

# Tarmtransplantation

Första svenska tunntarmstransplantationen till en vuxen patient med pseudoobstruktion

## Författare

FRANS DURAJ

specialistläkare, transplantationskirurgiska klinikerna, Huddinge sjukhus och Akademiska sjukhuset, Uppsala (HSAS)

GREGER LINDBERG

docent, överläkare, medicinskt gastrocentrum, Huddinge sjukhus

CARL-GUSTAV GROTH

professor, överläkare, transplantationskirurgiska klinikerna, Huddinge sjukhus och Akademiska sjukhuset, Uppsala (HSAS)

LENNART ELEBORG

överläkare, anestesikliniken, Huddinge sjukhus

ANNIKA WERNERSSON

med dr, specialistläkare, avdelningen för patologi, Huddinge sjukhus

LARS SARASTE

specialistläkare, anestesikliniken, Huddinge sjukhus

STAFFAN MEURLING

docent, överläkare, barnkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

JOHAN WALLANDER

överläkare, barnkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

JAN WAHLBERG

docent, överläkare, transplantationskirurgiska klinikerna, Huddinge sjukhus och Akademiska sjukhuset, Uppsala (HSAS)

JAN EJDERHAMN

med dr, överläkare, barnmedicinska kliniken, Huddinge sjukhus

HENRYK WILCZEK

docent, överläkare, transplantationskirurgiska klinikerna, Huddinge sjukhus och Akademiska sjukhuset, Uppsala (HSAS)

**Framför allt utvecklingen av nya immunsuppressiva medel har markant förbättrat resultaten efter tarmtransplantation, som är ett behandlingsalternativ för patienter som på grund av grav tarmsjukdom blivit beroende av total parenteral nutrition. År 1997 genomfördes vid Huddinge sjukhus den första tunntarmstransplantationen i Sverige till en vuxen patient. Förloppet beskrivs och en lägesrapport ges över hur långt man kommit internationellt avseende tarmtransplantation.**

Patienter som inte kan livnära sig genom enteral näringstillförsel kan behandlas med total parenteral nutrition (TPN) under många år. Livskvaliteten är dock otillfredsställande på grund av bundenheten till dropp och problem med den vaskulära infarten [1-3]. Behandlingen kan också kompliceras av infektioner och leverpåverkan [4-9].

Hos patienter med buksmärter kvarstår smärtorna ofta efter det att patienterna börjat med TPN.

## Historik

Ett alternativ för dessa patienter är tarmtransplantation. Det första försöket med human tarmtransplantation gjordes 1967 av Lillehei och medarbetare [10]. Under de följande åren gjordes ytterligare enstaka försök, men resultaten var dåliga på grund av kirurgiska komplikationer, infektioner och rejektion av transplantatet [11-15].

Den första lyckade tarmtransplantationen utfördes 1988 i Tyskland [16]. Patienten kunde upphöra med sin parenterala nutrition och överlevde två år med fungerande tarmtransplantat. Den första kombinerade lever-tunntarms-transplantationen gjordes i början av 1990-talet i London, Ontario, Kanada [17]. Kort därefter gjordes den första multiviscerala transplantationen i Pittsburgh, USA [18].

I Sverige utfördes 1990 en tunn-

tarmstransplantation i Uppsala. Mottagaren var en 1-årig flicka med kongenital aganglionos. Tarmgraftet fungerade, men rejektion och sepsis gjorde att patienten avled efter åtta veckor [19].

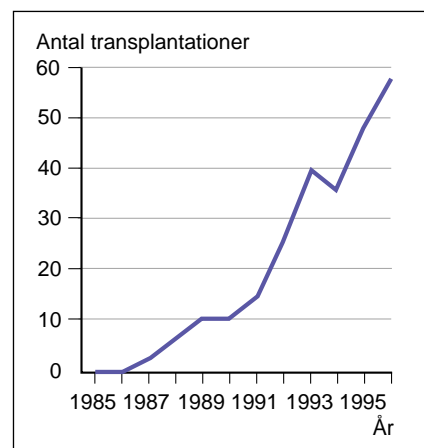
I början av 1990-talet började man i Pittsburgh, USA, att använda det nya immunsuppressiva medlet tacrolimus (Prograf) vid tarmtransplantation, och man kunde snart rapportera förbättrade resultat [20, 21]. Detta ledde till ett förnyat intresse för tarmtransplantation, och antalet transplantationer i världen har därefter undan för undan ökat (Figur 1).

