

Такролімус-асоційований синдром синусоїдальної обструкції після трансплантації частини печінки від живого родинного донора

О. Г. Котенко^{id A,F}, А. О. Матвієнків^{id *B,D}, М. С. Григорян^{id E}, А. А. Мініч^{id C},
І. О. Котенко^{id B}, О. С. Михайлюк^{id C}

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Синдром синусоїдальної обструкції (Sinusoidal obstruction syndrome, SOS), раніше відомий як печінкова венооклюзійна хвороба, виявляють як облітеруюче запалення термінальних печінкових вен. Характеризується гепатомегалією, болем у правому верхньому квадранті, жовтяницею та асцитом. Найчастіше SOS виникає в пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та на тлі застосування препаратів платини. У світовій науковій літературі зафіксовано випадки розвитку SOS у пацієнтів після трансплантації солідних органів (легені, підшлункова залоза, печінка). Випадки розвитку SOS після трансплантації солідних органів є рідкісними, а після пересадки частки печінки від живого родинного донора – поодинокими та недостатньо вивченими. Діагноз встановлюють, ґрунтуючись на клінічних ознаках, інструментально (за даними ультразвукового дослідження та радіологічних методів досліджень), а також на основі морфологічного дослідження біоптату печінки. Повідомляли, що такролімус є збудником, який потенційно відіграє роль у патофізіологічному механізмі виникнення SOS.

Мета роботи – вивчити зв'язок між застосуванням такролімусу пролонгованої дії та розвитком SOS у пацієнтів після трансплантації частини печінки від живого родинного донора.

Клінічний випадок. Наведено випадок SOS після трансплантації частини печінки від живого родинного донора, пов'язаний із токсичною дією такролімусу пролонгованої дії (Енварсус). У 55-річного чоловіка після трансплантації частки печінки від живого родинного донора зафіксовано високі концентрації такролімусу в крові, пов'язані з неконтрольованим застосуванням препарату. За результатами низки лабораторних та інструментальних методів дослідження, у зв'язку з появою масивного асциту встановлено діагноз SOS. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На здійснення досліджень одержали письмову інформовану згоду пацієнта.

Висновки. Виключивши інші можливі фактори, зокрема гострий криз відторгнення, дійшли до висновку, що такролімус пролонгованої дії (Енварсус) є причиною SOS.

Ключові слова:

синдром синусоїдальної обструкції, такролімус, трансплантація печінки.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 467-471

*E-mail: andriymatvienkiv@gmail.com

Tacrolimus-associated sinusoidal obstruction syndrome after living-related liver transplantation

O. H. Kotenko, A. O. Matvienkiv, M. S. Hryhorian, A. A. Minich, I. O. Kotenko, O. S. Mykhailiuk

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS), previously known as hepatic veno-occlusive disease, is manifested by obliterating inflammation of the terminal hepatic veins, characterized by hepatomegaly, right upper quadrant pain, jaundice and ascites, and most often occurs in patients after hematopoietic stem cell transplantation and usually in those who received platinum-based drugs. Cases of SOS development in patients after transplantation of solid organs (lungs, pancreas, liver) are also reported in the world literature. These incidents are rare, and isolated and poorly studied after living-related liver lobe transplantation. The diagnosis is based on clinical signs, imaging techniques (according to ultrasound and radiological methods of examination), histological assessment of liver biopsy. Tacrolimus has been reported to be a causative agent that potentially plays a role in the pathophysiological mechanism of SOS.

Aim. To study the relationship between the use of prolonged-release tacrolimus and the development of SOS in patients after living-related liver transplantation.

Clinical case. In this article, we present a case of SOS after living-related liver transplantation which was associated with a toxic effect of prolonged-release tacrolimus ("Envarsus"). In a 55-year-old man, after living-related liver transplantation, high blood concentrations of tacrolimus associated with uncontrolled drug intake were detected. When performing a number of laboratory and instrumental methods of examination due to a massive ascites manifestation, the diagnosis of SOS was made. The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent was obtained from the patient for conducting the studies.

Conclusions. By ruling out other possible contributing factors, including an acute rejection crisis, it was concluded that prolonged-release tacrolimus ("Envarsus") was the cause of SOS.

Key words:

sinusoidal obstruction syndrome, tacrolimus, liver transplantation.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 467-471

Синдром синусоїдальної обструкції (Sinusoidal obstruction syndrome, SOS), раніше відомий як печінкова венооклюзійна хвороба, є рідкісним розладом з унікальним етіопатогенезом токсичного ураження печінкових синусоїдів, що спричиняє фіброзну облітерацію

термінальних печінкових вен, яка прогресує. Болісна гепатомегалія, асцит і жовтяниця – типові симптоми SOS [1]. Загалом SOS є ускладненням, що загрожує життю, внаслідок нього у 16–50 % пацієнтів може виникнути тяжка печінкова недостатність із високим ризиком

смертності. Тяжкий SOS призводить до смерті 84–90 % пацієнтів [1,8].

