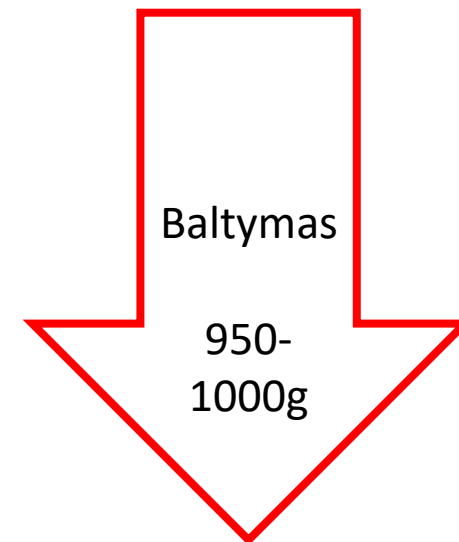
- Skiriamas specifinis aspergiliozės gydymas **vorikonazoliu ir kaspofunginu**:
 - Įvadinė vorikonazolio dozė 6 mg/kg i/v kas 12 val. pirmą parą, tęsiant po 4 mg/kg kas 12 val.;
 - Įvadinė kaspofungino dozė 70 mg i/v pirmą parą, tęsiant po 50 mg kas 24 val.;
- Mažinama imunosupresija: takrolimuso koncentracija palaikoma 3-5 µg/l ribose;

LIGOS EIGA

- REFRAKTERINIS ASCITAS (15l x3/savaitė)
- MASYVUS BALTYMO, ALBUMINO NETEKIMAS

	Kraujas	Ascitas
B.baltymas	31 g/l	21 g/l
Albuminas	23 g/l	21 g/l

- HD (3x)
- PERSISTUOJANTI HIPOTENZIJA (70/40-90/50 mmHg)
- Enterinė, parenterinė mityba, albumino infuzijos, baltyminiai papildai



EFEKTAS?



Tyrimų dinamika:

- **Uždegiminiai rodikliai mažėjantys:**
 - Leuk. 13,63 -> $7,35 \times 10^9/l$,
 - Neutr. 87,0 -> $4,98 \times 10^9/l$,
 - CRB 19,27 -> 5,02 mg/l;
- **Kepenų funkcijos rodikliai gerėjantys:**
 - AST 1213 -> 36 IU/l,
 - ALT 1328 -> 25 IU/l,
 - ŠF 467 -> 155 IU/l,
 - bendras bilirubinas 235,9 -> $82,7 \mu\text{mol/l}$,
 - tiesioginis bilirubinas 154,6 -> $45,5 \mu\text{mol/l}$;
 - SPA 13 -> 35 proc.

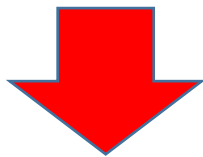


Tyrimų dinamika: susinormalizuoja limfocitų skaičius ascite

Analitė	Rezultatas (vasario mėn.)	Rezultatas (gegužės mėn. po gydymo Vorikonazoliu)	Matavimo vnt.	Normos ribos
RBC	5	0	X10 ⁹ /l	< 100
WBC	1629	71	x10 ⁶ /l	< 500
MN%	97,5	87,3	%	
MN#	1589	62	x10 ⁶ /l	
PMN%	2,5	12,7	%	< 25
PMN#	40	9	x10 ⁶ /l	< 250

AR PAVYKSTA PASIEKTI BŪKLĖS KONTROLĘ?

- Anurinis inkstų nepakankamumas-HD
- Refrakterinis ascitas
 - Paracentezės 15l 3x/savaitė
 - Baltymo, albumino netekimas
- Persistuojanti hipotenzija



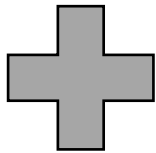
- Antrinis imunodeficitas
 - Pneumonija, sepsis
- Pragulos
- Dinaminis žarnyno nepraeinamumas



ASPERGILIOZĖS GYDYMO PAKEITIMAS

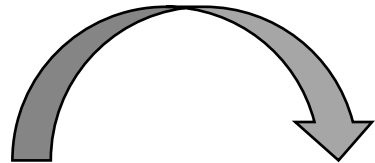
- LIPOSOMINIS AMFOTERICINAS B

- 5 mg/kg i/v
- Mažesnis nefrotoksiškumas



- KASPOFUNGINAS

- 50 mg i/v



- VORIKONAZOLIS

- 200 mg x2 p/o

EFEKTAS?



