

# Biliární komplikace u 500 následných transplantací jater

Julius Špičák<sup>1</sup>, Miloš Adamec<sup>2</sup>, Petr Štirand<sup>1</sup>, Pavel Drastich<sup>1</sup>, Helena Filipová<sup>3</sup>, Jan Peregrin<sup>3</sup>, Martin Oliverius<sup>2</sup>, Libor Janoušek<sup>2</sup>, Jan Šperl<sup>1</sup>, Soňa Fraňková<sup>1</sup>, Miroslav Ryska<sup>2</sup>, František Bělina<sup>2</sup>, Štefan Vítko<sup>4</sup>, Pavel Trunečka<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum

<sup>2</sup>Klinika transplantční chirurgie, Transplantcentrum

<sup>3</sup>Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie

<sup>4</sup>Transplantcentrum

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

## Souhrn

Biliární komplikace jsou jednou z nejzávažnějších a nejprůzračnějších komplikací transplantací jater. Optimalizace jejich diagnostiky a léčby vyžaduje podrobnou analýzu jejich výskytu, což je cílem naší studie. Metodika a soubor nemocných: Retrospektivně jsme zpracovali veškeré údaje v transplantačních protokolech a endoskopických a radiologických zprávách u 500 následných primotransplantací. Výsledky: U 443 byla primární rekonstrukcí choledochocholedochooanastomóza, u 57 hepatohepatohepatoanastomóza. Stenóza choledochocholedochooanastomózy byla zjištěna u 90 nemocných, z toho u 11 společně s leakem. Leak se objevil u 38 nemocných a z nich u 35 (92 %) během prvních dvou měsíců po transplantaci. Stenóza v oblasti junkce hepatiků byla diagnostikována u 8 nemocných

a choledocholitiáza u 9 nemocných. U 8 byla stenóza zapříčiněna lymfoproliferací. Stenóza papily se vyskytla 5krát. U 22 se prováděla operace pro biliární peritonitidu. U 145 se přistoupilo k ERCP a následně k endoskopické léčbě. Ta byla plně úspěšná u 88 ze 117 (75,2 %) nemocných s anastomotickou stenózou či leakem. U 13 byla kombinována s transhepatální přístupem, u 6 úspěšně. U 23 se prováděla hepatohepatohepatoanastomóza, z toho u 16 primárně a u 7 po neúspěšné transhepatální intervenci. Celkem u 16 se prováděla retransplantace, což bylo více než v celém souboru ( $p = 0,01$ ). Konečný počet nemocných s hepatohepatohepatoanastomózou činil 96 (19,2 %). 25 z nich se léčilo pro akutní cholangitidu, u 16 se prováděla transhepatální intervence a u 7 následovala chirurgická rekonstrukce. Celko-

vě byly zaznamenány biliární komplikace u 147 primotransplantací (29,4 %). Celkem z těchto 147 zemřelo 27 nemocných (smrtnost v celém souboru 500 transplantovaných byla 71 nemocných – 14,2 %). Závěr: Biliární komplikace po transplantaci jater byly v naší sestavě časté a tvořily velmi pestrý soubor. Nepochybně se podílely na prodloužení léčby, zvýšení počtu retransplantací, a tedy i zvýšení nákladů, nebyly však spojeny s vyšším počtem úmrtí. Přesná a rychlá diagnóza je podmínkou stejně jako nabídka všech intervenčních metod, z nichž nejčastější byla endoskopická retrogradní cholangiopancreatografie.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** JATERNÍ TRANSPLANTACE, BILIÁRNÍ KOMPLIKACE, BILIÁRNÍ LEAK, ERCP

## Summary

### Biliary complications in 500 consecutive liver transplantations

Biliary complications are one of the most serious and typical complications of liver transplantation. Optimizing the diagnosis and management of these complications requires a detailed analysis of their incidence, defined as the aim of our study. Method and group of patients: We made a retrospective analysis of all data in transplant protocols and endoscopic and radiologic reports of 500 consecutive primary transplant procedures. Results: In 443 and 57 cases, the primary reconstruction procedures were choledochocholedochooanastomosis and hepatohepatohepatoanastomosis, respectively. Choledochocholedochooanastomosis stenosis was found in 90 patients, of this number, it was combined with leak in 11. Leak was present in 38 patients, occurring within the first 2 months post-transplant in 35 (92%). Ste-