Цей синдром найчастіше виникає в пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин і на тлі застосування препаратів платини. Повідомляли про обмежену кількість випадків SOS після трансплантації нирок, легенів, підшлункової залози та печінки [1,2]. SOS після трансплантації печінки – надзвичайно рідкісне ускладнення, і терапія азатиоприном або гостре відторгнення вважають найпоширенішою етіологією [6,7]. Такролімус може бути іншим можливим і рідкісним патогенним агентом, оскільки він має потенційну цитотоксичність для ендотеліальних клітин і прискорює їхню дисрегуляцію [2,4].

У статті наводимо випадок SOS після трансплантації печінки, причиною якого, виключивши інші можливі фактори, вважаємо високі концентрації такролімусу пролонгованої дії (Енварсус) в сироватці крові пацієнта.

Мета роботи

Вивчити зв'язок між застосуванням такролімусу пролонгованої дії та розвитком SOS у пацієнтів після трансплантації частини печінки від живого родинного донора.

Клінічний випадок

Чоловік віком 55 років із 2012 року хворіє на гепатит С, 3 роки тому виявлено новоутворення печінки. З 2018 року виконано два сеанси трансартеріальної хіміємболізації частки печінки та один сеанс радіочастотної абляції. Хворий отримував сорафеніб з 04.03.2022 року. Звернувся для здійснення трансплантації печінки до МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» (м. Київ).

Дослідження здійснили, дотримуючись принципів Гельсінської декларації. Пацієнт надав письмову інформовану згоду на участь.

Діагноз. Гепатоцелюлярна карцинома печінки з мультифокальним білобарним ураженням печінки, згідно з класифікацією TNM видання № 8 Американського спільного комітету з питань раку (AJCC Cancer Staging Manual 8th edition): pT3N0M0, стадія III–A, клінічна група 2, на тлі цирозу печінки вірусної етіології (за результатами дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) копій РНК вірусу гепатиту С у крові не виявлено), клас В за Чайлд–П'ю. Синдром портальної гіпертензії у стадії декомпенсації. Спленомегалія, гіперспленізм II ст. Варикозне розширення вен стравоходу I ст.

Пацієнта амбулаторно обстежили в повному обсязі, запланували ортотопічну трансплантацію правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора (доньки) 26.04.2022 р.

Патоморфологічний висновок. У результаті морфологічного та імуногістохімічного дослідження препарату тотальної гепатектомії (з наступною трансплантацією правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора – доньки) виявлена мультифокальна помірно диференційована гепатоцелюлярна аденокарцинома в препараті печінки на тлі портального цирозу печінки вірусної етіології (під час ПЛР-дослідження копій РНК вірусу гепатиту С у крові не виявлено) без ознак

інвазії в кровеносні, лімфатичні судини, а також ознак периневральної інвазії. Класифікація TNM видання № 8 Американського спільного комітету з питань раку (AJCC Cancer Staging Manual 8th edition): TNM: pT3a pNx cM0 L0 V0 Pn 0 G2 R0.

Операцію ортотопічної трансплантації правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора виконали 26.04.2022 року. Послідовно накладено анастомози між правою печінковою веною графта й культею правої печінкової вени реципієнта, серединною печінковою веною графта й устям серединної, лівої печінкових вен реципієнта через аутовенозну вставку з біфуркації ворітної вени реципієнта за типом «бумеранг». Накладено анастомоз за типом «кінець у кінець» між ворітною веною реципієнта та правою дольовою гілкою ворітної вени графта неперервним швом нитками Prolen 6/0. Здійснили ретроградне заповнення печінки. Відновлено порталний кровотік. Накладено анастомоз між правою власною печінковою артерією реципієнта та правою печінковою артерією графта одиничними вузловими швами, застосували нитки Prolen 8/0. Враховуючи анатомічні характеристики холедоха реципієнта та структуру жовчних протоків графта, ухвалили рішення виконати біліарну реконструкцію за типом «duct to duct» (накладено анастомоз між правою печінковою жовчною протокою трансплантату печінки та загальною жовчною протокою реципієнта) на зовнішньому стенті, вузловими одиничними швами, використали нитку PDS 5/0.

