

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU PATOLOJİSİ

Dr. Olcay ÇUBUKÇU (*) • Dr. Yersu Ferah KAPRAN (*) • Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ (*)

ÖZET: İstanbul Tıp Fakültesinde 8'i erkek 4'ü kadın toplam 12 hastaya ortotopik karaciğer transplantasyonu uygulandı. Primer hastalık 3 vakada HBV+Delta virüsüne, 3 vakada HBVye, 2 vakada HCVye bağlı siroz, 1 vakada kriptojenik, 2 vakada primer biliyer siroz ve 1 vakada ise hepatosellüler karsinom idi. Beş hasta, biri dışında perioperatif dönemde kaybedildi. Postperfüzyon biyopsilerinde iki hasta dışında tümünde çeşitli derecelerde korunma hasarları saptandı. İki hastada, biri tedaviye dirençli, akut rejeksiyon görüldü. Bir hastada siklosporin toksisitesi, bir hastada ise kronik aktif hepatitin nüks ettiği izlendi.

SUMMARY: In Istanbul Medical Faculty 4 female, 8 male, totally 12 patient underwent orthotopic liver transplantation. Indication of the liver transplantation was liver cirrhosis due to HBV+Delta V in 3, HCV in 2 and primary biliary cirrhosis in 2, cryptogenic in 1 and hepatocellular carcinoma in 1 patient. 4 patient died in perioperative period. All postperfusion biopsies showed some degree of presarvation injury except two biopsies. Acute cellular rejection occurred in 2 patients and primary disease (cirrhosis due to HBV+Delta v) recurred in 1 patient. one patient had cyclosporin toxicity.

GİRİŞ

Ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen ve prognozunun 1 yıldan kısa olduğu düşünülen son dönem karaciğer hastalıklarının tedavisinde geçerli bir yöntem olarak kabul edilmekte (1) ve günümüzde pekçok merkezde başarı ile uygulanmaktadır.

OKT nin başarılı olmasında transplantasyon işleminden sonraki dönemde rejeksiyon ve diğer komplikasyonların iğne biyopsisi ile tespiti önemli bir rol oynamaktadır (2). Hepatik allograftların pek çok travmaya maruz kalması nedeni ile genellikle birden fazla olay aynı anda grafit etkilemekte ve bu da ayırıcı tanıda güçlükler neden olabilmektedir. Bu nedenle iğne biyopsileri klinik bulgularla beraber değerlendirilmelidir. Bu yazıda İÜTF Genel Cerrahi ABD. Karaciğer Safra yolları Cerrahisi Biriminde 1991-1993 yılları arasında OKT uygulanan ilk 12 vaka klinik ve patolojik özellikleri ile sunulmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Tüm vakalarda ortotopik karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Alıcı ve vericilere ait özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Tüm verici ve alıcı ameliyatları transplantasyon ekibi tarafından staz ve ark. taraf ettiği tekniğe uygun olarak yapılmıştır (3). Karaciğerin prezervasyonu için soğuk soğuk laktatlı ringer ve UW (Belzer) solusyonu birlikte kullanılmıştır.

Verici karaciğerden transplantasyon öncesi (preperfüzyon), transplantasyon sonrası (postperfüzyon), haftalık, aylık ve gerektiğinde protokol dışı biyopsiler allograft disfonksiyonu ve rejeksiyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için alınmıştır.