LIGOS EIGA



Dienos

- Normotenzija
- Diurezė ↑

Savaitės

- HD (-)
- Mažėja ascito kaupimasis
- Normalizuojasi krešumo rodikliai
- Aktyvumas ↑

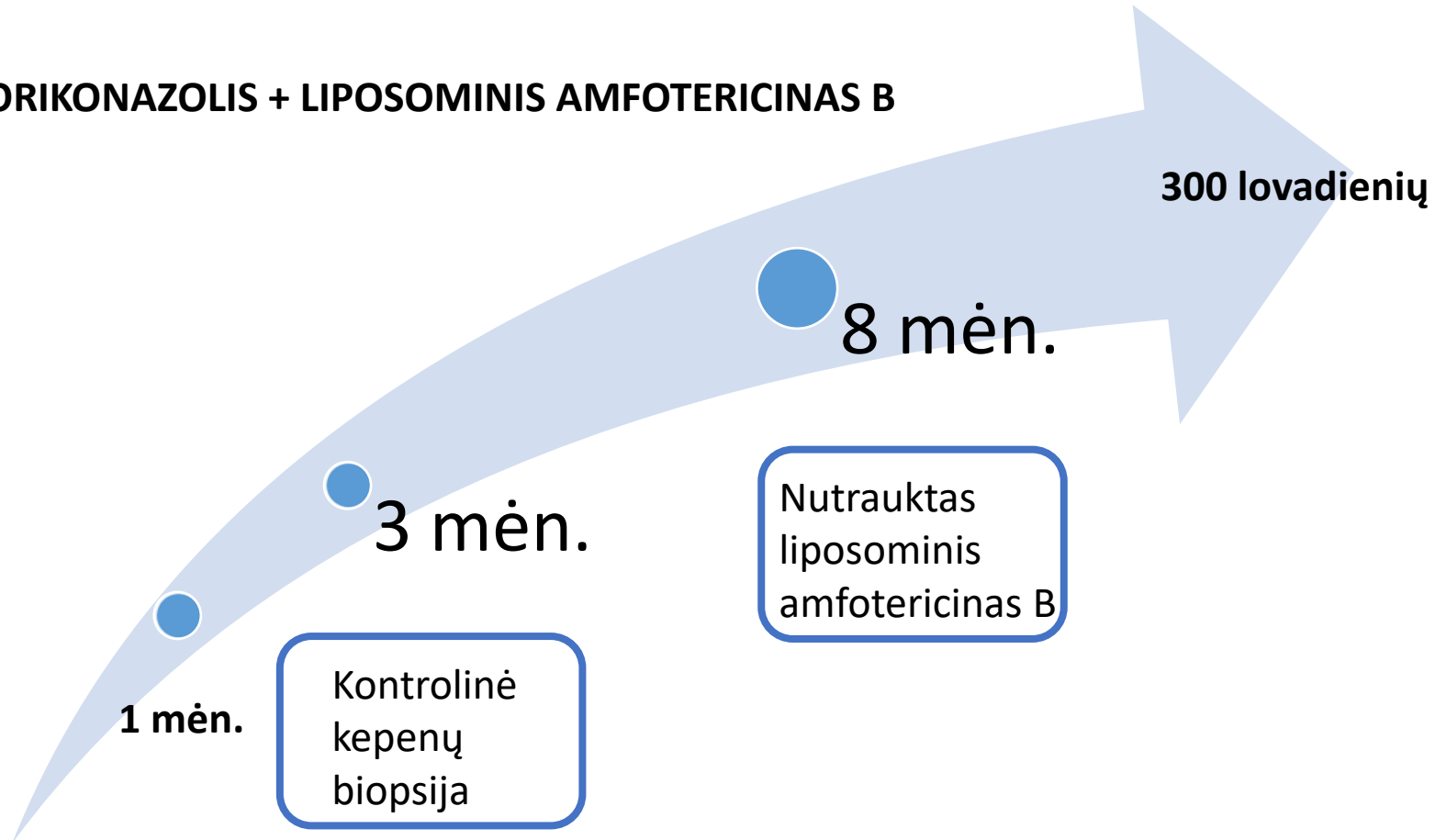
Mėnesiai

- Ascitas (-)
- Koreguojama hipoalbuminemija, hipoproteinemija

Spontaninis bakterinis peritonitas, pleuritas, dauginiai sepsiai

GYDYMO TRUKMĖ

VORIKONAZOLIS + LIPOSOMINIS AMFOTERICINAS B



AMBULATORINIS
GYDYMAS

12
mėnesių

ASPERGILIOZĖ

- Aspergiliozė – lėtinė infekcinė liga, pasireiškianti kvėpavimo takų ir/ar plaučių, odos ar kt. ekstrapulmoninės sistemos organų pažeidimu
- Sukėlėjas - pelėsiniai *Aspergillus* genties grybai, besidauginantys sporomis