Totalt har nu nästan 300 tarmtransplantationer utförts i världen; flertalet av patienterna har behandlats med tacrolimus. Detta medel har i stort sett samma verkningsmekanism som cyklosporin, men är mer effektivt när det gäller att förhindra rejektion. Biverkningspanoramata är också lika, men tacrolimus är mer neurotoxiskt och diabetogent än cyklosporin.

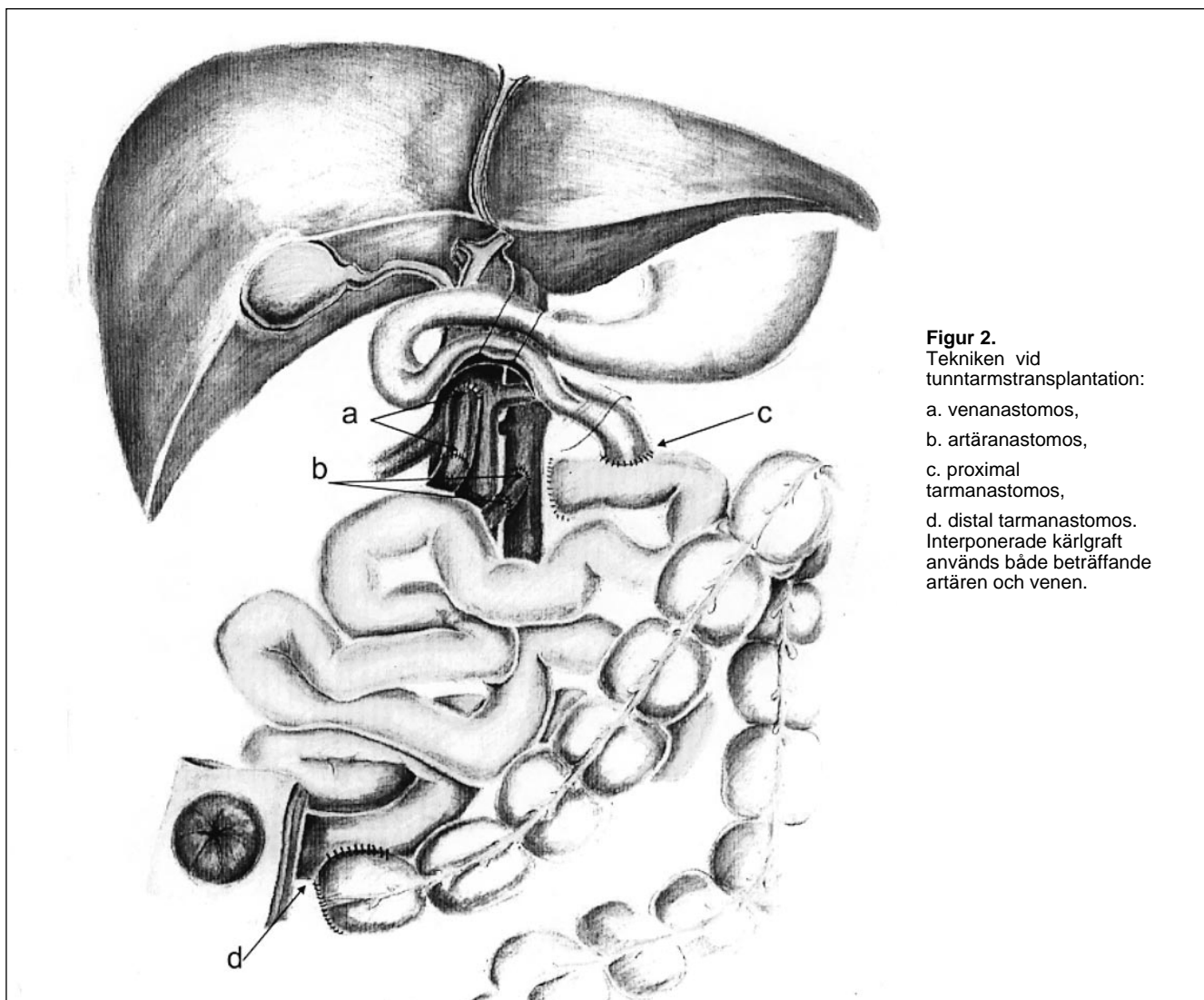
Båda medlen kan också ge njurpåverkan.