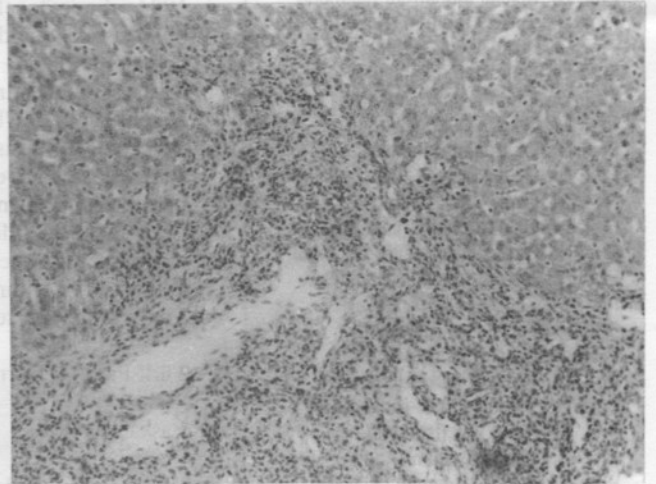
OKT uygulanan 12 hastanın yaklaşık 60 adet iğne biyopsisinin ve ameliyat materyalinin formalinle fikse parafin blokları hematoksisilen eozin, orcein, gümüş, demir, M.trikrom boyaları uygulanarak incelenmiştir. Hepatit nüksü düşünülen vakalarda immünohistokimyasal yöntemlerle HB core antijeninin varlığı araştırılmıştır.

VAKALAR:

Vaka 1: 25 yaşında kadın hastaya konjenital hepatik fibrozis zemininde gelişen hepatosellüler karsinom (HCC) nedeni ile OKT uygulandı. Postperfüzyon biyopsisinde ağır derecede korunma hasarı saptandı. Postoperatif 3. gün hasta

karın ve toraks içine kanama ön tanısı ile kaybedildi. Postmortem biyopsisinde yaygın hemorajik nekrozlar saptandı.

Vaka 2: 45 yaşında erkek hastaya HBV ye bağlı karaciğer sirozu tanısı ile OKT uygulandı. Karaciğer fonksiyonları normal olan hastanın şuuru 3. gün kapanmaya başladı 1. hafta biyopsisi klinik bulguların eşliğinde siklosporin A (CsA) toksisitesi olarak değerlendirildi. (Resim 1) CsA kesilmesine karşın nörolojik tabloda düzelme olmadı. Hastanın 2 ve 3. hafta biyopsilerinde kolestazın giderek ağırlaştığı kolanjit ve perikolanjitin tabloya eklendiği izlendi. Steroid dışında immunosupresif tedavi almayan hasta postop 166. gün kaybedildi. Hastanın postmortem biyopsisinde karaciğerde belirgin atrofi ve kolestaz izlendi.

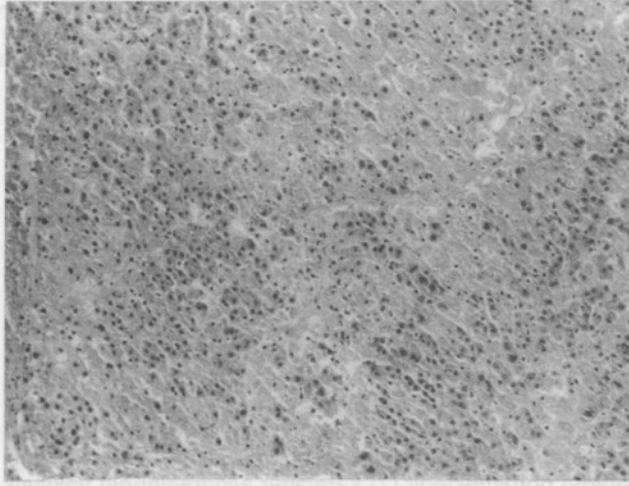


Resim 1: Portal bölgede genişleme, eosinofillerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu, safra kanalcık proliferasyonu, kolestaz. Siklosporin toksisitesi. (H.Ex125) (Vaka 2)

Vaka 3: 38 yaşında erkek hastaya HBV ye bağlı karaciğer sirozu tanısı ile OKT uygulandı. Hastanın postperfüzyon biyopsisinde ağır derecede korunma hasarı bulguları saptandı. Postoperatif dönemde normale dönmesi beklenen karaciğer fonksiyonları giderek kötüleşti. 3. gün alınan karaciğer biyopsisinde dolaşım bozukluğunu düşündüren sentrilöbüler hepatosit nekrozu ve orta derecede kolestaz tespit edildi. Hasta postop 6. gün primer graft nonfonksiyonu ile kaybedildi.