nosis in the hepatic junction region was diagnosed in 8 patients and choledocholithiasis in 9. In 8 cases, the stenosis was due to lymphoproliferation. Papillary stenosis was detected in 5 cases. Twenty-two patients had surgery for biliary peritonitis. A total of 145 patients had ERCP followed by endoscopic treatment, which was fully successful in 88 out of the 117 (75.2%) patients with anastomotic stenosis or leak. In 13 patients, ERCP was combined with the transhepatic access, and was successful in 6. Twenty-three patients had hepatohepatohepatoanastomosis, which was a primary procedure in 16 and a procedure after a failed transhepatic intervention in 7. Repeat transplantation was undertaken in 16 patients. The final number of patients with hepatohepatohepatoanastomosis was 96 (19.2%). Of this number, 25 were treated for acute cholangitis, 16 had transhepatic intervention, followed

by surgical reconstruction in 7. Overall, biliary complications were noted in 147 primary transplantation procedures (29.4%). Twenty-seven of the 147 (18.4%) patients died (mortality in all 500 transplanted patients was 71, i.e. 14.2%). Conclusion: Biliary complications following liver transplantation were frequent in our series of patients, and were fairly heterogeneous. While there is no doubt they played a role in prolonging duration of therapy, increasing need of retransplantations, and therefore costs of treatment, they were not associated with increased mortality. An accurate and quick diagnosis is a must as is the availability of all intervention methods, with endoscopic retrograde cholangiopancreatography being the most commonly used one.

**KEY WORDS:** LIVER TRANSPLANTATION, BILIARY COMPLICATION, BILIARY LEAK, ERCP

## ÚVOD

Regenerační schopnost rekonstruovaných žlučových cest je po transplantaci jater (TJ) značně omezená, proto se stávají často místem časných i pozdních komplikací. S ohledem na obecně zvýšenou vulnerabilitu po TJ je nezbytně nutné tyto komplikace rychle a správně diagnostikovat a léčit, aby se nestaly příčinou poškození štěpu i ohrožení života příjemce. Do 80. let minulého století se biliární komplikace objevovaly až u 50 % transplantovaných nemocných a byly hlavní příčinou morbidit a mortality. To byl důvod, proč je jeden ze zakladatelů TJ označil za „technickou Achillovu patu“ [4]. Snížení počtu komplikací v posledních 20 letech bylo způsobeno detailním poznáním anatomie žlučových cest včetně cévního zásobení, zdokonalení chirurgické techniky, orgánové prezervace a zavedení a rozšíření nových diagnostických metod a méně invazivních terapeutických endoskopických a radiologických technik. K poznání úlohy cévního zásobení přispěly zejména studie Northovera a Terblanche. Vaskulární anatomii studovali mikroskopicky s použitím odlitků z pryskyřice. Zjistili, že 60 % arteriálního zásobení žlučových cest pochází z paraduodenálního arteriálního plexu a 38 % z pravé hepatální arterie. Supraduodenální zásobení je při TJ přerušeno bez adekvátní kompenzace a výsledkem jsou relativně ischemické, a tedy vulnerabilní žlučovody, zejména v distální části, což plně vysvětluje tendenci k nekrotickým a následným leakům a stenózám v oblasti anastomózy [12].

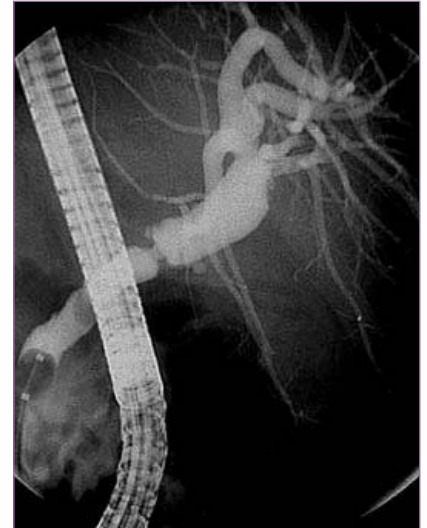
Vývoj biliární rekonstrukce při transplantaci se odehrál v několika etapách. Časné techniky inkorporovaly do biliární anastomózy žlučník. Nejpoužívanějšími způsoby byly cholecystoduodenoanastomóza a Roux-en-Y cholecystojejunostomie. Hlavním problémem byly stenózy relativně úzkého ductus cysticus, a proto Calne zavedl techniku využívající žlučníkové inter-

