

پیشرفتهای اخیر در پیوند کبد در بیماری متابولیک

دکتر طاهره موسوی فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان

خلاصه: اخیراً اندیکاسیونهای و نتایج پیوند کبد در بیماریهای متابولیک بازبینی شده و این مقاله، مروری کوتاه با تمرکز

بر دستاوردها و پیشرفتهای جدید است. علل متابولیک نارسایی حاد کبدی که جدیداً تشخیص داده شده اند، مرور شده و پیامدهای پیوند در آنها مورد بحث قرار گرفته است. اندیکاسیونهای جدید پیوند در در بیماریهای متابولیک سیستمیک، و آخرین بروزرسانی در مورد نقش پیوند آگزیلاری و دومینو کبد (در این بیماریها) مورد بحث قرار گرفته است.

بیماریهای متابولیک کبد همچنان یکی از موارد مهم اندیکاسیونهای پیوند، شامل ۲۰٪ کودکان نیازمند پیوند، می باشد. نتایج طولانی مدت عالی است. شانس بقای ۱۰ ساله در بعضی اختلالات بیش از ۹۵٪ است، علاوه بر آنکه نقص متابولیک نیز بصورت دائمی اصلاح می گردد.

با توجه به چنین نتایجی، پیوند کبد بصورت فزاینده ای به منظور بهبود کیفیت زندگی و جلوگیری از آسیبهای نورولوژیک در بیماران مبتلا به MSUD و اختلال سیکل اوره که نقص ساختاری کبد ندارند، مورد استفاده قرار می گیرد. با توجه به این دستاوردها در بعضی مراکز تخصصی، بیماریهای متابولیک علت یک سوم موارد پیوند کبد می باشد.

پیوند کبد در نارسایی حاد کبد

نارسایی حاد کبد یک اورژانس پزشکی است و علتهای متعددی دارد و بدون پیوند پیش آگهی بسیار ضعیف است.

درمان بسیار به زمان وابسته است و نیازمند سرعت عمل در تشخیص علل قابل درمان و اختلالات برگشت پذیر می باشد. در اغلب موارد نارسایی شدید کبد، پیوند، درمان قطعی محسوب می شود.

اخیراً تعداد جدیدی بیماری متابولیک، عامل ایجاد کننده نارسایی حاد کبد بصورت راجعه شناخته شده اند. اگر تشخیص اختصاصی معلوم باشد می توان با انجام اقدامات پیشگیرانه، از حملات حاد و در نتیجه نیاز به پیوند

کبد اجتناب کرد.بعلاوه با مشخص شدن سیرطبیعی بیماری میتوان عمل پیوند را بصورت الکتیو انجام داد که گزینه انتخابی بهتری می باشد.

سندرم ولکات رالیسون

این بیماری نادر در اثر جهش در ژن EIF2AK3 ایجاد می شود و بصورت دیابت نوزادی و دیسپلازی اسکلتی تظاهر می کند.۸۰٪ موارد نارسایی راجعه کبد دارند .اغلب موارد با اقدامات حمایتی بهبود می یابند.با اینحال میزان مورتالیتی بالاست.

پیوند کبد بصورت کامل از حملات جلوگیری می کند.در بعضی موارد همزمان پیوند پانکراس هم بصورت موفقیت آمیزی انجام شده است.در مورد این بیماران مهم است که در زمان بیهوشی به احتمال دررفتگی مفصل اتلنتواکزیال ونحت فشارقرارگرفتن نخاع توجه شود.

Neuroblastoma amplified sequence(NBAS) deficiency

جهش درژن NBAS ، باعث حملات راجعه نارسایی حاد کبد می شود.این ژن کد کننده پروتیین انتقالی بین شبکه اندوپلاسمیک و دستگاه گلژی می باشد.

در کودکان از شیرخوارگی با افزایش حاد ترانس آمینازها،کواگولوپاتی شدید وانسفالوپاتی در جریان یک بیماری حاد تب دار ،تظاهر می کند.