## Hur går tarmtransplantationen till?

Tunntarmen tas i de flesta fall tillvara från en just avliden; i några fall har



**Figur 1.** Antalet tarmtransplantationer i världen fram till februari 1997 (från the International Transplant Registry's hemsida, London Health Sciences Center, London, Ontario, Kanada. Registeransvarig: Dr D Grant. Internetadress: <http://www.lhsc.on.ca/itr/>)



**Figur 2.**  
Tekniken vid tunntarmstransplantation:  
a. venanastomos,  
b. artäranastomos,  
c. proximal tarmanastomos,  
d. distal tarmanastomos.  
Interponerade kärlgraft används både beträffande artären och venen.

man transplanterat ett tarmsegment från en nära anhörig. Tarmen kyls genom intraarteriell infusion med en kall organperfusionslösning (UW-lösning). Arteria och vena mesenterica superior framprepareras. Tarmen delas proximalt strax efter övergången duodenum-jejunum, och distalt strax ovan ileocekalvalveln. Tunntarmen är känslig för ischemi, varför transplantation bör ske så snart som möjligt efter uttagandet, dock senast inom 16 timmar [22]. Flertalet patienter har fått sin sjuka eller skadade tarm resekerad tidigare, hos några måste den sjuka tarmen avlägsnas innan transplantatet sätts på plats.

Transplantatets artär anastomoseras till mottagarens aorta, medan venen anastomoseras till vena porta eller vena cava (Figur 2). Graffets proximala ände sys till recipientens duodenum. Distalt anlägger man en ileostomi samtidigt som man gör ileokolisk anastomos sida-till-sida (Figur 2). Efter transplantationen undersöks transplantatet med frekventa endoskopier via ileostomi. I samband med skopierna tas multipla

vävnadsbiopsier på olika nivåer. Rejektionsdiagnostiken baseras på en kombination av kliniska symtom, endoskopisk bild och histopatologiska fynd [23] (Figur 3b).

#### Indikation

Kandidater för tarmtransplantation är patienter med otillräcklig tarmfunktion. Orsaken kan vara:

*Korta tarmens syndrom.* Man har tvingats avlägsna större delen av patientens tunntarm på grund av grava cirkulationsstörningar (kärltrombos, volvulus), inflammation (nekrotiserande enterokolit, Crohns sjukdom), kongenital bukväggsdefekt med tarpaketet utanför buken hos nyfödda (gastroschisis), trauma eller tumörsjukdomar (desmoidtumörer, Gardners sjukdom).

*Otillräcklig absorption från tarmen* på grund av mikrovillusatrofi, sekretorisk diarré och autoimmun enterit.

*Bristfällig tarmmotilitet*, vilket förekommer vid pseudoobstruktion, konge-

nital aganglionos, intestinal visceral neuropati och visceral myopati. Patienterna drabbas av svåra smärtor och nedsatt näringsupptag.

Tarmtransplantation bör övervägas då:

