

SELECȚIA PACIENȚILOR PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC: PERIOADA DE INCLUDERE ȘI FACTORII DE RISC

**Natalia Taran - cercet. șt. sup., dr. șt. med., Laboratorul Gastroenterologie,
Grigore Ivancov¹ - chirurg, șef secție chirurgie septică, IMSP SCR,
Angela Peltec² – conf. univ., dr. șt. med., Departamentul Medicină Internă,
Disciplina gastroenterologie,
Vlada Tatiana Dumbrava² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Departamentul Medicină Internă, Disciplina gastroenterologie,
Vladimir Hotineanu³ – prof. univ., dr. hab. șt. med., Catedra Chirurgie nr. 2,
Adrian Hotineanu³ – prof. univ., dr. hab. șt. med., Catedra Chirurgie nr. 2
079257616, natalita_taran@yahoo.com**

Rezumat

Perioada de includere a pacientului în lista de așteptare este foarte importantă, deoarece pacientul în stadiul terminal al bolii trebuie supus intervențiilor chirurgicale pînă la dezvoltarea unor complicații sistemice, incompatibile cu viața. Scorul MELD ≥ 15 servește ca o recomandare de includere a pacienților cu boli hepatice terminale în lista de așteptare. Toți candidații potențiali pentru TH (transplant hepatic) necesită examinare complexă înainte de introducerea în lista de așteptare. Pacienții cu vârsta de peste 65 de ani au nevoie de o evaluare complexă multidisciplinară pentru excluderea unor boli concomitente.

Înainte de includerea în lista de așteptare, pacienții necesită testare pentru infecții bacteriene, virale și fungice. Screening-ul pentru neoplasme este obligatoriu pentru candidații din lista de așteptare pentru efectuarea TH.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, lista de așteptare, ciroza hepatică, scor hepatic, candidați potențiali

Summary. Selection of patients for hepatic transplant: inclusion period and risk factors

The period of inclusion of the patient in the waiting list is very important because the patient in the terminal stage of the disease must undergo surgery until the development of systemic complications, incompatible with life. The MELD score ≥ 15 serves as a recommendation to include patients with terminal liver disease in the waiting list. All potential candidates for LT (liver transplant) require complex examination before entering the waiting list. Patients aged over 65 need a complex multidisciplinary assessment to exclude concomitant diseases. Before enrolling in the waiting list, patients require testing for bacterial, viral and fungal infections. Screening for neoplasms is mandatory for candidates in the LT waiting list.

Key words: liver transplant, waiting list, hepatic cirrhosis, hepatic screen, potential candidates

Резюме. Отбор больных для трансплантации печени: период включения и факторы риска

Время ТП и период ожидания имеет решающее значение, поскольку пациенты с терминальной стадией поражения печени должны подвергнуться операции прежде, чем у них разовьются угрожающие жизни системные осложнения. Оценка MELD ≥ 15 служит рекомендацией для включения пациентов с терминальной стадией поражения печени в список ожидания. Все потенциальные кандидаты на ТП должны пройти комплексное обследование, прежде чем будут внесены в список ожидания. Пациенты старше 65 лет нуждаются в многопрофильном обследовании для исключения сопутствующих заболеваний. Перед ТП обязательно проводится скрининг на бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Скрининг на новообразования является обязательной частью обследования кандидатов на ТП.

Ключевые слова: пересадка печени, лист ожидания, цирроз печени, потенциальные кандидаты, скрининг

Pentru majoritatea pacienților cu ciroză hepatică decompensată și insuficiența hepatică, selecția pentru transplant hepatic depinde de riscul de deces (mortalitatea) prin progresia bolii hepatice raportat la riscul de deces prin transplant hepatic și medicația aferentă. În practică, cuantificarea acestui risc este dificilă, fiind frecvent influențată de interpretarea subiectivă a datelor [6,12]. Transplantul hepatic (TH) poate fi efectuat la orice pacient cu boală hepatică în stadiu terminal, care are scopul prelungirii duratei de viață sau de îmbunătățirea calității acesteia (LQ). Inițial, admiterea pacienților cu ciroză hepatică pe listele de așteptare pentru TH se realiza prin criteriile minime de selecție (în baza scorului Child Pugh Turcotte). Actualmente, acest scor a fost înlocuit cu modele matematice dezvoltate specific pentru predicția mortalității la pacienții cu ciroză hepatică (scorul MELD, PELD), boli colestatice (scorul Mayo pentru ciroza biliară primitivă) sau boala alcoolică hepatică (funcția discriminativă Maddrey) [1,6,10,11,12].