باوجودیکه اولین حمله ممکن است کشنده باشد،اقدامات حمایتی موثر است.درمانها شامل کنترل شدید تب ، درمان اختلال انعقادی و انفوزیون اینترالیپید می باشد.بهبودی کامل بین حملات حاصل می شودودفعات حملات در بزرگسالی کاهش می یابد.

بعضی از کودکان قبل از رسیدن به تشخیص قطعی ،تحت پیوندقرار می گیرند.این اقدام شانس تکرارحملات را کاهش می دهد.درصورت مشخص شدن تشخیص قطعی،درمانهای پیشگیرانه کفایت می کند ولی ممکن است درموارد حملات شدید وراجعه به عنوان یک گزینه درمانی مدنظرباشد.

Valproate associated acute liver failure(VPA-ALF)

این عارضه مخرب درمان باVPA در حدود۱به هر ۴۰۰۰۰ مورد رخ می دهد، ودر کودکان با سن پایینتر، شایعتر است.معمولادراثرجهش در ژن POLG کدکننده DNA polymerase gamma ایجاد می شود.

انجام پیوند کبد در کودکان مبتلا، با پیش آگهی بسیار مخربی همراه است و در نهایت کودک با اختلال نورولوژیک پیشرونده و تشنج مقاوم به درمان از بین می رود. بنابراین، VPA-ALF کنترانیدیکاسیون مطلق پیوند کبد می باشد.

اخیرا پیچیدگی بیشتری در مورد این اختلال در مشاهدات مشخص شده است. اول اینکه بعضی کودکان مبتلا ممکن است با درمانهای حمایتی شامل N-acetylcysteine و کارنیتین بصورت خودبخودی بهبود می یابند. بعلاوه به نظر می رسد شدت حمله، اگر اولین حمله در سن بزرگسالی رخ دهد، به اندازه کودکان شدید نباشد.

در بالغین مبتلا پیوند کبد نتایج بهتری دارد. شاید به این دلیل که سن تظاهر نشاندهنده شدت نقص می باشد.

بنابراین با وجود اینکه VPA-ALF کنترانیدیکاسیون قطعی پیوند در کودکان می باشد، لزوماً به معنای کنار گذاشتن این روش درمانی در این بیماری نیست.

در بزرگسالان مبتلا که شواهد درگیری پیشرونده کبدی ندارند، ممکن است پیوند کبد یک گزینه موفق درمانی باشد.

Liver transplantation as an enzyme replacement strategy

با افزایش اعتماد به نتایج حاصله از پیوند کبد، می توان در تعداد وسیعتری از بیماریهای متابولیک که فاقد اختلال ساختاری کبد هستند نیز پیوند را مد نظر قرار داد. بهبود اطلاعات و فهم سیر طبیعی بعضی از اختلالات متابولیک پیشرونده و سیستمیک، ممکن است باعث شود نقشی هم برای پیوند کبد در مراحل اولیه، در نظر گرفته شود. بخصوص در مواردیکه فعالیت آنزیم کبدی بر روی متابولیسم خارج کبدی نیز تاثیرگذار است.

Ethylmalonic encephalopathy

علت این اختلال، کمبود آنزیم سولفوردی اکسیژناز در میتوکندری می باشد و منجر به تجمع سولفید هیدروژن بسیار سمی و متابولیت آن تیوسولفات می شود. و در نتیجه آن اختلال در عملکرد میتوکندری، اسیدوز لاکتیک و واسکولوپاتی شدید ایجاد می شود. در واقع بصورت سکتة مغزی مکرر، تشنج و تاخیر شدید سایکوموتور تظاهر می کند.

منبع عمده سولفید هیدروژن، فلور روده است، از طریق ورید پورت جذب می شود و با درمان آنتی بیوتیکی از مقدار آن کم می شود. علیرغم این درمانها، اغلب کودکان مبتلا قبل از ۱۰ سالگی می میرند.

پیوند کبد انتخاب مناسبی به نظر می رسد و باید بتواند سولفید هیدروژن تولید شده در روده ها را متابولیزه کند. ژن درمانی اختصاصی کبد در یک مدل حیوانی نیز به میزان قابل توجهی باعث اصلاح بیماری شده است.