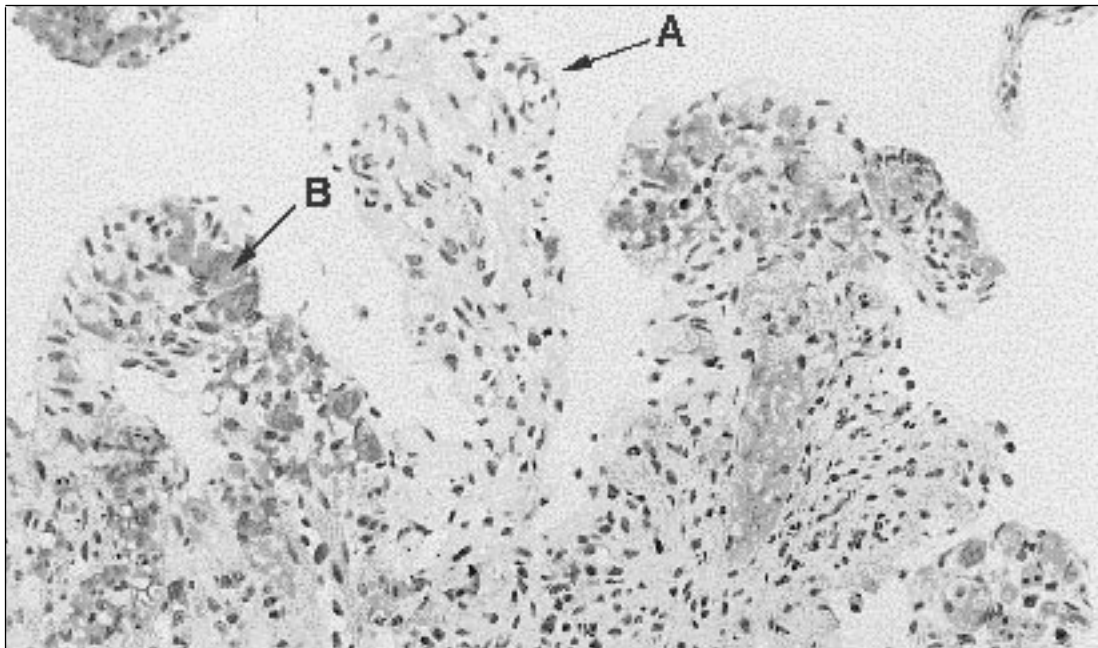
1. patienten inte längre har någon infart till blodbanan eller drabbas av återkommande septikemier på grund av sina vaskulära infarter;
2. patienten håller på att utveckla en allvarlig leverskada som en följd av långvarig TPN;
3. svåra buksmärter föreligger.

Kontraindikationer mot tarmtransplantation är pågående allvarlig infektion, malignitet och aids.