Pentru confirmarea posibilității efectuării și justificării TH, acești pacienți sunt supuși la o examinare medicală complexă. Cea mai frecventă indicație pentru TH cu boli hepatice în stadiu terminal la adulți se consideră ciroza hepatică decompensată. TH pentru insuficiența hepatică acută (IHA) reprezintă actualmente 5-12% din totalitatea procedurilor de TH. Sistemul curent de alocare a grefelor prioritizează pacienții cu IHA: 45-50% din pacienții cu IHA sunt transplantați, în 25% din cazuri TH este contraindicat, iar 25% decedează. Indicația de TH este

fundamentată pe criteriile King's College Hospital London sau Paul-Brousse Hospital Villejuif. TH a revoluționat prognosticul insuficienței hepatice acute: rata de supraviețuire crescând de la 10-20 (toate cauzele) până la 75-80% în primul an și 70% după 5 ani [6,8,10,12].

Timpul de așteptare pentru TH este critic, deoarece pacienții cu boli hepatice în stadiu terminal trebuie supuși unei intervenții chirurgicale înainte de a dezvolta complicații sistemice, care pune viața în pericol. În același timp, TH nu poate fi efectuat prea devreme, deoarece este necesară evaluarea corectă a riscurilor-beneficiilor, fiind prezent riscul intervenției chirurgicale în sine și de-a lungul vieții ulterioare, cu necesitatea de terapie imunosupresorie pe viață [1,10,11,12].

Prioritatea includerii în lista de așteptare a fost stabilită pe baza unei evaluări a clasificării Child-Pugh, iar din 2002 – pe baza unui scor hepatic, ce indică stadiul final al bolii hepatice (MELD), în funcție de anumiți indicatori obiectivi, cum ar fi nivelul de creatinină, bilirubină și raportul normalizat internațional (INR) al timpului de protrombină [6,10,11,12]. Scorul MELD a fost testat și validat statistic ca un bun predictor al mortalității la diverse grupuri de pacienți, cu tipuri variate de afecțiuni hepatice, stadii diferite de severitate. Acest scor a fost propus pentru prezicerea mortalității la 3 luni (pentru 83-87%) la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal [6,10,11,12]. Scorul MELD ≥ 15 se consideră ideal pentru includerea în lista de așteptare a pacienților cu boli hepatice

terminale [10,11]. Merită menționat faptul, că la pacienții cu boli hepatice terminale, cu MELD-ul > 30, evaluarea riscului de morbiditate și mortalitate după transplant, nu reflectă impactul cu complicații, spre exemplu, encefalopatia persistentă sau ascita refractară, atunci când se evaluează riscul de deces fără TH [6,10,12].

Pentru evaluarea recipientului pe lista de așteptare, sunt unele afecțiuni sau condiții, recunoscute ca excepții ale scorului MELD, dar care afectează substanțial prognosticul pacienților de pe lista de așteptare. Reeșind din aceste considerente, acești pacienți sunt prioritari pentru efectuarea TH, în care se include [6,10,11,12].

- complicațiile cirozei: ascita refractară, hiponatriemia, sîngerările variceale repetate din tractul gastro-intestinal, episoade repetate de encefalopatie hepatică sau encefalopatie cronică, sindromul hepato-pulmonar, sindromul hepato-renal, hipertensiunea porto-pulmonară, complicațiile biliare, hidrotoraxul hepatic refractor, malnutriția, pruritul cutanat rebel.
- Alte boli ale ficatului: Sindromul Budd-Chiari, polineuropatia amiloidozică familială, fibroza chistică, teleangiectazia hemoragică ereditară, ficatul polichistic, oxaluria primară, colangita recurentă, mucoviscidoza, insuficiența hepatică fulminantă.
- Afecțiunile maligne: colangiocarcinomul, carcinomul hepatocelular, tumorile neuroendocrine hepatice.

Pacienții evaluați pentru TH trebuie să facă dovadă unui suport psiho-social și economic financiar adecvat ce include gradul de motivare, suportul familial, condiții sociale adecvate și un suport financiar decent pentru asigurarea condițiilor de dietă, îngrijire și medicație necesară cu posibilitatea prezentării la controalele periodice programate. Pentru evaluarea factorilor de risc potențiali, cît și complianța pacientului de respectare a tratamentului imunosupresiv în vederea riscului de pierdere a grefei hepatice după transplant, este necesară evaluarea lui socială, psihologică, și, dacă este indicat, o examinare psihiatrică a acestora. Pacienții cu o abstenență stabilă de la droguri, care administrează metadonă, nu trebuie excluși din rîndurile candidaților potențiali pentru efectuarea TH [10,12].