pozice – choledochocholecystocholedochostomie s intaktním M. sphincter Oddi. Nicméně i zde byly běžné jak anastomotické stenózy, tak recidivující cholangitidy v důsledku stagnující žluče [4]. V současné době je nejčastější technikou rekonstrukce choledochocholedochostomie, případně se zavedením pojistného T-drenu. T-dren se uzavírá na konci prvního posttransplantačního týdne a po šesti týdnech se vyjímá. Zavedení T-drenu se poměrně často komplikuje leakem po záměrném nebo náhodném vyjmutí, tvořením „sludge“ a odlomením jeho části. Několik srovnávacích studií prokázalo méně biliárních komplikací ve skupině bez drenu [1,5,11,17,20, 21]. Roux-en-Y hepatiko-jejunoanastomóza je primární rekonstrukcí u nemocných se stenózami žlučových cest (primární sklerozující cholangitida, biliární atrezie, cholangiogenní karcinom), při markantním rozdílu v šíři žlučových cest dárce a příjemce, u redukováného štěpu, při retransplantaci a sekundární rekonstrukci pro stenózu nebo leak. Specifickými problémy je delší doba operace a komplikacemi jsou vedle leaku krvácení, střevní ischemie a torze. Nevyhnutelným důsledkem je trvalá kolonizace žlučových cest bakteriemi střevního lumen, což může vést ke vzniku refluxní cholangitidy.

Cílem naší retrospektivní studie bylo zjistit výskyt biliárních komplikací u 500 následných TJ od počátku programu, zhodnotit vliv objemu transplantací na výskyt komplikací, posoudit účinnost jednotlivých způsobů léčby a zhodnotit, nakolik jejich výskyt ovlivnil úspěšnost transplantačního programu.

## METODIKA A SOUBOR NEMOCNÝCH

Procházeli jsme podrobně hospitalizační záznamy i transplantační protokoly a zprávy z Endoskopické jednotky a Radiologické kliniky IKEM. Sběr dat usnadnila skutečnost, že více než 90 % nemocných je sledováno v transplantačním centru IKEM a že zde byly



Obr. 1.

Anastomotická stenóza s přestenočnou dilatací dárčového choledochu.



Obr. 2.

Leak v oblasti anastomózy.



Obr. 3.

Dilatovaný hepatocholedochus vyplněný nepravidelnými konkrementy (tzv. cast), plněný z transhepatálního přístupu.

řešeny prakticky veškeré komplikace. V endoskopické a radiologické diagnostice a léčbě, které v řešení biliárních komplikací dominovaly, se prováděly jednotlivé techniky podle standardních postupů, opakovaně popisovaných v mezinárodním i domácím písemnictví. V řešení biliárních komplikací jsme postupovali podle jednotného schématu.

## VÝSLEDKY

První transplantace jater byla provedena v pražském IKEM v dubnu 1995 a počtu 500 transplantovaných bylo dosaženo v roce 2006 (tab. 1). U 443 byla primární rekonstrukcí choledochocholedochanoanastomóza, u prvních 50 se zaváděním pojistného T-drenu; u 57 (11,4 %) se prováděla primárně



Obr. 4. Tlak na plastický biliární stent způsobený konfigurací žlučovodu po anastomóze napomáhá k distální dislokaci.

hepatikojejunoanastomóza. Nejčastější komplikací byla stenóza choledochocholedochanoanastomózy (obr. 1), která byla zjištěna u 90 nemocných, z toho u 11 společně s leakem. U 63 (79 % z anastomotických stenóz bez leaku) z nich byla diagnostikována během prvních dvou měsíců v potransplantačním období. Leak (obr. 2) se objevil u 38 nemocných a u 35 (92 %) z nich během prvních dvou měsíců po transplantaci. Stenóza v oblasti junkce byla diagnostikována u 8 nemocných v průměru 274 dnů od transplantace (SD = 350). Konkrementy žlučových cest byly nalezeny u 9 nemocných: u 5 v hepatocholedochu, z toho u 2 nad anastomotickou stenózou, u 2 mnohočetné intrahepatálně a u 2 vyplňovaly žlučové cesty formou odlitku (tzv. cast, obr. 3). U 8 byla stenóza zapříčiněna lymfoproliferací v průměru 155 dnů od transplantace (SD = 1 242; tab. 1). Dalšími komplikacemi byly stenóza papily (5krát), recidivující cholangitidy bez zjevné anatomické odchylky, nádorová stenóza žlučovodu (rekurence pericytomu) a stenóza při chronické pankreatitidě (po jednom). U 145 nemocných se přistoupilo k endoskopické retrográdní cholangiopancreatografii (ERCP). Náplň žlučovodu se zdařila u 144 vyšetřovaných, nezdařila se jednou pro extrémní dislokaci duodena a papily. U všech s potvrzením biliární komplikace se přikročilo k endoskopické léčbě. Ta spočívala v papilosfinkterotomii, extrakci konkrémentů, dilataci stenóz a postup-