در یک مورد از بیماری گزارش شده که نقص بیوشیمیایی قابل توجهی داشت، و پس از پیوند، بسرعت میزان تیوسولفات نرمال شد و مقدار لاکتات پلاسما و اتیل مالونات ادرار بصورت قابل توجه بهبود یافت. بعد از یک سال

فالوآپ، بیمار همچنان تاخیر تکاملی گلوبال دارد ولی پیشرفت تکاملی قابل توجهی داشته است و ضایعات جدیدی در MRI مغز وی ایجاد نشده است.

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy(MNGIE)

MNGIE یک بیماری کشنده است که بعلت کمبود تیمیدین فسفوریلاز ایجاد می شود. این کمبود باعث تجمع توکسیک تیمیدین و داکسی یوریدین و کمبود ثانویه DNA میتوکندریال می گردد. علائم بالینی شامل اختلال شدید عملکرد گوارشی و نورولوژیک می باشد. علائم دستگاه گوارش شامل انسداد کاذب مزمن روده است که اغلب نیاز به تغذیه کامل وریدی دارد.

علائم درگیری نورولوژیک متغیر است و شامل پتوز، وافتالموپارزی، نوروپاتی محیطی و میوپاتی می باشد. بیشترین شدت درگیری در دهه دوم عمر است و بندرت تا بعد از میانسالی زنده می ماند.

پیوند سلول بنیادی مانع پیشرفت بیماری می شود و در طولانی مدت در کسانی که زنده مانده اند درجاتی از بهبود عملکرد دیده شده است.

با اینحال پیوند سلول بنیادی با احتمال مورتالیتی بالایی همراه است و با توجه به اینکه تیمیدین فسفوریلاز در کبد وجود دارد، پیوند کبد در این بیماران مورد بررسی قرار گرفته است. یک مورد پیوند کبد گرفته شده از جسد، در یک مرد ۲۵ ساله گزارش شده است. بیمار درگیری شدید داشته و قادر به حرکت نبوده است. سو تغذیه شدید وابسته به تغذیه وریدی داشته است. بدنبال پیوند کبد، بسرعت سطح تیمیدین پلاسما نرمال شد. یک سال پس از پیوند بیمار توانست راه برو و تغذیه از طریق دهان بهبود یافت. در بیوپسی مجدد عضله میزان DNA میتوکندریال افزایش یافته بود. و در MRI مغز میزان لاکتات کاهش یافت.

جدول : اندیکاسیونهای پیوند کبد در بیماریهای متابولیک

بیماری متابولیک	نتیجه پیوند	توصیه های بالینی
انسفالوپاتی اتیل مالونیک	در یک مورد اصلاح بیوشیمیایی و بدنبال آن پیشرفت تکاملی دیده شد	پیوند کبد در شیرخواری بهترین شانس برای بقای عمر با بهترین کیفیت است.
کمبود اس - ادنوزیل هموسیستیین هیدرولاز	یک مورد اصلاح عملکرد کبد و پیشرفت واضح تکاملی دیده شد.	
انسفالوپاتی نوروگاستروایننتستینال میتوکندریال	پیوند سلول بنیادی موثر است ولی ریسک بالایی دارد، در یک مورد اصلاح بیوشیمیایی و بهبود عملکرد دیده شد	پیوند کبد باید در بالغین جوان قبل از شروع وابستگی به تغذیه وریدی و آنهایی که دهنده مناسبی برای پیوند سلول بنیادی ندارند انجام شود.
بیماری رفسام شیرخواری	پیوند باعث بهبود بیوشیمی می شود ولی پیشرفت شواهد بالینی دیده نمی شود.	در حال حاضر برای انجام پیوند کبد توجیهی وجود ندارد.