Vaka 4: 37 yaşındaki erkek hastaya HBV+ delta virüsüne bağlı karaciğer sirozu tanısı ile OKT uygulandı. Hastanın

* İst.Tıp Fak.Patoloji ABD



Resim 2: Sinüzoidlerde dilatasyon, polimorf nüveli lökosit ve eritrosit göllenmesi, düzensiz hemorajik nekroz alanları. Ağır derecede korunma hasarı. (H.Ex125) (Vaka 8)

TABLO: 1 ALICI VE VERİCİLERE AİT BİLGİ (KKT= KAPALI KAFA TRAVMASI, SAK=SUBARAKNOİD KANAMA)

OKT			Verici			
Yaş	Cins	Etyoloji	Yaş	Cins	Ölüm	Nedeni
1	25	K	HBV+HCC	16	K	KKT
2	45	E	HBV	31	K	SAK
3	38	E	HBV	16	E	KKT
4	37	E	HBV+Delta V	18	E	KKT
5	34	K	PBS	15	E	BOĞULMA
6	32	E	HBV+Delta V	18	E	KKT
7	14	K	KRİPT.SİROZ	5	K	KKT
8	62	E	HCV	60	E	BEYİN TM.
9	60	E	HCV	32	K	SAK
10	39	E	HBV+Delta.V	9	E	KKT
11		E	HBV	50	E	KKT
12	45	K	PBS	32	E	BEYİN TM.

postperfüzyon biyopsisinde hafif derecede korunma hasarı saptandı. Biyopsi sonrası karaciğerde subkapsüler hematoma ve intraabdominal kanama gelişmesi üzerine tekrar opere edilen hastanın alınan karaciğer biyopsilerinde sol lobda daha belirgin olmak üzere dolaşım bozukluğu belirtileri saptandı. Üç ay sonraki kontrol biyopsisinde minimal değişiklikler görülen hasta halen poliklinik takibi altındadır.

Vaka 5: 34 yaşında kadın hastaya primer biliyer sirozu tanısı ile OKT uygulandı. Postperfüzyon biyopsisinde orta derecede korunma hasarı saptandı. Üç ay sonraki kontrol biyopsisinde özellik izlenmeyen hasta halen poliklinik takibi altındadır.

Vaka 6: 32 yaşında erkek hastaya HBV+Delta virusuna bağlı karaciğer sirozu nedeni ile OKT uygulandı. Postperfüzyon biyopsisinde preperfüzyon biyopsisine kıyasla değişiklik görülmedi. Dokuzuncu gün alınan biyopsisinde orta derecede akut rejeksiyon saptandı. Tam doz steroid uygulanarak tedavi edilen hastada 6 ay sonraki biyopsisinde kronik aktif hepatit ++ geliştiği ve immunohistokimyasal olarak HB core antijeninin + olduğu tespit edildi. Hasta halen interferon tedavisi altındadır.

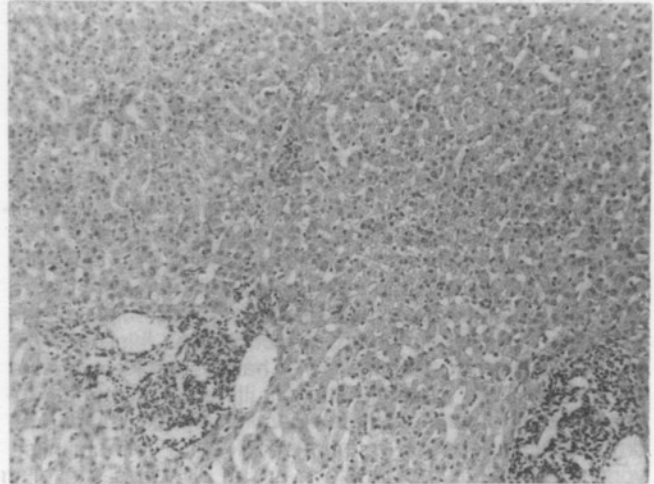
Vaka 7: 14 yaşında kadın hastaya kriptojenik siroz tanısı ile OKT uygulandı. Bu sırada alınan biyopside kolanjit ve perikolanjit ağırlıklı, santral ve midzonal bölgede kolestaz ile safra trombüsleri gözlemlendi. Üçüncü ayda yapılan kontrol biyopsisinde normal histopatolojik görünüm izlendi. Hasta

halen poliklinik takibi altındadır.