Pavojingiausias *Aspergillus* rūšys:

Aspergillus clavatus

Aspergillus flavus

Aspergillus fumigatus

Aspergillus glaucus

Aspergillus nidulans

Aspergillus niger

Aspergillus oryzae

Aspergillus terreus

Aspergillus ustus

Aspergillus versicolor

- Plačiai paplitę aplinkoje



Aspergillus fumigatus

Aspergiliozė: pagrindiniai rizikos veiksniai

- Sunki ir ilgalaikė agranulocitozė (neutr.# $< 0,5 \times 10^9/l$);
- Ilgalaikis didelių dozių GKK vartojimas;
- Kt. vaistai ar būklės, sąlygojantys ilgalaikį imunodeficitą (alogeninių kaulų čiulpų ar pavienių organų (plaučių, širdies, kepenų) Tx operacijos, ŽIV/AIDS, autoimuninės ligos, piktybiniai hematologiniai susirgimai).

Aspergiliozė: formos

plaučių

- Invazinė
- Lėtinė destruktinė plaučių aspergiliozė
- Aspergiloma
- Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė

Kitos formos

- VT
- Odos
- CNS
- ŠT
- Kaulų

Epidemiologija: invazinės aspergiliozės dažnis po transplantacijos operacijų

Type of transplant	Incidence range, % (mean)	Mean days to onset (range)	% Due to disseminated aspergillosis	% Mortality
Liver	1-8 (2)	17 (6-1,107)	50-60	87
Lung	3-14 (6)	120 (4-1,410)	15-20	68
Heart	1-15 (5.2)	45 (12-365)	20-35	78
Kidney	0-4 (.7)	82 (20-801)	9-36	77
Pancreas	1.1-2.9	NA ^b	NA	100
Small bowel	0-10 (2.2)	289 (10-956)	66	66
Allogeneic stem cell ^c	5-26 (10)	78 (46-120)	27-30	78-92
Autologous stem cell	2-6 (4.8)	20 (7-456)	10-20	78-92
Nonmyeloblastic stem cell	8-23 (11)	107 (4-282)	34	63-67

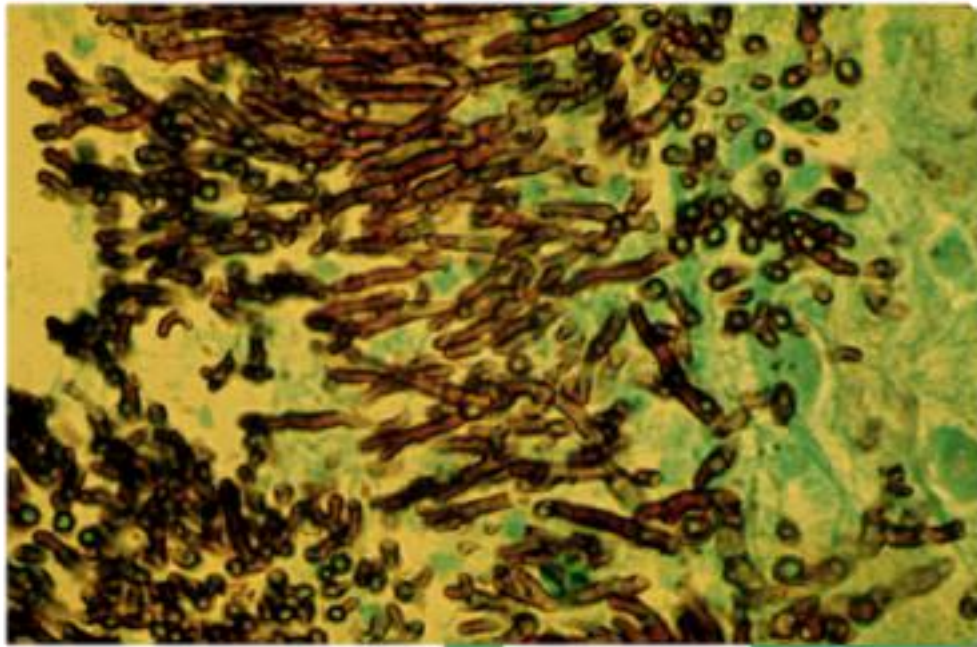
- Vienerių metų išgyvenamumas, sergant invazine aspergilioze po pavienių organų transplantacijos - 59 proc., po KČ transplantacijos - 25 proc.