Evaluarea socială și psihiatrică:

Testarea neuropsihologică la encefalopatie hepatică necesită scanare CT sau RMN cerebrală și electroencefalografia, care permit determinarea reversibilității stării neuropsihice. *Consumul activ de alcool* sau de droguri este considerat o contraindicație spre efectuarea TH din mai multe motive: riscul de recu-

rență, riscul nerespectării tratamentului, riscul de deteriorare a grefei. *Riscul fumatului pre- și post- TH* este major; fiind o cauză semnificativă a morbidității și mortalității datorită complicațiilor cardiovasculare [11,12], cu creșterea frecventă a riscului de dezvoltare a trombozei de arteră hepatică [11,12,14] și tumorilor maligne ale cavității bucale și laringelui [11,14]. Prin urmare, renunțarea la fumat se consideră o indicație obligatorie pentru toți candidații pentru TH. Atitudinea cu privire la includerea pe listele de așteptare a fumătorilor este individualizată și specifică fiecărui program.

Vîrsta nu reprezintă o contraindicație absolută pentru efectuarea transplantului hepatic, însă supraviețuirea receptorilor peste 60-65 ani este semnificativ mai mică decît la pacienții mai tineri și reprezintă un factor de risc independent asociat cu mortalitatea post-transplant. Limita de vîrstă, de obicei, nu este o contraindicație pentru recipienti, dar pacienții cu vîrsta peste 65 de ani au nevoie de o evaluare multidisciplinară pentru excluderea unor boli concomitente [6,11,12].

Evaluarea anatomică:

Evaluarea anatomică a recipientului este obligatorie, care este realizată prin intermediul unui CT abdominal cu trei faze cu contrast intravenos. Prezența trombozei de vena portae nu este o contraindicație pentru TH; dar, în cazul unei tromboze extinse extrahepatic pe întreg sistemul portal și nivelul venei mezenterice superioare, inclusiv a venei splenice, TH devine imposibil de efectuat. Tromboza de vena portă se consideră un factor de prognostic negativ pentru funcția postoperatorie a grefei și o contraindicație relativă în numeroase programe de transplant. Evaluarea imagistică detaliată pre-transplant (ecografie Doppler, angio CT, angio RM) destinată evaluării permeabilității vaselor se consideră strict necesară. În cazul pacienților cu ciroză hepatică și HCC este obligatorie documentarea caracterului malign sau non-malign al trombozei venei porte înainte de efectuarea TH, deoarece tromboza malignă constituie o contraindicație absolută a TH [3,4,6,12].

Pacienții cu istoric chirurgical abdominal necesită evaluare de către echipa chirurgicală anterior acceptării candidaturii pentru TH. Periviscerita abdominală și dezvoltarea unei circulații colaterale abdominale anormale pot determina prelungirea duratei intervenției chirurgicale, hemoragia masivă intraoperatorie și creșterea riscului complicațiilor [11,12].

Evaluarea stării de nutriție:

Ciroza hepatică decompensată este asociată cu tulburări de alimentație; din care motive, aproximativ la 77% dintre pacienții cu boli hepatice în stadiu terminal, se dezvoltă sarcopenia [113]. Starea dată,

este soldată cu o rată de supraviețuire scăzută după transplant; cel mai mare risc de supraviețuire fiind la pacienții cu un IMC $<18,5$ kg/m² [114]. În ceea ce privește persoanele cu IMC crescut, rata supraviețuirii recipientului post-TH este mult mai gravă, atunci când IMC >40 kg/m², rezultatele fiind comparabile cu pacienții normoponderali [3,4,6].

Evaluarea stării osoase:

Osteoporoza este considerată un fenomen frecvent la pacienții cu ciroză, în special în colestaza cronică [1,6]. Principalii factori de risc pentru boala osoasă la pacienții cu ciroza hepatică se consideră sexul feminin, IMC scăzut și fumatul. Osteodensitometria, în acest caz, se consideră obligatorie la candidații pentru lista de așteptare pentru TH [1,6,12].

Conduita pacienților cu comorbidități:

Toți candidații potențiali pentru TH necesită un examen riguros și complex înainte de introducerea lor pe lista de așteptare. Tuturor candidaților pentru TH li se efectuează ECG și ecocardiografia transtoracică. Pacienții cu multipli factori de risc pentru *bolile cardiovasculare* și pentru pacienții cu vârsta peste 50 se efectuează proba cardio-respiratorie de efort. În unele cazuri, când confirmarea diagnosticului prezintă dificultăți, se recomandă testare farmacologică suplimentară [3,6,12,13,14]. Contraindicațiile cardio-vasculare absolute pentru TH sunt boala ischemică coronariană simptomatică, cardiomiopatia severă, disfuncția ventriculară severă, hipertensiune pulmonară severă, bolile valvulare, stenoza aortică cu gradient presional semnificativ. Infarctul miocardic poate complica procedura de transplant la pacienții cu ischemie coronariană, asociindu-se cu o mortalitate de 50%. Pacienții cu ischemie miocardică pot fi evaluați pentru includerea pe listele de așteptare numai după revascularizare prin angioplastie sau by-pass coronarian, pacienții cu afecțiuni valvulare pot fi evaluați pentru TH după valvuloplastie sau protezare [3,6,12,13,14].