ném zavádění vícečetných, obvykle 10 Fr biliárních endoprotéz a jejich pravidelných výměnách v 3měsíčních intervalech adekvátně podle diagnózy, jak bylo opakovaně popsáno. U 22 se prováděla operace pro biliární peritonitidu, v průměru 18 dnů (1–937 dnů) po transplantaci. Endoskopická léčba samotná byla plně úspěšná u 88 ze 117 nemocných (75,2 %) s anastomotickou stenózou či leakem, dvou nejprůzračnějších komplikací. U 13 nemocných byla kombinována s radiologickou intervencí z transhepatálního přístupu. Tato kombinovaná léčba byla úspěšná u dalších 6 nemocných (80 % těchto komplikací bylo úspěšně léčeno endoskopicky nebo radiologicky bez chirurgické intervence). U 23 se prováděla hepatikojejunoanastomóza, z toho u 16 primárně a u 7 po neúspěšné transhepatální intervenci.

Z 9 nemocných s choledocholitíázou se endoskopický přístup kombinoval s transhepatální intervencí u 3, hepatikojejunoanastomóza následovala jedenkrát. U 6 se prováděla retransplantace (celkem 16 retransplantací u všech nemocných s biliárními komplikacemi).

U celkem 16 nemocných s lymfoproliferací či juxtajunkční stenózou se perkutánní přístup zřizoval dvakrát a dvakrát se prováděla hepatikojejunoanastomóza.

11krát došlo po papilotomii ke krvácení, které bylo nutné stavět endoskopicky, dvakrát i chirurgicky. U 19 došlo k dislokaci stentů do duodena (obr. 4). Z toho jednou stent způsobil perforaci duodena, a proto byla nutná následná operační sutura. Jeden stent uvízl v tlustém střevě a byl vybaven endoskopicky. Jeden nemocný v souvislosti s krvácením z papily zemřel, na nepříznivém vývoji se však podílela těžká jaterní dysfunkce.

Vedle 57 nemocných s primární rekonstrukcí hepatikojejunoanastomózy musela být tato u dalších 39 kon-

Tab. 1. Výskyt jednotlivých biliárních komplikací a odstup od transplantace.

Komplikace	n	Odstup od transplantace
stenóza anastomózy	90	76 % do 2 měsíců
leak	38	92 % do 2 měsíců
juxtajunkční stenóza	8	průměr 274 dnů
choledocholitíáza	9	–
lymfoproliferace	8	průměr 155 dnů
ostatní	9	–
komplikace hepatikojejunoanastomózy	25	–

Tab. 2. Vývoj biliárních komplikací v jednotlivých letech.

Rok	Počet transplantací	Počet stenóz anastomózy	Poměr stenóz anastomózy ke všem transplantacím (%)	Počet nemocných s biliárními komplikacemi	Poměr nemocných s biliárními komplikacemi ke všem transplantovaným (%)
1995	13	3	23	7	54
1996	26	7	27	14	54
1997	30	4	13	10	33
1998	42	8	19	16	38
1999	47	6	13	13	28
2000	41	6	15	13	32
2001	41	6	15	8	20
2002	40	7	17	12	30
2003	38	6	16	9	24
2004	59	10	17	19	32
2005	62	10	16	14	23
2006	67	6	9	12	18
Celkem	506	79	100	147	100

struována sekundárně v důsledku léčby biliární komplikace, příp. při retransplantaci. Konečný počet nemocných s hepatikojeunoanastomózou tedy činil 96 (19,2 %). 25 (26 %) z nich se léčilo pro akutní cholangitidu. U 16 se prováděla perkutánní intervence, z toho u 9 s plným úspěchem. U 7 musela následovat chirurgická rekonstrukce již přítomné hepatikojeunoanastomózy.

Celkem byly zaznamenány komplikace u 147 primárně rekonstruovaných žlučových cest u 500 primotransplantací, což je 29,4 % z celého souboru. Retransplantace se prováděla u 16 (10,9 %) nemocných s biliárními komplikacemi, což je poměrně více než 25 retransplantací z celého souboru (5 %;  $p = 0,01$ , Odds Ratio (OR) 2,32, 95% Confidence Interval (CI) 1,203–4,475). Z těchto 147 nemocných s biliárními komplikacemi 27 (18,4 %) zemřelo (zahrnuty byly všechny příčiny úmrtí). Celkem z 500 zemřelo 71 (14,2 %) nemocných, poměrný rozdíl v letalitě není statisticky významný ( $p = 0,05$ ).