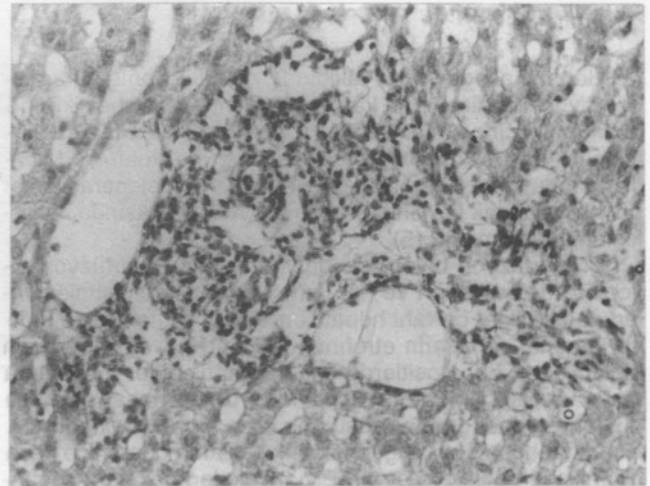
Vaka 8: 62 yaşında erkek hastaya HCV ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle OKT uygulandı. Postperfüzyon biyopsisinde ağır derecede korunma hasarı saptandı (Resim 2) OKT öncesi hepatorenal sendrom da gelişmiş olan hasta postoperatif 11. gün ARDS (Adult respiratory syndrome) ve böbrek yetmezliği ile kaybedildi. Postmortem karaciğer biyopsisinde yaygın kolestaz kolanjit, perikolanjit ve iskemi belirtileri saptandı.

Vaka 9: 60 yaşında erkek hastaya HCV ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle OKT uygulandı. Postperfüzyon biyopsisinde orta derecede korunma hasarı saptandı. 9. gün biyopsisinde hafif kolestaz 2. ay biyopsisinde minimal değişiklikler görüldü. Hasta halen normal karaciğer fonksiyonları ile poliklinik takibindedir.

Vaka 10: 39 yaşında erkek hastaya HBV + Delta virus enfeksiyonuna bağlı gelişen karaciğer sirozu nedeniyle OKT uygulandı. Postperfüzyon biyopsisinde orta derecede korunma hasarı saptandı. İkinci hafta sonundaki biyopsisinde santral ve midzonal bölgelerde hemorajik nekrozlar



Resim 3: Portal bölgede genişleme ve mononükleer hücre infiltrasyonu. Orta derecede akut red. (H.Ex125) (vaka 12)



Resim 4: Portal bölgede genişleme, ödem, eosinofillerden zengin karmaşık iltihabi hücre infiltrasyonu, endotelit, periduktal ve intraepitelyal mononükleer hücreler. Orta derecede akut red. H.Ex310) (Vaka 12)

TABLO II. TOTAL İSKEMİ SÜRESİ İLE KORUNMA HASARI DERECELERİ

OKTx	TOTAL İSKEMİ	POSTPERFÜZYON
	SÜRESİ	BIYOPSİ
1	-	Ağır derecede korunma hasarı
2	11.26	-
3	11.16	Ağır derecede korunma hasarı
4	9.37	Hafif derecede korunma hasarı
5	12.05	Orta derecede korunma hasarı
6	9.50	Minimal değişiklikler
7	9.45	Hafif derecede korunma hasarı
8	16.55	Ağır derecede korunma hasarı
9	14.47	Orta derecede korunma hasarı
10	7.50	Orta derecede korunma hasarı
11	10.45	Minimal değişiklikler
12	12.08	Orta derecede korunma hasarı

görüldü. venöz damar sistemi ile ilgili bir patoloji olduğu düşünüldü. postop 19. gün sepsis nedeniyle kaybedilen hastanın postmortem biyopsisinde santral ve midzonal hepatosit nekrozları kolanjit, perikolanjit izlendi.