Pentru evaluarea stării *sistemului respirator*, tuturor candidaților pentru TH le este recomandată studierea funcției respiratorii prin spirometrie pulmonară cu probe funcționale și radiografie pulmonară. Sindromul hepato-pulmonar este o indicație pentru TH, fiind o complicație apărută în prezența hipertensiunii portale cauzate de ciroză hepatică. TH poate fi efectuat și pacienților cu hipertensiune porto-pulmonară, numai în cazul în care răspund la terapia medicamentoasă, care are scopul dilatării vaselor pulmonare, la o presiune medie în artera pulmonară pînă la 35 mmHg. Factorii asociați cu prognosticul rezervat post-transplant sunt hipoxia severă refractară, hemoragia cerebrală, sepsisul, tromboza de venă portă. Pacienții cu ciroză hepatică în stadiul terminal și hipertensiune porto-pulmonară necesită cateterism cardiac drept,

ca procedură obligatorie în cursul evaluării pre-transplant. Hipertensiunea pulmonară severă (definită ca presiune medie la artera pulmonară >50 mmHg) constituie o contraindicație absolută pentru TH, fiind asociată cu un risc crescut de mortalitate postoperatorie de 100%. Pacienții cu hipertensiune pulmonară medie (presiunea în artera pulmonară cuprinsă între 35-50 mm Hg) au o contraindicație relativă, decizia de TH fiind individualizată. Pacienții cu hipertensiune pulmonară severă, bronhopneumopatie cronică obstructivă severă sau fibroză pulmonară avansată reprezintă contraindicații absolute pentru TH. Astmul, hidrotoraxul drept, disfuncția respiratorie de cauză musculară și procesele infecțioase sunt condiții reversibile și constituie contraindicații relative pentru TH. Candidații pentru TH cu tuberculoză activă necesită inițierea tratamentului antibacilar anterior TH și continuarea lui timp de 1 an post-transplant. Pacienții cu test tuberculinic pozitiv în cursul evaluării pre-transplant necesită profilaxie antibacilară cu izoniazidă și piridoxină sau ofloxacină timp de 6 luni [3,6,12,13,14].

La pacienții cu ciroză și *insuficiență renală* riscul de deces este crescut de 7 ori, 50% dintre ei decedază în câteva luni după intervenție [7,9,12] din aceste considerente, evaluarea funcției renale este de mare importanță în momentul examinării candidaților pentru TH. Pacienții cu boli de ficat în stadiu terminal, cu filtrația glomerulară renală (GFR) <30 ml/min sau sindrom hepatorenal, care necesită hemodializă peste 8-12 săptămâni, precum și la pacienții la care biopsia renală reflectă fibroză și glomeruloscleroza mai mult de 30%, este recomandat transplant combinat de ficat și rinichi [7,9]. Necesarul de transplant combinat (ficat-rinichi) la pacienții cu clearance al creatininei de 30-60 ml/min este controversat. Sindromul hepatorenal nu este o contraindicație pentru TH [1,6,12].

Conduita pacienților în caz de infecții intercurrente:

Pacienții cu ciroză sunt susceptibili la infecție, care poate evolua pînă la dezvoltarea insuficienței poliorganice și deces [6,11,12]. Sepsisul și infecțiile active constituie contraindicații absolute pentru TH. Tratamentul eficient pre-transplant al tuturor infecțiilor (sepsis, bacteriemie, osteomielită, abcese, infecții fungice) este important pentru prognosticul acestor pacienți. Screening-ul pentru infecții la candidații pentru TH este divizat în 3 niveluri: a) este efectuat pentru toți candidații pentru TH; b) este efectuat numai pentru pacienții candidați pentru TH la momentul înregistrării; c) este efectuat la pacienții cu factori de risc sau la pacienții care provin din regiunile endemice [6]. Pacienții cu peritonită bacteriană spontană necesită tratament antibacterian (preferabil cu cefalosporine de generația III, IV) timp de minim 48 ore,

preferabil 5 zile, cu documentarea eradicării infecției la paracenteza de control, anterior procedurii de transplant [6,11,12].

În ceea ce privește *vaccinarea*, este important să se asigure că candidatul potențial a primit vaccinarea împotriva VHA și VHB, varicelă, infecții pneumococice, gripă și tetanos.

La pacienții cu infecție HIV controlată, fără semne de SIDA și cu numărul de limfocite CD4 > 100-150/, transplantul hepatic este posibil de efectuat. Prezența unei infecții active se consideră o contraindicație pentru efectuarea TH [6,10,11].