S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency (SAHHD)

انتقال گروه متیل در طیف وسیعی از فرایندهای سلولی نقش حیاتی دارد و عمدتاً در کبد تجمع دارد، هرچند در همه بافتها نیز وجود دارد. S-adenosylmethionine (SAM) یک دهنده متیل در بدن است و باعث تولید S-adenosylhomocysteine (SAH) می شود. و در نهایت SAH توسط آنزیم SAHH به هموسیستیین تبدیل می شود. SAHHD باعث ایجاد نسبت غیرطبیعی SAM به SAH می شود. که این خود منجر به مهار واکنشهای ترانس متیلاسیون در کل بدن می گردد. علائم بالینی در شیرخواری بصورت درگیری مولتی سیستمیک شامل میکروسفالی، تاخیر تکاملی، اختلال رشد و کوآگولوپاتی، ظاهر می شود.

در یک مورد گزارش شده که پیوند کبد باعث از بین رفتن اختلال انعقادی، افزایش قابل توجه محصولات متیله شده از کبد و بهبود نسبت SAM به SAH شده است. همزمان روند تکاملی پیشرفت قابل توجه پیدا کرد، اندازه دور سر رشد کرد و شواهد درگیری مغزی در MRI بهبودی یافت.

این مورد در واقع دلیل قوی و غیر مستقیمی است که نشان می دهد نرمال شدن نسبت SAM به SAH، باعث تسهیل فعالیت متیل ترانسفراز مغز می شود. این راه جدیدی در جهت عبور از سد مغزی نخاعی، با استفاده از تاثیر پیوند کبدبروی فرآیندهای داخل سلولهای مغزی، ارایه می دهد.

Infantile refsum disease (IRD)

باوجود اینکه خفیفترین فنوتیپ بالینی اختلال بیوژنز پروکسیزوم می باشد، IRD یک بیماری مخرب است و با علائم رتینیت پیگمنتوزا، کری حسی عصبی، تاخیر تکاملی شدید و بیماری مزمن کبد تظاهر می کند. کودکان مبتلا ممکن است تادیه دوم عمرزنده بمانند.

نقص پروکسیزوم سیستمیک است و از طریق افزایش اسیدچرب بازنجیره بسیار بلند (VLCFA)، افزایش پلاسمینوزن و فیتانیک اسید تشخیص داده می شود. در حال حاضر دو مورد بیمار که پس از پیوند کبد زنده مانده اند، گزارش شده است. هر دو در سال اول عمر پیوند شده اند. پیوند تاثیر متابولیک قابل توجه بصورت نرمال شدن سطح اسید فیتانیک، بهبود مقدار VLCFA داشته است. انتظار این است که نسبت به سایر افراد مبتلا در فامیل، وضعیت نورولوژیک بیمار پایدار بماند. باوجود این شواهدی به نفع بهتر شدن علائم چشمی و نورولوژیک دیده نشده است.

پیامدهای تجربه بالینی:

نتایج پیچیده بالینی، به میزان قابل توجهی باعث افزایش مسایل اخلاقی و دشواریهای کاربردی می گردد. زمانی که پیوند نامشخص است، بهترین اقدام آن است که چنین تصمیم گیری ای به یک Institutional review board یا سیستمی مشابه آن واگذار شود.

اولویت بندی این بیماران در نواحی ای که با کمبود شدید ارگان جهت پیوند مواجه است، در اغلب موارد مشکل ساز می شود.

عامل دیگری که باید در نظر داشت، این است که پیوند در مواردی که هدف اصلی پیشگیری از بدتر شدن روند نورولوژیک است، در مراحل اولیه انجام شود. و این اهمیت تشخیص هر چه زودتر را می رساند. و در بسیاری از موارد این درمان در نواحی ای قابل انجام است که غربالگری نوزادی انجام می شود. یا در مواردی که یک sibling مبتلا وجود دارد و تشخیص قبل یا حین تولد داده شده است.

با توجه به اطلاعات موجود و سیر بالینی مخرب بیماری، انجام پیوند کبد در شیرخواران مبتلا به اتیل مالونیک اسیدمی، و کمبود SAHH، معقول و منطقی می باشد هر چند منتظر اطلاعات بیشتر در مورد نتایج هستیم.