Vaka 11: 50 yaşında erkek hastaya HBV ye bağlı gelişen karaciğer sirozu nedeniyle OKT uygulandı. Alıcı karaciğerinin histopatolojik incelemesinde bir odakta HCC saptandı. Postperfüzyon biyopsisinde patolojik özellik görülmedi. 8. gün biyopsisinde ağır kolestaz ve kolanjit bulunmasına karşın rejeksiyonu düşündüren bulgular saptanmadı. Hasta halen poliklinik takibindedir.

Vaka 12: 45 yaşındaki kadın hastaya evre 4 primer biliyer siroz (PBS) tanısı ile OKT uygulandı. Postperfüzyon biyopsisinde orta derecede korunma hasarı saptandı. İki hafta sonraki biyopside portal bölgelerde eosinofillerden zengin karmaşık iltihabi hücre infiltrasyonu, endotelit, safra duktuslarında intraepitelyal iltahap hücreleri görüldü ve orta derecede rejeksiyon olarak değerlendirilerek rejeksiyon tedavisine başlandı (Resim 3-4) 4 hafta sonraki biyopside portal bölgelerde azalmış karmaşık iltihaba santral ağır kolestaz ve safra trombuslarının eklendiği görüldü. Kısmen tedavi edilmiş rejeksiyonu ve intrahepatik safra yolu obstrüksiyonu arasındaki ayırıcı tanı için yapılan PTK da safra yolları tümüyle açık olduğundan rejeksiyon tedavisine OKT3 eklenerek devam edildi. Hasta halen tedaviye dirençli rejeksiyon nedeni ile hospitalizedir.

TARTIŞMA

Hepatik allograftların takibinde en etkili yöntem karaciğer biyopsileridir. Verici karaciğerdeki mevcut değişiklikleri belirlemek için yapılan preperfüzyon biyopsilerinde çoğunlukla ışık mikroskopunda patoloji saptanmazken (4) EM çalışmalarda sinuzoidleri döşeyen hücrelerde dejenerasyonlar görülmüş ancak bununla graft fonksiyonları arasında bir ilişki saptanamamıştır. (5)

Preperfüzyon biyopside bulunmayıp postperfüzyon biyopsisinde saptanan ve korunma hasarı olarak isimlendirilen değişiklikler cerrahi hepatitlerdeki gibi (6) sinuzoidlerde ve terminal venüllerin etrafında polimorf nüveli lökositlerin birikiminden hepatositlerde yoğun sentrilobuler nekrozlara kadar değişebilmektedir. Ancak korunma hasarına bağlı nonfonksiyonel graftlar düşük bir oran oluşturmaktadır (5). Korunma hasarı karaciğerin soğuk saklama dönemine veya iskemisine bağlanmaktadır. Bizim vakalarımızda da çoğunlukla karaciğerin total iskemisi zamanı ile orantılı korunma hasarları tespit edilmiştir (Tablo II) Graftın safra kanalı patolojilerinde biyopsi mutlak kolanjiyografi ile doğrulanmalıdır. Erken safra kanalı obstrüksiyonu ile kısmen tedavi edilmiş re-

jeksiyon arasında ayırıcı tanıda güçlüklerle karşılaşılabilir. Çalışma kapsamındaki bir vakada benzer şekilde histopatolojik bulgularla kesin ayırım yapılamamış ve tanı kolanjiyografi yardımıyla konulmuştur (vaka 12).