Conduita pacienților cu afecțiuni hepatice cauzate de virusul hepatitic B:

Indicațiile pentru TH sunt aceleași ca și pentru alte cauze de ciroză. Oricare ar fi nivelul ADN-ului VHB, în cazul în care este determinat, cât mai curând posibil, este indicat tratament antiviral [2]. La acești pacienți terapia antivirală cu analogi nucleoz(t)idici are două obiective: 1) îmbunătățirea funcției hepatice a ficatului; 2) reducerea riscului de recurență a hepatitei virale B după transplant, deoarece nivelul de replicare a VHB în timpul TH corelează cu riscul de infecție recurentă. Administrarea combinată de imunoglobulină specifică anti-hepatita B și tratamentul antiviral cu analogi nucleozidici (lamivudină, telbivudină, entecavir) sau nucleotidici (adefovir, tenofovir) pe termen nedefinit a condus la ameliorarea prognosticului pacienților pentru ciroză VHB. De menționat, că VHB detectabil, nivelul ADN-ului la momentul TH afectează mortalitatea recidivei la pacienții cu virusul hepatic B și HCC [2,5,6]. În cazul prezenței virusului hepatic B recidivate post-transplant, tratamentul recomandat de prima linie se consideră tenofovirul sau entecavirul, avînd o barieră genetică înaltă pentru apariția rezistenței [6,12]. Factorii de risc asociați cu reinfectia VHB a grefei sunt reprezentați de tipul afecțiunii hepatice, prezența coinjecțiilor virale, statusul replicativ VHB în momentul TH, imunosupresia (corticosteroizi în doze mari), prezența hepatocarcinomului pre-transplant și recidiva HCC post TH, influența genotipului VHB. Factorii predictivi asociați cu dezvoltarea cirozei hepatice la nivelul alogrefei la 5 ani post-TH sunt: încărcătura virală > 10³ copii/ml, terapia antivirală la TH, prezența complicațiilor biliare post-TH, recidiva VHB, monoprofilaxia cu analogi nucleoz(t)idici și durata scurtă a terapiei (< 1 an) cu micofenolat mofetil. La pacienții cu infecție mixtă cu VHB și VHD, o replicare virală a VHB poate fi suprimată, însă suprimarea reactivării virale VHD este imposibilă. Reactivarea infecției virale VHD nu este o contraindicație pentru efectuarea TH. Dar prevenirea replicării virale B după transplant hepatic, preîntîmpinînd reinfectarea grefei cu VHD indusă [2,5,6,12].

Pacienților cu hepatită fulminantă sau severă le este indicat tratamentul cu analogi nucleoz(t)idici, fiind administrat tratament cu entecavir sau tenofovir.

Conduita pacienților cu afecțiuni hepatice cauzate de virusul hepatitic C:

Ciroza datorită infecției cu virus hepatic C reprezintă actual indicația principală pentru TH (>50% din totalul indicațiilor) în Statele Unite și Europa de Vest. Recidiva infecției VHC apare la 100% dintre pacienții replicativi în momentul reperfuziei grefei. Cel puțin 50% dintre primitori dezvoltă recidivă histologică a bolii în primul an post-transplant, iar progresia la ciroză a alogrefei apare la 20-40% dintre ei după 5 ani de urmărire, conducînd la o incidență crescută a retransplantului. Prezența fibrozei > 2 în ficatul nativ explantat se consideră un predictor al fibrozei progresive. Mai mulți factori clinici post-TH sunt implicați în severitatea recidivei VHC și a supraviețuirii grefei. Aceștia includ: anul transplantului, administrarea anumitor supresoare, a globulinelor antilinfocitare sau a bolusurilor de corticosteroizi, rejețul, recidiva precoce a hepatitei C, infecția cu cytomegalovirus (CMV) sau herpes simplex, sindromul metabolic, insulinoresistența. Scopul de bază al terapiei antivirale în așteptarea TH se consideră prevenirea reinfectării grefei hepatice, din care motive această abordare este universală pentru toți pacienții cu ARN VHC detectabil în momentul efectuării TH.

Obiectivul secundar al tratamentului antiviral se consideră ameliorarea funcției hepatice la pacienții cu ARN VHC nedetectabil în momentul TH. Pentru reducerea riscului [6,8,12] de recurență a VHC, candidații din lista de așteptare pentru efectuarea TH, necesită tratament antiviral înainte de intervenția chirurgicală. Răspunsul viral susținut, sau aviremia VHC poate îmbunătăți funcția hepatică în pre-transplant hepatic sau post-transplant hepatic. Noul tratament antiviral (fără IFN) este mai bine tolerat și oferă speranță pentru pacienții cu ciroză decompensată. Sofosbuvir, ledipasvir, daklatasvir poate fi utilizat la pacienții cu boală hepatică decompensată (simeprevir este evaluat la pacienții cu Child-Pugh B). Pacienții care nu pot fi tratați până la TH, necesită evaluați și tratați după efectuarea TH. Pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care așteaptă transplant de ficat cu un scor MELD <18-20 pot fi tratați anterior efectuării transplantului de ficat. Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil pentru finalizarea unui curs complet de tratament înainte de transplant cu evaluarea efectului clearance-lui viral asupra ficatului, deoarece acest tratament poate duce la o îmbunătățire semnificativă a funcției hepatice și la delistarea cazurilor selectate. Pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care așteaptă transplant de ficat, cu scorul MELD <18-20