У післяопераційному періоді (на 8 добу) виявили ускладнення – правобічний ексудативний плеврит. Дренування плевральної порожнини під контролем ультразвукового дослідження виконали 04.05.2022 року. Дренаж черевної та плевральної порожнин видалено на 10–14 післяопераційні доби. Післяопераційна рана загоювалася первинним натягом. Холангіостома задовільно функціонувала – дебіт жовчі за добу становив 400–500 мл (поверталася в повному об'ємі в мікроєноностому).

У задовільному стані пацієнт виписаний зі стаціонара на 19 добу після трансплантації. Призначили імуносупресивну терапію:

1. Такролімус пролонгованої дії (препарат Енварсус) по 4 мг 1 раз на добу довічно;
2. Метилпреднізолон по 16 мг о 10:00 (до 25.05.2022 р.), потім по 8 мг (до 25.06.2022 р.), далі по 4 мг (до 25.07.2022 р.), з 26.07.2022 скасовано;
3. Мікофенолова кислота по 360 мг двічі на добу (р/д) (8:00–20:00) протягом 6 місяців.

У зв'язку з низькою концентрацією такролімусу в крові (5 мкг/л) дозу препарату підвищено до 8 мг 1 раз на добу.

Планові лабораторні дослідження здійснили 02.06.2022 року. У результаті встановлено: концентрація такролімусу в крові – 81,072 мкг/л; за даними повторного аналізу в іншій лабораторії (03.06.2022 року) – 83,958 мкг/л. Внаслідок високої концентрації приймання препарату скасовано. За результатами повторного аналізу через 4 доби після скасування (06.06.2022 року), концентрація такролімусу становила 20,2 мкг/л, а 10.06.2022 – 5,9 мкг/л. Ухвалили рішення про відновлення застосування препарату в дозі 2 мг на добу.

1

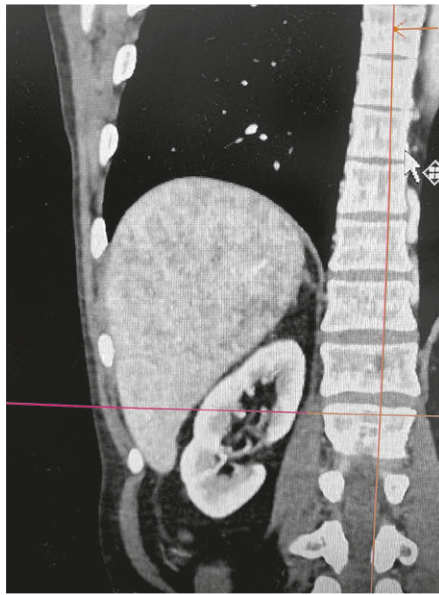
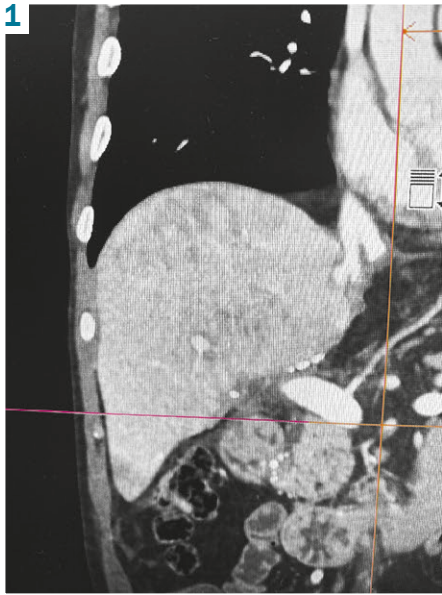
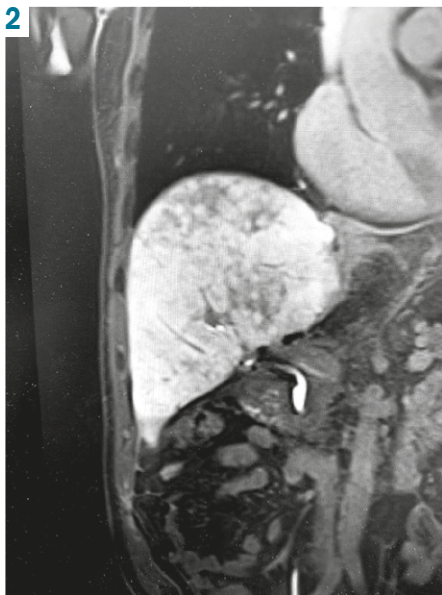


Рис. 1. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини: гіподенсивні ділянки паренхіми в дистальних і субкапсулярних відділах трансплантату печінки.