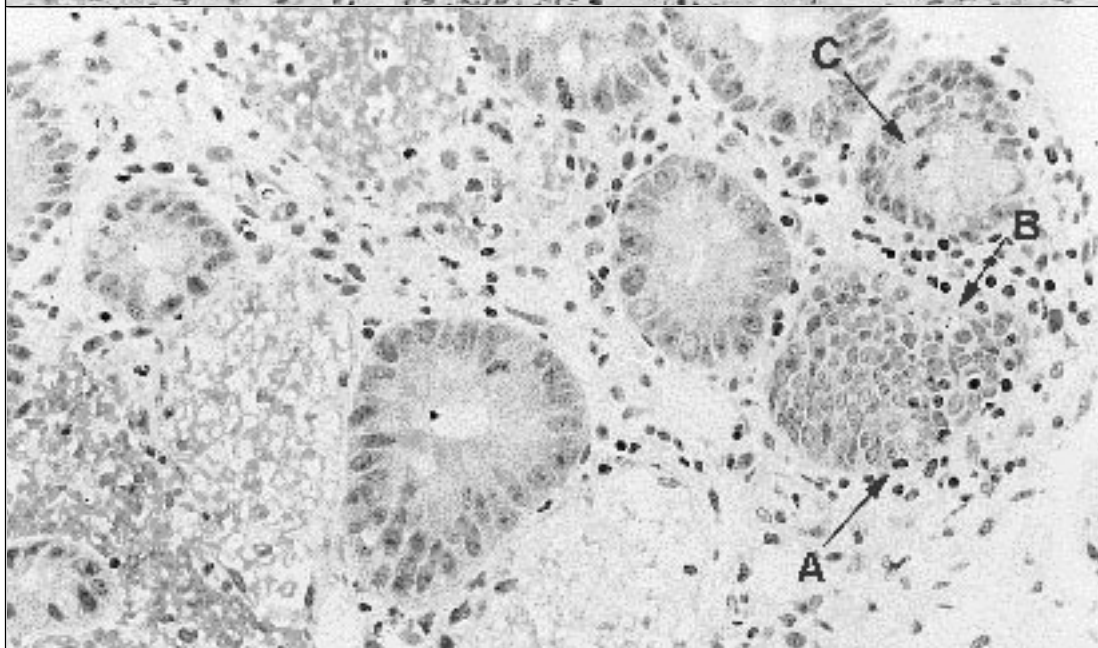
#### Internationellt register

De internationella resultaten finns sammanställda i ett tarmtransplantationsregister [24]. Till och med februari 1997 hade 33 centra i elva länder rapporterat 273 transplantationer hos 260 patienter.

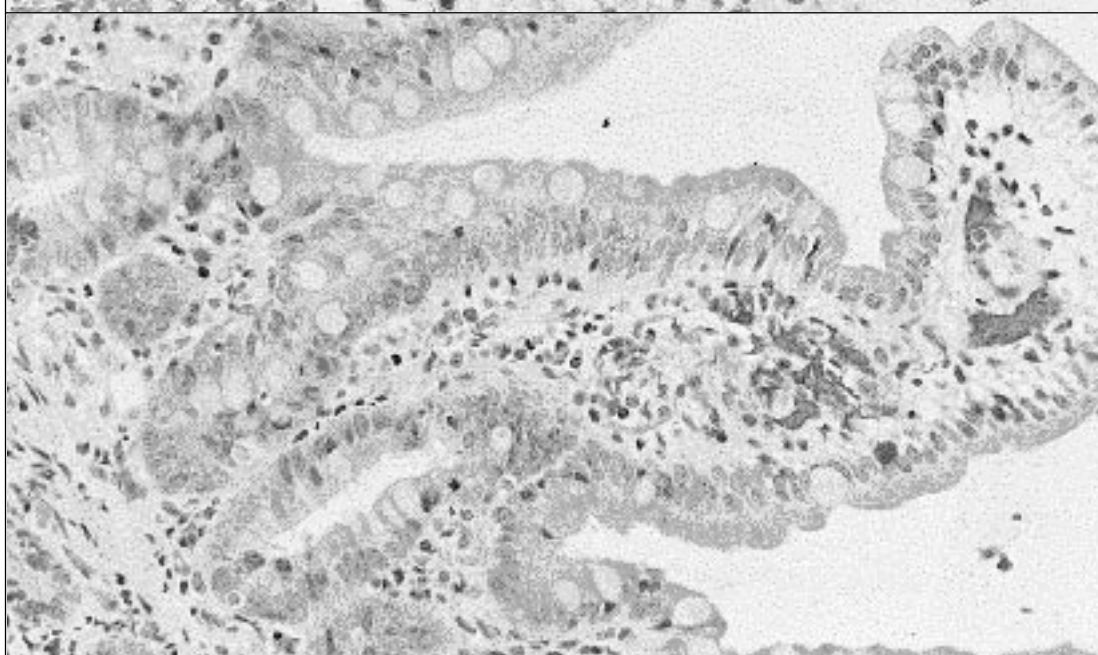
Materialet är indelat i tre kategorier: tunntarmstransplantation (n=113),



**Figur 3a.** Tunntarmsslemhinna med tecken på ischemiskada och avsaknad av kryptepitel (A), nekros i kryptor samt blödning (B). Biopsi tagen tre dygn efter transplantation (förstoring 65x).



**Figur 3b.** Tunntarmsslemhinna med tecken på akut rejektion cirka tio dagar efter tarmtransplantation. I lamina propria ses en inflammation av blandtyp och lymfocytär attack på kryptepitelet (A). Notera även förekomsten av apoptoskroppar (B) samt tecken på regeneration i form av mitoser (C) (förstoring 65x).



**Figur 3c.** Tunntarmsslemhinna med hyperemi i lamina propria och välutvecklade villi två månader efter transplantationen (förstoring 65x).

kombinerad lever–tarmtransplantation (n=130) och multivisceral transplantation (n=30).