pot fi tratați cu unul dintre următoarele combinații: a) sofosbuvir și ledipasvir, b) sofosbuvir și velpatasvir sau c) sofosbuvir și daclatasvir, concomitent cu administrarea de Ribavirină (1000 sau 1200 mg la pacienți <75 kg sau respectiv 75 kg). La acești pacienți, ribavirina poate fi inițiată la doza de 600 mg zilnic cu ajustarea dozei ulterioare în funcție de toleranță. Pacienții cu ciroză decompensată, fără HCC și scorul MELD <18-20, infectați cu genotipul 1, 4, 5 sau 6 al VHC trebuie tratați cu: a) sofosbuvir și ledipasvir; b) sofosbuvir și velpatasvir; c) sau sofosbuvir și daclatasvir, timp de 12 săptămâni, asociat cu ribavirină [6].

Pacienții cu ciroză decompensată, fără HCC cu scorul MELD <18-20 infectați cu genotipul 3 al VHC trebuie tratați cu: Sofosbuvir și velpatasvir, sau b) sofosbuvir și daclatasvir, pentru 24 săptămâni cu ribavirină. Pacienții cu ciroză decompensată cu contraindicații la utilizarea ribavirinei sau cu toleranță scăzută la ribavirină, trebuie tratați cu doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir (Genotipurile 1, 4, 5 sau 6), sau tratament combinat cu doze fixe de sofosbuvir și velpatasvir (toate genotipurile) sau combinația dintre sofosbuvir și daclatasvir (toate genotipurile) timp de 24 de săptămâni fără ribavirină [6].

Pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care sunt incluși în lista de așteptare pentru TH, cu scorul MELD \geq 18-20 trebuie transplantați în primul rând, tratamentul antiviral fiind contraindicat. Infecția cu VHC trebuie tratată ulterior transplantului de ficat. Pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care așteaptă transplant de ficat, cu scorul MELD \geq 18-20 pot fi tratați înainte de transplant dacă timpul de așteptare de pe lista de transplant nu depășește 6 luni, în funcție de situația locală [6,12].

Conduita pacienților cu boală hepatică alcoolică:

Boala hepatică alcoolică este una dintre cele mai frecvente indicații pentru TH în Occident [6,12,13]. Aproximativ 20-25% dintre pacienții transplantați pentru ciroză alcoolică recidivează, devenind consumatori abuzivi de alcool în decurs de 4-5 ani post-transplant. Pentru a evalua necesitatea și timpul efectuării TH, precum și un control mai bun al alcoolismului, de obicei, este necesară abținerea de la alcool timp de cel puțin 6 luni [6,13]. Regula de 6 luni de abținere are două obiective: a) abținerea poate îmbunătăți funcția hepatică, astfel încât TH nu este necesar b) perioada de 6 luni de evaluare identifică grupul de pacienți capabili de menținerea abținerei post-transplant [6,13]. Hepatită alcoolică acută (AH) se consideră o contraindicație absolută pentru efectuarea TH, bazată pe faptul că pacienții cu această boală au consumat alcool recent, și în unele cazuri, se dezvoltă ameliorarea stării la o parte din pacienți [6,13].

Abținerea de la alcool timp de 6 luni, înainte de TH poate îmbunătăți funcția hepatică, astfel încât necesitatea efectuării TH decade, și poate îmbunătăți starea bolnavului și disciplina pacientului. Pacienții cu boli hepatice alcoolice care sunt incluși în lista de așteptare pentru efectuarea TH, necesită evaluare psihiatrică și suport psihosocial, înainte și post transplant [6,11,12,13].

TH poate fi indicat la pacienții cu hepatită alcoolică acută, la care tratamentul cu glucocorticoizi este inefficient. Cu toate acestea, selectarea acestor pacienți pentru lista de așteptare trebuie să fie foarte strictă, decizia fiind luată în comun cu specialiștii de profil.

Conduita pacienților cu steatoză hepatică non-alcoolică și steatohepatită nonalcoolică:

Pe fundalul sindromului metabolic și insulinorezistenței, steatoza hepatică nonalcoolică (NAFLD) și steatohepatita nonalcoolică (NASH), sunt o problemă majoră tot mai frecventă în țările dezvoltate [3,4,6]. Maladiile concomitente asociate, cum ar fi obezitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, necesită evaluare și control atât înainte cât și post transplant, deoarece acestea pot crește morbiditatea. Indicațiile TH la pacienții obezi cu indicele de masa corporală (IMC) $>$ 35 kg/m² necesită o discuție de grup multidisciplinară de experți, inclusiv nutriționist, psiholog, hepatolog, anestezist și chirurg. De menționat faptul, că obezitatea se asociază cu creșterea semnificativă a mortalității și morbidității perioperatorii, fiind asociată de risc crescut cardiovascular, disfuncție respiratorie restrictivă și diabet zaharat [3,4,6].