## DISKUSE

Posuzovat komplexně biliární komplikace po transplantaci je neobyčejně složité z řady důvodů. Obecně komplikace/patologie po transplantaci se obtížně hodnotí. Klinický obraz je mnohdy atypický, přičemž symptomatologie neodpovídá tíži morfologického, ani funkčního postižení. Protože různé komplikace jsou běžné (relativně mnoho nemocných prodělá některou z komplikací v časném potransplantačním období), vícečetné komplikace se též mohou často vyskytnout současně u jednoho nemocného a jedna z nich může zůstat překryta obrazem druhé. Odlišit např. rekurenci hepatitidy, rejekci a poškození štěpu v důsledku biliární obstrukce nemusí být snadné. U jednoho nemocného se může postupně vyskytnout i více biliárních komplikací: anastomotická stenóza a dále supragenotické konkrementy, následně hepatikojeunoanastomóza a cholangitidy po biliární rekonstrukci a konečně intrahepatální změny na vývodech, které mohou být také posuzovány jako případná rekurence sklerotizující cholangitidy,

kteřá byla primární indikací k transplantaci. Žlučovody nebývají při obstrukci téměř nikdy dilatovány, při ERCP vzhledem k denervaci a narušené evakuaci žlučovodů se obtížně posuzuje např. stenóza papily. Posouzení stenózy v anastomóze při komplikované anatomii po rekonstrukci, při běžné diskrepanci v šíři dárcovského a příjemcova žlučovodu a sumaci dvou pahýlů cystiku vyžaduje značnou zkušenost. To vše přispívá k rozdílným údajům v jednotlivých studiích, které jsou dále ovlivněny metodikou – do 30 % biliárních problémů se manifestuje více než rok od transplantace a ocitají se za časovým rámcem sběru dat, případně jsou tyto komplikace řešené na jiném pracovišti [15,26].

## Biliární stenózy vzniklé v přímém důsledku transplantace

Jedná se o nejčastější biliární komplikaci objevující se v jednotlivých souborech u 3–14 % nemocných obvykle později, než je doba průměrného vzniku leaků. Klasifikují se podle výše obstrukce a patofyziologie. Nejdůležitějšími patogenetickými faktory

jsou chirurgická technika, ischemie, imunologické a prezervační poškození a infekce. Podíl jednotlivých faktorů u jednotlivých pacientů nelze obvykle blíže specifikovat. Krátké anastomotické stenózy jsou obvykle důsledkem chirurgické techniky v kombinaci s lokální ischemií a fibrotickým hojením (obr. 1). Objevují se většinou do dvou měsíců po transplantaci, ale někdy mohou překvapit i s několikaletým odstupem. Významným faktorem je také vyšší věk dárce. Dlouhé ischemické stenózy jsou obvykle lokalizovány nad anastomózou v okolí junkce hlavních intrahepatálních žlučovodů a přechází intrahepatálně. Stenózy stejného charakteru bez zjevné poruchy cévního zásobení se nazývají "ischemic-type biliary complications or lesions" (ITBL) nebo neanastomotické stenózy [18].

Diagnostika biliárních stenóz je založena na klinickém obrazu, analýze jaterních testů a výsledcích zobrazovacích metod. Ultrazvuk je bezpodmínečný, avšak nález je obvykle nepříznačný, protože suprastenotická dilatace žlučových cest je po transplantaci spíše výjimkou. Výhodou ultrasonografie je posouzení případného leaku či arteriální pulzace. Nejceněnější je přímé zobrazení žlučovodů endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografií (ERCP) či transhepatálně (PTC), což umožňuje současné terapeutické řešení během jednoho sezení. Kvalitní zobrazení žlučovodů lze také dosáhnout magnetickou rezonancí, ovšem její rutinní zapojení do diagnostického algoritmu invazivní ERCP či PTC pravděpodobně významně nezredukuje. Konečný výběr metody a její komplexní diagnostický a terapeutický úspěch je závislý na délce a tvaru stenózy, její lokalizaci a dalších okolnostech [6,13,25,26,28].