Рис. 2. Магнітно-резонансна томографія печінки з гепатотропним контрастним препаратом гадоксетової кислоти (гепатобіліарна фаза).

2



Пацієнта госпіталізовано повторно для здійснення додаткових обстежень і видалення холангіостоми. Скарг на час огляду не було. Результати лабораторних досліджень, зокрема функція печінки, нирок і функція згортання, відповідали нормі.

За даними комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, у порто-венозну фазу – неоднорідне підсилення паренхіми печінки внаслідок наявності гіподенсивних ділянок / вогнищ у дистальних і субкапсулярних відділах трансплантату (рис. 1). Такі зміни характерні для SOS.

У світовій фаховій літературі чітко визначено рентгенологічні критерії встановлення діагнозу SOS [9]. Тому ухвалили рішення про виконання магнітно-резонансної томографії печінки з гепатотропним контрастним препаратом гадоксетової кислоти.

Опис дослідження: структура паренхіми печінки дифузно змінена – нерівномірний сигнал, особливо на

T2-WI послідовностях; при цьому на DWI-послідовностях видимих патологічних сигналів не виявили. За результатами болюсного контрастування в динамічні фази, в артеріально-портальну фазу візуалізовано множинні «лінійні» ділянки гіперперфузії, з наступним їх контрастуванням у венозну / віддалену фазу, з гіпоінтенсивними ділянками сегмента, що не заповнюються контрастним препаратом. У гепатобіліарну фазу (15...25 хв) на тлі інтенсивно підсиленої паренхіми визначили множинні гіпоінтенсивні сигнали патологічних лінійних ділянок – «мозаїчність» (mottled) патерну, що зумовлено венозною обструкцією дрібних печінкових вен (рис. 2).

Біопсію печінки не виконали, оскільки діагноз достовірно встановлений рентгенологічно, а також був підвищений ризик кровотечі з трансплантованої частки печінки. Імуносупресивну терапію скориговано: такролі-

мус (Енварсус) призначили у дозі 1 мг на добу. Концентрація в крові становила 9,8 мкг/л. Надалі такролімус скасовано, призначили циклоспорин у стартовій дозі 15 мг/кг з наступним зниженням до 5 мг/кг.

Фінансово обґрунтованим методом динамічного спостереження обрано дуплексне ультразвукове сканування судин трансплантату. Через місяць після зміни імуносупресії та корекції дози пацієнт визначив відсутність слабкості, зменшення кількості асцитичної рідини; лабораторні показники – у межах референтних значень. За даними доплерографії виявили зменшення об'єму трансплантату внаслідок компенсації SOS. Визначили зменшення асциту в черевній порожнині.

Доплерівське дослідження судин трансплантату печінки (до призначення циклоспорину). Трансплантат печінки має об'єм ~1800 см³ (163 × 163 × 130 мм). Медичний висновок: ознаки порушення гемодинаміки в судинах трансплантату не виявлені. Асцит. Визначено дифузно-вогнищеві зміни паренхіми трансплантату, тому припустили наявність синдрому обструкції синусоїдів.

Доплерівське дослідження судин трансплантату печінки (через 1 місяць після призначення циклоспорину). Трансплантат печінки має об'єм ~1544 см³ (171 × 146 × 118 мм). Медичний висновок: ознаки порушення гемодинаміки в судинах трансплантату не виявлені. Асцит. УЗ-ознаки дифузно-вогнищевих змін паренхіми трансплантату (SOS).

Обговорення

Синдром синусоїдальної обструкції – рідкісне ускладнення в реципієнтів після трансплантації печінки, у фаховій літературі повідомляють про частоту 2 % [4]. Незважаючи на низький рівень захворюваності, SOS може спричинити відмову трансплантату. Виникнення SOS трансплантату печінки слід припускати після виключення інших факторів, що можуть призводити до обструкції кровотоку в печінці, як-от криз відторгнення, гепатотропна вірусна інфекція, васкулобіліарні пошкодження. Можуть виникати такі ускладнення, як асцит, гідроторакс і спленомегалія.

Типові ознаки під час комп'ютерної томографії – дифузна гепатомегалія, плямисте гетерогенне посилення паренхіми печінки, стенозований або затемнений просвіт печінкової вени [6]. Гостре клітинне відторгнення є основним чинником виникнення SOS у реципієнтів LT [1,7]. Терапія азатиоприном – інший доведений фактор ризику SOS після трансплантації солідного органа [6], але нині його рідко призначають через гепатотоксичність.