Conduita pacienților cu ciroza biliară primară:

În cazul cirozei biliare primare, indicațiile pentru TH sunt boala decompensată hepatică și hipertensiunea portală complicate cu prurit cutanat rebel, rezistent la toate tratamentele de bază existente [6, 12].

Conduita pacienților cu colangită sclerozantă primară:

În cazul colangitei sclerozante primare (CSP), indicațiile pentru TH sunt boala hepatică decompensată și hipertensiunea portală complicată cu episoade recurente de colangită. Colangita sclerozantă primară este considerată un factor de risc pentru colangiocarcinom hepatic, din care motive acești pacienți necesită examinări cu utilizarea tehnicilor prin IRM abdominală în regim colangiopancreatografic și a markerilor tumorali înaintea intervenției chirurgicale. Pacienții cu CSP și colită ulceroasă nespecifică, necesită evaluare anuală pentru colonoscopie, atât înainte cât și post-transplant, din cauza riscului crescut de cancer de colon [6,12].

Conduita pacienților cu hepatită autoimună:

TH este indicat la pacienții cu ciroză hepatică decompensată cauzată de hepatita autoimună, care nu răspunde la tratament medicamentos cu glucocorticosteroizi, precum și în hepatita autoimună cu evoluție fulminantă [1,6,12].

Conduita pacienților cu maladii hepatice ereditare:

Maladiile hepatice ereditare fac parte din grupul heterogen de boli, incidența cărora este de 10:1000 de copii. În bolile hepatice ereditare predomină afectarea parenchimoasă hepatică (deregări genetice și colestatice, boala Wilson, hemocromatoza ereditară, tirozinemia, insuficiența de α 1-antitripsină), sau, în pofida implicării ficatului, țesutul parenchimos, poate avea aspect normal (deregări ale ciclului ureei, sindromul Crigler-Najjar, polineuropatia amiloidică familială, oxaluria primară de tip 1, sindromul atipic hemolítico-uremic tip 1). În cazul maladiilor ereditare cu afectare parenchimoasă, aceste maladii sunt principalele indicații pentru TH, în timp ce al doilea grup (cu manifestări extrahepatice) – sunt considerate cauza majoră de morbiditate și mortalitate, prin prezența funcției hepatice intacte [6]. TH este indicat în bolile hepatice ereditare, care decurg atât prin deteriorarea funcției parenchimului hepatic, cât și cu implicarea ficatului, dar cu manifestări extrahepatice. În cazul în care defectul genetic afectează celelalte organe, indicațiile către TH sunt mai puțin evidente și necesită discutate în consiliu de experți.

TH în *Boala Wilson* este indicat în insuficiența hepatică acută sau în stadiul terminal al bolii hepatice. TH poate îmbunătăți sau înrăutăți statutul neurologic al pacientului. Din care motiv, înainte de efectuarea TH, acești pacienți necesită examen neurologic complex.

Hemocromatoza ereditară poate fi o indicație către efectuarea TH, în special, în prezența HCC. Înainte de efectuarea TH, acești pacienți necesită o examinare cardiacă complexă, luând în considerare o posibilă cardiomiopatie asociată cu supraîncărcare cu fier.

Timpul și modul de abordarea TH, la pacienții cu *oxalurie primară de tip 1*, nu este definit în prezent. În transplantul renal este posibilă recidiva bolii; de aceea, o modalitate importantă a acestei probleme, se consideră efectuarea transplantului combinat de ficat și rinichi înainte de dezvoltarea insuficienței renale.

TH cu *SAP* necesită efectuare imediată, odată ce apar simptomele bolii. Rezultatul TH va fi unul bun, în cazul când este efectuat în stadiile inițiale a bolii [6,8,12].