### Leaky

V naprosté většině případů se objevují do jednoho měsíce po transplantaci

v místě biliární anastomózy (obr. 2). Časné leaky vznikají v důsledku nekrózy a špatného hojení a často v místě vústění T-drenu. Nekróza a nedostatečné hojení je důsledkem nedostatečného krevního zásobení. Vedle relativní ischemie se na vzniku leaků podílí technické faktory rekonstrukce, kterými jsou plný průtok anastomózou a. hepatica, vyhnutí se excesivní disekce periduktální tkáně během odběru orgánu a zvýšeného tahu na anastomózu. Samotná technika rekonstrukce – end-to-end či side-to-side – vliv na vznik leaku patrně nemá. Leaky mohou vzniknout současně se stenózou žlučovodů. V tomto případě je její manifestace vřdčí, a leak je tak vedlejším nálezem. Méně častými místy leaků jsou akcesorní žlučovody, pahýl cystiku a řezná plocha redukovaného jaterního štěpu. Leaky hepatikojejunoanastomózy jsou méně časté. Specifickým problémem jsou leaky u redukovaných štěpů. Leaky mohou vzniknout při extrakci T-drenu, ať již elektivní, či náhodně. Přechodné zavedení pojistných biliárních drenů riziko vznik leaků zvýšilo [1,5,11,17,20,21]. Ty mohou způsobit biliární peritonitidu, většinou však tvoří ohraničené biliomy. Na přítomnost leaků obvykle upozorní známky infekčního procesu, cholestáza, případně se rozvine biliární peritonitida. Mohou být zcela asymptomatické. V diagnostice se uplatňují ultrasonografie, počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI) a ERCP, které nej přesněji lokalizuje vyústění leaku (obr. 1). Léčba spočívá v zevní drenáži pod sonografickou nebo CT kontrolou. Zásadní součástí léčby je zlepšení prográdní derivace žluče. U nevelkého leaku bez výraznější symptomatologie někdy postačí pouze endoskopická papilosfinkterotomie, většinou se však vyústění leaku překlene zavedením nasobiliárního drenu nebo plastického stentu (obr. 2). Samotná papilosfinkterotomie bývá dostatečná při leaku z řezné plochy při

redukci jaterního štěpu. Stent je pochopitelně tolerován lépe než nasobiliární drenáž, k jeho odstranění je však nutná druhá endoskopie. Nevelké leaky, zjištěné náhodou v místě vyústění T-drenu, je možné sledovat a vyčkat jejich spontánní resorbce. Rozsáhlé leaky a leaky manifestující se peritonitidou se léčí chirurgicky [2,8,10,17].

### Jiné biliární stenózy

Cholestáza může být důsledkem dysfunkce Oddiho svěrače. V některých souborech se papilární dysfunkce objevuje až u 5 % transplantovaných. Spekuluje se, že operativní denervace žlučovodu způsobuje narušení ampulární relaxace. Manifestuje se pouhou cholestázou. Extramurální útlak žlučovodů může být způsoben mukokélou pahýlu cystiku, pseudoaneuryzmatem arteria hepatica, chronickou pankreatitidou, biliomem, abscesem, hematodem nebo potransplantační lymfoproliferací. Endoskopická léčba distálních stenóz je vysoce úspěšná, další vývoj je závislý na základní příčině stenózy [3,14].

### Cholelitiáza

Jak cholesterolové, tak pigmentové konkrementy se objevují sporadicky obvykle s dlouhým odstupem od transplantace. Vznik cholesterolových konkrementů jako výsledek supersaturované žluče je nepředvídatelný. Pigmentové konkrementy jsou důsledkem cholestázy a infekce. Vzácnou komplikací je vznik konkrementů vyplňujících odlitkově lumen žlučovodů (obr. 3). Nejčastěji vznikají při rozsáhlém poškození epitelu žlučovodů v důsledku dlouhé studené ischemie v krátkém odstupu od transplantace. I zde je možné se pokusit o endoskopickou léčbu, ale většinou je nutné chirurgické řešení. Obecně variabilní odstup zjištění choledocholitiázy od transplantace svědčí stejně jako časté retransplantace o heterogenitě charakteru choledocholitiázy i o její závažnosti [9,15].