Invazinė aspergiliozė: diagnostika

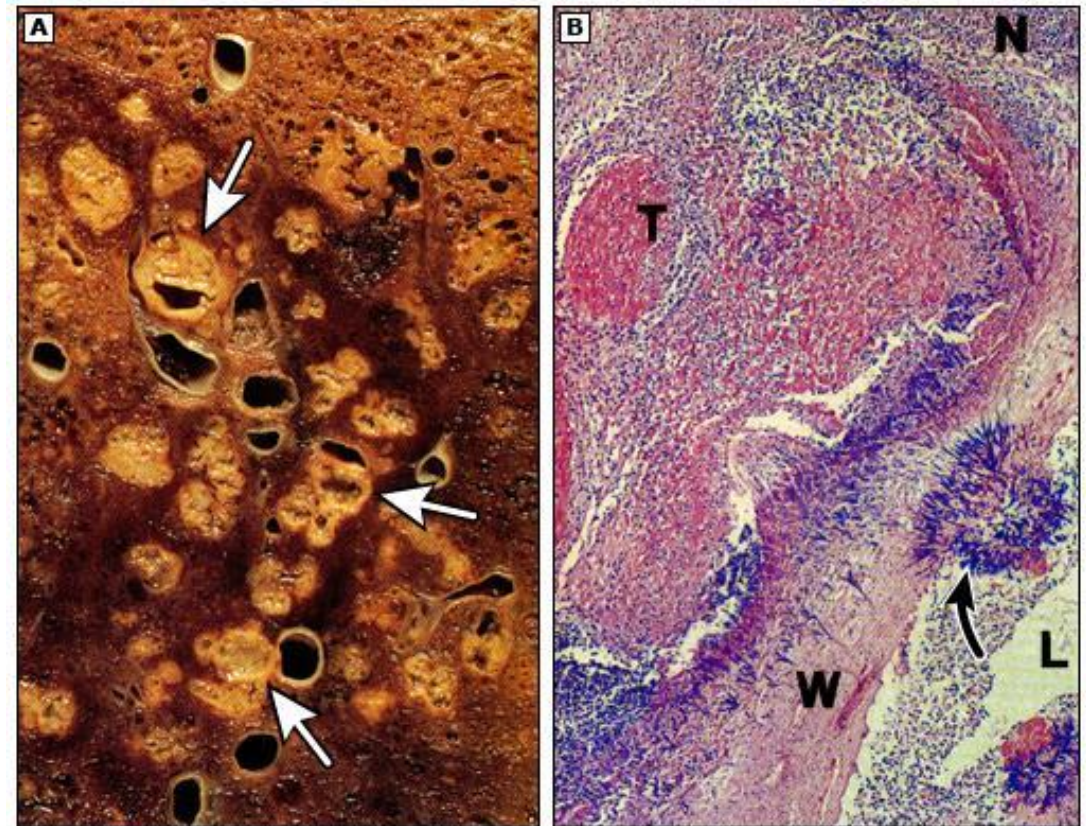
- **Klinikiniai kriterijai** – nespecifiniai
- **Laboratoriniai kriterijai:**
 - mikrobiologiniai tyrimai – atliekami skreplių, šlapimo, kraujo pasėliai;
 - serologiniai metodai, pvz., imunofermentinis testas galaktomanano antigenui nustatyti; β -D- gliukano aptikimas (PGR);
 - histologiniai metodai – biopsija.
- **Instrumentiniai metodai:**
 - Krūtinės ląstos Ro, KT (pilvo, krūtinės)
 - FBS

Invazinė aspergiliozė: histopatologinė diagnostika

- Invazinei aspergiliozei būdingas tipingas vaizdas - histopatologiniuose pjūviuose stebimi siauri (3-6 μm) skersmens hialininiai hifai su pertvaromis, besišakojančys dichotomiškai 45° kampu. Dažymui naudojamas Gomori metenamino sidabras arba periodinis rūgštinis Schiff dažymas (PAS reakcija).



Metenamino sidabru padažyta plaučių audinio biopsija (x400) rodo hialininius hifus su pertvaromis, besišakojančius 45° kampu – būdinga *Aspergillus fumigatus*.