Conduita pacienților cu ciroză și tumori maligne ale ficatului:

TH la pacienții cu HCC, care includ criteriile

Milano (diametrul unei singure tumori <5 cm sau prezența a 3 noduli tumorali în diametru fiecare <3 cm) oferă un rezultat excelent, începând cu rata de supraviețuire la 5 ani de peste 70% [1,6,12]. Supraviețuirea fără recidivă la pacienții cu diametrul unei singure tumori <6,5 cm sau mai mulți noduli tumorali (cel mai mare diametru <4,5 cm), cu suma diametrelor tuturor componentelor mai mică de 8 cm (criteriile San Francisco) puțin diferă de pacienții, selectați pentru criteriile Milano. Criteriile pentru un prognostic negativ sunt: nivelul AFP > 500 ng/ml sau creșterea ei cu o frecvență la 15 ng/ml lunar [6,12,14]. TH, de obicei, nu este recomandat pentru colangiocarcinom, sau o combinație a acestuia din urmă cu HCC, rezultatele, potrivit publicațiilor, fiind nesatisfăcătoare. În cazul colangiocarcinomului periportal, transplantul hepatic, poate fi indicat în Centrele, unde sunt folosite protocoale clinice și de cercetare, fiind administrat inclusiv tratament adjuvant sau terapie neoadjuvantă. TH este indicat și la pacienții cu HCC fibrolamelar și hemangioendoteliom epitelioid. În cazul metastazelor hepatice, ale altor tumori, în special cele neuroendocrine, TH poate fi indicat numai în cazul unei selectări riguroase a acestor pacienți, și trebuie efectuat numai în centre de experți cu experiență în TH de acest gen [6,12,14].

Metastazele hepatice de cancer de colon, de obicei, sunt o contraindicație pentru TH; acesta poate fi oferit pacienților riguros selectați în cadrul cercetărilor efectuate numai în centrele de experți cu experiență de TH cu aceste indicații [6,14].

Screening-ul pentru neoplasme:

Prezența la pacienții cu anamnezic de malignitate nu exclude efectuarea TH. Împreună cu oncologul, la acești pacienți, este necesară *evaluarea* supraviețuirii și riscului de recurență *după 1, 5 și 10 ani* de terapie imunosupresorie. Se consideră că *pacientul poate efectua TH*, în cazul în care riscul estimat al recurenței este mai mic de 10%. La acești pacienți, *în calitate de examen suplimentar* se include efectuarea tomografiei cu emisie de pozitroni, care permite identificarea tumorilor, nedetectabile prin alte metode [6,12,14]. Colangiocarcinomul în stadii avansate (III, IV) rămâne o contraindicație absolută pentru TH, dar pacienții cu colangiocarcinom în stadiile I, II sunt eligibili pentru TH. Condițiile de examinare al acestor pacienți includ: a) CT abdominală, CT toracică, scintigrafie osoasă, laparoscopie/laparotomie exploratorie cu lavaj peritoneal, b) aplicarea protocoalelor de chimio- și radioterapie adjuvantă. Dacă pacientul este fumător sau folosește alcool, acești pacienți sunt examinați pentru excluderea tumorilor maligne pulmonare, ORL, cavității bucale, esofagului și vezicii urinare [6,10,12,14].

Maladiile oncologice tratate, nu sunt considerate o contraindicație absolută pentru efectuarea TH, dar un interval de minim 5 ani de la tratamentul curativ al afecțiunii maligne preexistente, cât și tipul, stadiul tumorii este necesar de luat în considerare (îndeosebi în cazul melanomului malign, cancerului mamar, ovarian, uterin, colorectal) [6,14].

Bibliografie

1. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutierrez Domingo I, Garcia Jimenez R, Sousa Martin JM, Ferrer Rios MT, et al. *Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation*. Transplant Proc 2012;44:1496–1498.
2. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. *Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes*. J Hepatol 2013;58:287–296.
3. Charlton M.R, Burns J.M, Pedersen R.A, Watt K.D, Heimbach J.K, Dierkhising R.A. *Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States*. Gastroenterology 2011;141:1249–1253.
4. Cruz Jr RJ, Dew M.A, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. *Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI*. Transplantation 2013;95:617–622.
5. EASL Clinical Practice Guidelines. *Management of chronic hepatitis B*. J Hepatol 2009;50:227–242.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: *Liver transplantation*. Journal of Hepatology 2016, vol. 64, pag.433-485.
7. Eason J.D, Gonwa T.A, Davis C.L, Sung R.S, Gerber D, Bloom R.D. *Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK)*. Am J Transplant 2008;8:2243–2251.
8. Fagiuoli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. *Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation*. J Hepatol 2013;59:595–612.
9. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. *Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis*. J Hepatol 2012;56:810–818.
10. Freeman Jr R.B, Gish R.G, Harper A, Davis G.L, Vierling J, Lieblein L, et al. *Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula*. Liver Transpl 2006;12:S128–S136.
11. Habib S, Berk B, Chang C.C, Demetris A.J, Fontes P, Dvorchik I, et al. *MELD and prediction of post-liver transplantation survival*. Liver Transpl 2006;12:440–447.
12. Irinel Popescu. *Transplantul hepatic*. București. Editura Academiei Române. 2011, 372 pag.
13. Pfitzmann R, Schwenger J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. *Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease*. Liver Transpl. 2007;13:197–205.
14. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. *Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor*. Am J Transplant 2010;10:129–137.