### Vlastní přístup

Jsme si vědomi, že výskyt biliárních komplikací v našem souboru je vysoký a ve srovnání s dalšími studii se pohybuje na horní hranici publikovaného rozmezí [7,19,22–24]. Přirozeně hledáme odpověď, proč tomu tak je, stejně jako cesty, jak jejich výskyt minimalizovat a řešení optimalizovat. Vysvětlení rozdílů mezi jednotlivými studii je třeba hledat i v metodice sběru dat a v počtu prováděných transplantací. Za komplikace můžeme považovat veškeré potransplantační biliární problémy, nebo komplikace závislé zejména na operační technice – pak bude jejich počet přirozeně menší. Větší aktivita centra (např. více než 50 transplantací ročně) by měla vést ke snížení veškerých, a tedy i biliárních komplikací, podobně jako je tomu u všech náročných operačních zákroků. Naopak vysoká aktivita centra vede k rozšíření indikací na nemocné s výraznou jaterní dysfunkcí, hraniční onkologickou problematikou a komplikovanou anatomíí (trombóza v. portae, redukováne štěpy). S tím souvisí delší operační čas, riziko rekurence základního onemocnění a komplikované biliární rekonstrukce, což riziko biliárních komplikací naopak zvyšuje. Bylo by lákavé komplikace blíže analyzovat v souvislosti s možnými spolupříčinnými faktory, jako jsou doba studené ischemie, etiologie jaterního poškození, věk transplantovaných, věk dárců atd., ale to by bylo seriózně možné jen v prospektivní protokolované studii. Takovou nemáme a taková podle mých informací ani jinde neexistuje. Měli jsme za to, že zvýšení transplantační aktivity centra bude nejspíše provázáno komplikacemi nejvíce bezprostředně závislými na chirurgické technice, jako jsou anastomotické stenózy. S překvapením jsme zjistili, že zvyšující se transplantační aktivita a narůstajícím zkušenostem více odpovídá poměr všech biliárních komplikací, který v průběhu 12 let poklesl na třetinu (tab. 2). Přechodné zvýšení

komplikací v roce 2004 následovalo nástup nového chirurgického týmu.

V našem institutu dáváme v řešení biliárních komplikací přednost endoskopické léčbě, protože ji považujeme ve srovnání s transhepatálním radiologickým přístupem a chirurgickou léčbou za nejpřípadnější, pokud jde o souhrn efektivity, bezpečnosti, zátěže pro nemocné a komplexnosti zobrazení. Tento přístup však není univerzální a jiná pracoviště dávají přednost dalším dvěma alternativám, aniž by výsledky byly zásadně odlišné [2,16].

Endoskopická léčba zejména anastomotických stenóz má podle našeho názoru řadu specifíků. Papila se často obtížně zobrazuje, zejména v časném potransplantačním období v důsledku dislokace duodena po extenzivním chirurgickém zákroku. Precut jehlovým nožem je proto velmi častý. Papilotomii vždy provádíme v maximálním rozsahu. Evakuace žluči je totiž pasivní v důsledku denervace žlučovodu, a proto ji usnadňuje široká incize. Zavádění vodícího drátu bývá obtížné, protože stenózy jsou často asymetrické s matoucími pahýly cystiku. K nasměrování někdy pomůže balonkový extraktor či papilotom. Délku stentu vždy volíme spíše delší, než odpovídá vzdálenosti k hornímu okraji stenózy. Delší stent usnadňuje průnik asymetrickou anastomotickou stenózou při ohybu distálního cholechochu, který je častý. Zavádíme postupně v několikadenních intervalech tolik stentů (obvykle 10 Fr), kolik dovolí kapacita suprastenotického žlučovodu. Stenty měníme pravidelně v 3měsíčních intervalech a ponecháváme je 6 měsíců až rok (obr. 3) [27]. Jde totiž nejen o to, dosáhnout přemostění stenózy, ale i její remodelace a obnovení průsvitu odpovídajícímu žlučovodu pod a nad ní. Jako první zaváděný stent volíme Tannenbaum, který je podle našeho názoru odolnější proti dislokaci oběma směry. Jeho čtyři křídélka ovšem mohou bránit paralelnímu zavádění dalšího stentu více, než

je tomu u stentů se dvěma křídélky typu Amsterdam. K distální dislokaci napomáhá často ostrý ohyb rekonstruovaného žlučovodu, který stent doslova vystřeluje do duodena (obr. 4).

V našem souboru byla endoskopická léčba ve všech indikacích vysoce úspěšná. Úspěšnost se snižuje obecně s lokalizací stenózy směrem proximálním do jaterního hilu a výše, kde je účinnost manipulace příslušenstvím při zavádění endoprotézy menší. Poměrně vysoký počet komplikací vyplývá z několika faktorů. Celkově bylo provedeno 712 často velmi obtížných výkonů (nejvíce 26 u jednoho nemocného), obvykle za celkové anestezie, běžně se prováděl precut, opakovaně se prodlužovala papilotomie, často za výrazné jaterní dysfunkce, a tedy nikoliv ideálních koagulačních parametrů.