(Panel A) Magnified view of a slice of lower lobe shows multiple foci of necrosis, some clearly centered on airways (arrows) as indicated by their intimate association with pulmonary arteries. The lung parenchyma adjacent to the necrotic regions is hemorrhagic.
(Panel B) Photomicrograph shows small colonies of *Aspergillus* (arrow) within a bronchial lumen (L) and wall (W). Extension of fungus can also be seen into the adjacent pulmonary artery, which is partly occluded by thrombus (T). An infiltrate of neutrophils (N) is evident in the adjacent lung.

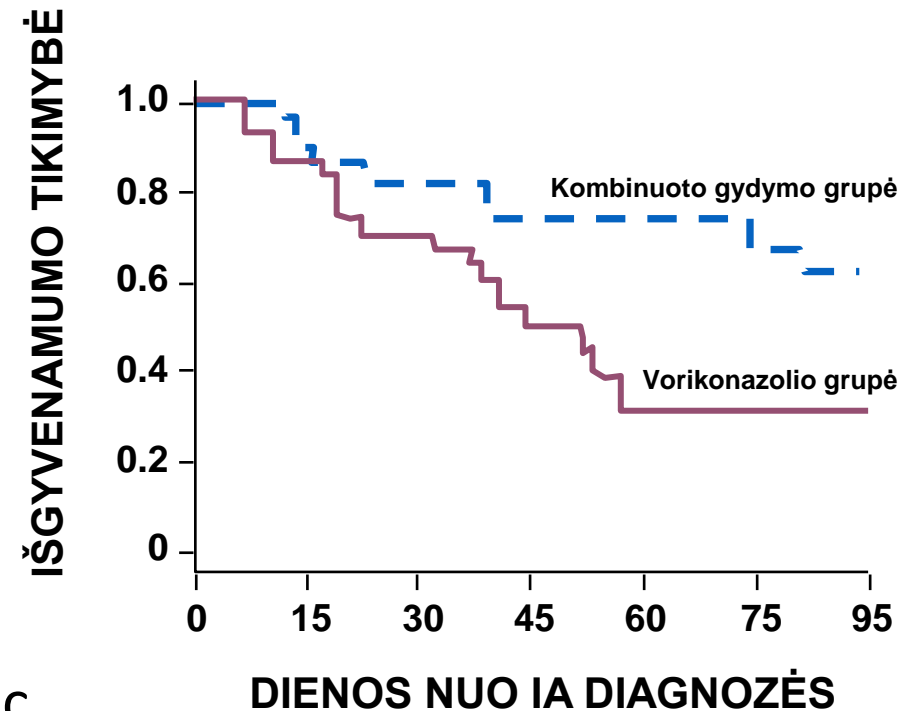
Sunkios invazinės aspergiliozės gydymas

- **Specifinis priešgrybelinis gydymas;**
 - I/v Vorikonazolis (1A rekomendacija) (Įvadinė dozė 6 mg/kg i/v kas 12 val. pirmą parą, tęsiant po 4 mg/kg kas 12 val.);
 - +/- echinokandinas (2B rekomendacija) (pvz.: Kaspofunginas, Įvadinė dozė 70 mg i/v pirmą parą, tęsiant po 50 mg/p i/v);
 - Liposominis amfotericinas B (3-5 mg/kg i/v kas 24 val.) – netoleruojant gydymo Vorikonazoliu (2B rekomendacija).
- **Ilga gydymo trukmė:** minimali gydymo trukmė – nuo 6 iki 12 sav., tačiau daugumai imunosupresinių pacientų antigrybelinis gydymas gali būti tęsiamas kelis mėnesius ar net metus.
- **Imunosupresinio gydymo sumažinimas;**
- **Chirurginis gydymas – nekrotinių masių pašalinimas.**

INVAZINĖ ASPERGILIOZĖ

- Kombinuotas gydymas?
 - Singergistinis/pridėtinis poveikis?
 - Antagonistinis poveikis?
 - Duomenys in vitro vs. in vivo

- Gydymo vorikonazoliu atsakas ~50 proc.,
- Gydymo kaspofunginu atsakas ~40 proc.



ŽINUTĖ Į NAMUS

- Transplantuotų pacientų invazinės aspergiliozės prognozė prasta
- Sėkmingų transplantuotų kepenų aspergiliozės gydymo atvejai pavieniai
- Ankstyva diagnostika –geresnės prognozės garantas
- Kombinuoto gydymo efektui įvertinti –daugiau studijų
- Gydymo individualizavimas
- Gydymo efektui, šalutiniam poveikiui vertinti-vaistų koncentracijos tyrimas