OKT sonrası ilk 2-3 hafta içinde kolestaz, % 25 oranında, geçici olmakla birlikte, görülmektedir (4). Ancak ağır korunma hasarında görölme süresi uzayabilmektedir. Çalışmadaki vakalarda da özellikle ağır derecede korunma hasarı olanlarda kolestazın uzadığı takip biyopsilerinde izlenmiştir. Rejeksiyon graft kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Henüz akut ve kronik rejeksiyon terminolojileri, rejeksiyonun gradlanması ve prognoz ile tedavi edilebilirliği hakkında güçlükler devam etmektedir (8). Ancak karaciğer allograft rejeksiyonlarında görülen histopatolojik bulgular açık olarak tanımlanmıştır. (4,9,10) Karaciğer allograft rejeksiyonları da diğer organ transplant rejeksiyonları gibi hiperakut, akut ve kronik olarak 3'e ayrılmaktadır. Hiperakut karaciğer rejeksiyonu kalp ve böbrek allograftlarının aksine nadiren görülmektedir. (7) karaciğer allograftlarının yaklaşık %80'i bir veya daha fazla akut rejeksiyon atağı geçirmektedir (8,9). Vakalarımızda a. rejeksiyon oranının düşük olma nedeninin hastaların erken postoperatif dönemde kaybedilmelerine ve etkili immunosup-resif tedaviye bağlı olduğu düşünülmektedir. Anabilim dalımızda akut rejeksiyonlar hafif, orta ve ağır derecede olarak değerlendirilmektedir.

Hepatik maligniteler (11), HBV ve HCV (12) ve Budd-Chiari sendromu (13) OKT sonrası nüks ettiği bilinen belli başlı hastalıklardır. HBV ye bağlı viral hepatitin yüksek nüks ihtimali nedeniyle bir çok merkez gibi birimizde de "e" antijeni ve HBV-DNA sı (+) olan hastalar OKT adaylığından çıkarılmıştır. PBS, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün kronik aktif hepatitin de nüks ettiği bildirilmektedir. (14)

KAYNAKLAR:

1. Neuberger J: Liver transplantation. Cur Opin Gastroenterol 3:402-407, 1987.
2. Eggink, HF, Hofstee N, Gips CH, et al: Histopathology of serial graft biopsies from liver transplant recipients. Am J Pathol 1984, 114:18-31
3. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al: Refinements in the surgical technique of liver transplantation. Semin Liver Dis 5:349-356, 1985.
4. Ludwig J: Histopathology of the liver following transplantation. In Maddrey WC: Transplantation of the liver. New York, Elsevier science publishing Co., Inc., 1988, syf.191.
5. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, et al: Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: Considerations of preservation and early, immunological injury. Hepatology 11:932-941, 1990.
6. Gerber MA, Thung SN: Normal histology of the liver. Am J Surg Pathol 11:709-722, 1987.
7. Thung SN, Bach N, Miller CM, Schaffner F: Antibody mediated liver allograft rejection is associated with poor prognosis. Hepatology 10:673, 1989.
8. Snover DC, Freese DK, Sharp HL, et al: Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. Am J Surg Pathol 11:1-10, 1987.
9. Demetris AJ, Lasky S, Van Thiel DH: Pathology of hepatic transplantation. A review of 62 adult allograft recipients immunosuppressed with a cyclosporine/steroid regimen. Am J Pathol 118:151-161, 1985.
10. Snover DC, Sibley RK, Freese DK, et al: Orthotopic liver transplantation. A pathological study of 63 serial liver biopsies from 17 patients with specific reference to the diagnostic features and natural history of rejection. Hepatology 4: 1212-1222, 1984.
11. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw B, et al: Role of liver transplantation in cancer therapy. Ann surg 202:401-406, 1985.
12. Demetris AJ, Jaffee R, Sheahan DG, et al: Hepatitis B in liver allograft recipients. Am J pathol 125: 161-172
13. Sellman HJ, Dekker A, Van Thiel DH, et al: Budd-Chiari syndrome recurring in a transplanted liver. Gastroenterology 84:640-643, 1983
14. Neuberger J, Portmann B, Calne R, et al: Recurrence of autoimmune chronic active hepatitis following orthotopic liver grafting: Transplantation 37:363-365, 1983.