U menšiny bylo k přemostění stenózy nutné využít kombinaci endoskopie („rendez-vous“ techniky) a transhepatálního přístupu. Radiologický přístup signalizoval obtížné řešení, jak je patrné ze skutečnosti, že u více než poloviny takto řešených nemocných následovala hepatikojejunoanastomóza. Ani hepatikojejunoanastomóza nemusí být definitivním bezproblémovým řešením. Značná část nemocných byla léčena pro opakované cholangitidy, s často nevýraznou klinikou a bez zjevné obstrukce, kdy se k diagnóze dospívá per exclusionem. Část nemocných se zjevnou anastomotickou stenózou musela být řešena další intervencí. Závěrem je možné shrnout, že s narůstající zkušeností a aktivitou transplantačního centra IKEM dochází k poklesu biliárních komplikací, které však zůstávají významným problémem. Námí zvolený způsob diagnostiky a léčby považujeme za adekvátní, protože biliární komplikace neovlivňují letalitu jako základní parametr transplantačního programu.

### Literatura

1. Alsharabi A, Zieniewicz K, Michalowicz B et al. Biliary complications in

- relation to the technique of biliary reconstruction in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39(9): 2785–2787.
2. Aytekin C, Boyvat F, Harman A et al. Percutaneous management of anastomotic bile leaks following liver transplantation. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13(2): 101–104.
  3. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC et al. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepato Biliary Pancreat Surg* 2006; 13(6): 517–524.
  4. Calne RY. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile duct. *Ann Surg* 1976; 184(5): 605–609.
  5. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg* 1999; 86(4): 447–452.
  6. Elmi F, Silverman WB. Outcome of ERCP in the management of duct-to-duct anastomotic strictures in orthotopic liver transplant. *Dig Dis Sci* 2007; 52(9): 2346–2350.
  7. Hintze RE, Adler A, Veltzke W et al. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(13): 258–262.
  8. Holt AP, Thorburn D, Mirza D et al. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation* 2007; 84(7): 857–863.
  9. Chen CL, Wang KL, Chuang JH et al. Biliary sludge – cast formation following liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1988; 35(1): 22–24.
  10. Johnston TD, Gates R, Reddy KS et al. Nonoperative management of bile leaks following liver transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14(4 Pt 2): 365–369.
  11. Li T, Chen ZS, Zeng FJ et al. Impact of early biliary complications in liver transplantation in the presence or absence of a T-tube: a Chinese transplant centre experience. *Postgrad Med J* 2007; 83(976): 120–123.
  12. Northover JMA, Terblanche J. A new look at the arterial supply of the bile duct in man and its surgical implications. *Br J Surg* 1979; 66: 379–384.
  13. Perkins JD. Evolving treatment of biliary strictures following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13(11): 1605–1607.
  14. Polese L, Cillo U, Brolese A et al. Endoscopic treatment of bile duct complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(6): 1942–1944.
  15. Porayko MK, Kondo M, Steers JL. Liver transplantation: late complications of the biliary tract and their management. *Semin Liver Dis* 1995; 15(2): 139–155.
  16. Saad WE, Davies MG, Saad NE et al. Transhepatic dilation of anastomotic biliary strictures in liver transplant recipients with use of a combined cutting and conventional balloon protocol: technical safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17(5): 837–843.
  17. Saab S, Martin P, Soliman GY et al. Endoscopic management of biliary leaks after T-tube removal in liver transplant recipients: nasobiliary drainage versus biliary stenting. *Liver Transpl* 2000; 6(5): 627–632.
  18. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16(1): 49–53.
  19. Scanga AE, Kowdley KV. Management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(1): 31–38.
  20. Scatton O, Meunier B, Cherqui D et al. Randomized trial of choledocholithotomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 2001; 233(3): 432–437.
  21. Shimoda M, Saab S, Morrissey M et al. A cost-effectiveness analysis of biliary anastomosis with or without T-tube after orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1(2): 157–161.
  22. Solmi L, Cariani G, Leo P et al. Results of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation: our experience. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(76): 1004–1008.
  23. Špičák J. Biliary complications after liver transplantation. 3rd Falk symposium 107. Proceedings, Kluwer Academic Publishers 1999: 223–227.
  24. Tada S, Yazumi S, Chiba T. Endoscopic management is an accepted first-line therapy for biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10): 2230–2236.
  25. Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis* 1999; 17(3): 133–144.
  26. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ et al. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; 243: 89–101.
  27. Alsharabi A, Zieniewicz K, Michalowicz B et al. Biliary complications in relation to the technique of biliary reconstruction in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39(9): 2785–2787.
  28. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P et al. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprosthesis for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(1): 88–94.

Adresa pro korespondenci/

Correspondence to:

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie  
IKEM

Vídeňská 1958/59

140 21 Praha 4-Krč

e-mail: julius.spicak@medicon.cz