Втім, у науковій літературі наводять все більше випадків виникнення SOS на тлі застосування кальцій-невринових інгібіторів. Такролімус – один із найширше використовуваних інгібіторів кальційневрину, що має доведену ефективність під час профілактики та лікування гострого відторгнення трансплантованих органів. Більше того, опубліковано дослідження, в яких показано гепатотрофічну дію цього препарату [10]. Патологіологічні механізми виникнення SOS на тлі застосування такролімусу остаточно не вивчено.

Нині лише один препарат схвалений для лікування SOS Європейським союзом та FDA – дефібротид. Од-

нак, враховуючи значну вартість і часті ускладнення, зокрема кровотечі, застосування цього препарату не є доцільним [3,5].

У пацієнта, клінічний випадок якого наведено, визначили високі концентрації такролімусу в крові, що посилювали його токсичність. Враховуючи, що доказів гострого кризу відторгнення не виявлено, а також зважаючи на відсутність інших факторів, припустили: високі концентрації такролімусу пролонгованої дії (препарат Енварсус) спричинили виникнення SOS у цього пацієнта.

Висновки

Такролімус пролонгованої дії (Енварсус) може зумовлювати виникнення SOS трансплантату печінки від живого родинного донора, якщо не виявлено інші можливі причини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 25.07.2023

Схвалено до друку / Accepted: 27.07.2023

Відомості про авторів:

Котенко О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8264-7374

Матвієнків А. О., лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0414-328X

Григорян М. С., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2579-9440

Мініч А. А., канд. мед. наук, лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1003-2095

Котенко І. О., лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9917-1314

Михайлюк О. С., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5940-8567

Information about the authors:

Kotenko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Matvienkiv A. O., MD, Intern, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Hryhorian M. S., MD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Minich A. A., MD, PhD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Kotenko I. O., MD, Intern, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Mykhailiuk O. S., MD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

References

1. Fan, C. Q., & Crawford, J. M. (2014, December 1). Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.10.002>
2. Jiang, J. Y., Fu, Y., Ou, Y. J., & Zhang, L. D. (2022). Hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by tacrolimus following liver transplantation: Three case reports. *World journal of clinical cases*, 10(36), 13408-13417. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i36.13408>
3. Kernan, N. A., Grupp, S., Smith, A. R., Arai, S., Triplett, B., Antin, J. H., Lehmann, L., Shore, T., Ho, V. T., Bunin, N., Iacobelli, M., Liang, W., Hume, R., Tappe, W., Soiffer, R., & Richardson, P. (2018). Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *British journal of haematology*, 181(6), 816-827. <https://doi.org/10.1111/bjh.15267>
4. Li, C., Ma, H., & Sun, C. (2022). Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome Post-Liver Transplantation: A Rare Complication of Tacrolimus. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 20(3), e347. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.049>
5. Nauffal, M., Kim, H. T., Richardson, P. G., Soiffer, R. J., Antin, J. H., Cutler, C., Nikiforow, S., Gooptu, M., Koreth, J., Romee, R., & Ho, V. T. (2022). Defibrotide: real-world management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome after stem cell transplant. *Blood advances*, 6(1), 181-188. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005410>
6. Ruiz-Manriquez, J., Kauffman-Ortega, E., Gamboa-Dominguez, A., Ríos-Valencia, J., Ramirez-Quesada, W., & Flores-García, N. C. (2021). Sinusoidal obstruction syndrome after liver transplantation: An interplay between thrombotic and immunological factors. A case report. *Journal of Liver Transplantation*, 2, 100018. <https://doi.org/10.1016/j.liver.2021.100018>
7. Sebagh, M., Azoulay, D., Roche, B., Hoti, E., Karam, V., Teicher, E., Bonhomme-Faivre, L., Saliba, F., Duclos-Vallée, J. C., & Samuel, D. (2011). Significance of isolated hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after liver transplantation. *Liver transplantation*, 17(7), 798-808. <https://doi.org/10.1002/lt.22282>
8. Shen, T., Feng, X. W., Geng, L., & Zheng, S. S. (2015). Reversible sinusoidal obstruction syndrome associated with tacrolimus following liver transplantation. *World journal of gastroenterology*, 21(20), 6422-6426. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6422>
9. Shin, N. Y., Kim, M. J., Lim, J. S., Park, M. S., Chung, Y. E., Choi, J. Y., Kim, K. W., & Park, Y. N. (2012). Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *European radiology*, 22(4), 864-871. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2333-x>
10. Starzl, T. E., Porter, K. A., Mazzaferro, V., Todo, S., Fung, J., & Franca-villa, A. (1991). Hepatotrophic effects of FK506 in dogs. *Transplantation*, 51(1), 67-70. <https://doi.org/10.1097/00007890-199101000-00010>