در مورد MNGIE می توان پیوند کبد را در بالغین جوان قبل از وابستگی به تغذیه وریدی، که دهنده مناسبی برای پیوند سلول بنیادی ندارند، در نظر گرفت.

در بیماری رفسام شیرخواری، تجاربی که تاکنون گزارش شده، پیوند کبد را به عنوان یک انتخاب مفید پیشنهاد نداده اند.

Domino and Auxliary liver transplantation

هرزمان نقص زمینه ای باعث ایجاد بیماری در کبد نشده باشد، احتمال استفاده از explanted liver به منظور انجام پیوند دومینو، وجود دارد.

در اینجای explanted liver به گیرنده ای پیوند می شود که انتظار می رود تظاهرات بالینی بروز نکند یا در صورت بروز بتوان به آسانی علائم را کنترل کرد.

رایجترین اندیکاسیون پیوند دومینو در دهنده های مبتلا به familial amyloid polyneuropathy است. اگرچه گیرنده تظاهرات بیماری را نشان خواهد داد ولی چندین سال طول می کشد و اگر در سنین بالاتر انجام شود، بر میزان بقای کلی بیمار تاثیری نخواهد داشت.

عمده تجربه بالینی در کودکان مربوط به بیماران MSUD است که بصورت موفقیت آمیزی در سایر بیماریهای کودکان شامل بیماریهای متابولیک نیز استفاده شده است.

پیوند دومینو در بیماران هیپرکلسترولمی فامیلیال، متیل مالونیک اسیدمی، و پروپیونیک اسیدمی، موفقیت آمیز بوده است. با اینحال اعضای پیوند شده از بیماران پورفیری حاد و اگزالوز، بسرعت باعث ایجاد درگیری شدید در گیرنده پیوند شده و نباید مورد استفاده قرار بگیرند.

در پیوند کبد به روش Auxiliary، کل کبد گیرنده برداشته نمی شود و فقط قسمتی از بافت کبد دهنده در محل کبد بیمار جایگزین می گردد. این روش فقط در مواردی انجام می شود که نقص اولیه باعث ایجاد بیماری کبد نشده باشد و انتظار می رود که اصلاح نسبی موثر باشد. فایده عمده پیوند آگزیلاری این است که خود بافت کبد به عنوان یک safty net نگهداشته شده و اگر پیوند ناموفق بود یا زن درمانی در دسترس قرار گرفت، می توان درمان سرکوب ایمنی را قطع کرد.

مهمترین ایراد پیوند آگزیلاری، این است که پروسس جراحی آن بسیار پیچیده است. در صورت تبحر جراح، این روش بسیار موثر است و در طولانی مدت عملکرد بافت پیوندی نرمال و پایدار خواهد بود.

با توجه به این، پیوند آگزیلاری بصورت گسترده مورد تایید و تصویب قرار نگرفته و بیشتر محدود به سندرم کریگلرنجار و در موارد بسیار انتخاب شده اختلال سیکل اوره و یا اسیدمی پروپیونیک می باشد.

روش پیوند آگزیلاری با روش domino auxiliary تقویت شده است. اولین مورد گزارش پیوند از یک کودک مبتلا به پروپیونیک اسیدمی به یک بیمار کریگلر نجار تیپ یک بصورت آگزیلاری در شرایط الکتیو می باشد. بدنبال آن نقص متابولیک بصورت کامل اصلاح شد. این نتیجه باعث افزایش احتمال پیوند انتقالی لوب چپ کبد بصورت الکتیو بین بیماران بابیماریهای مختلف متابولیک شده است.

روش domino در مورد هپاتوسیت‌های منتقله از یک بیمار مبتلا به GSD type 1 (بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک) و پیوند به یک بیمار مبتلا به فنیل کتونوری شدید انجام شده است. در نتیجه آن کنترل متابولیک بهبود یافت ولی متاسفانه ادامه پیدا نکرد. قبل از آنکه این روش کاربرد بالینی پیدا کند نیاز است که تکنیک‌های جدید به منظور بهره‌وری بهتر در دسترس باشد.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28168361>