Resultaten har förbättrats betydligt under de senaste fyra till fem åren. Patientöverlevnaden efter ett år rapporteras nu vara 83 procent efter isolerad tunntarmstransplantation, 66 procent efter kombinerad lever–tunntarmstransplantation och 59 procent efter multivisceral transplantation. Då det gäller antalet patienter med fungerande transplantat är siffrorna 65, 64 respektive 51 procent [7, 25]. Ca 80 procent av patienterna med ett fungerande tarmtransplantat är helt fria från TPN och nutrierar sig per os [25, 26].

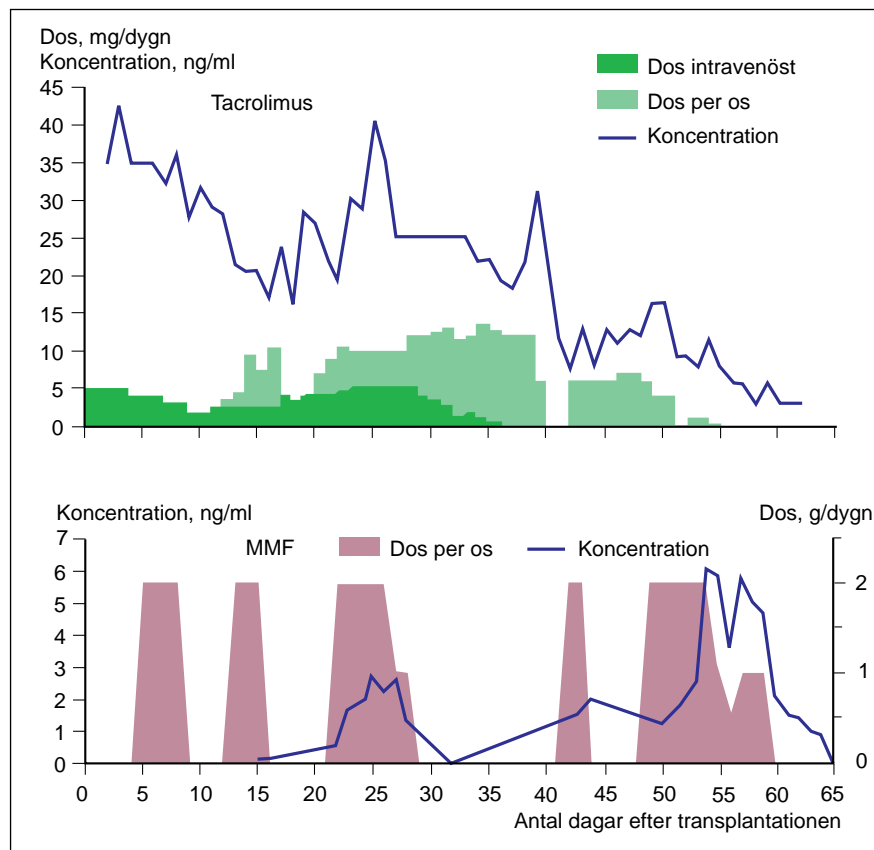
Orsaken till förlust av transplantatet är oftast rejektion, kärltrombos eller infektion. De vanligaste dödsorsakerna är sepsis och multiorgansvikt.

### Den första vuxna patienten

Den 25 april 1997 genomgick en 52-årig kvinna en tunntarmstransplantation på Huddinge sjukhus. Hon hade genomgått en ileocekalresektion 23 år tidigare och en bräckoperation för elva år sedan. Hon hade cirka 15 års anamnes på buksmärtor med tarmmotilitetsstörningar på grund av kronisk neurogen intestinal pseudoobstruktion. På grund av sina tarmbesvär hade patienten under de senaste nio åren varit helt beroende av TPN. Hon hade haft återkommande svåra buksmärtor, vilka krävt behandling med stora mängder analgetika, inklusive opiater. Sedan ett par år hade hon drabbats av återkommande septikemier relaterade till de intravenösa katetrarna, och under det senaste året hade hon två gånger fått lungembolier.

Man beslöt att utreda patienten med tanke på tarmtransplantation. Då påvisades en trombos av vena cava superior, vilket innebar att patientens enda ingång till blodbanan bestod av en port-cath placerad i vänster vena subclavia. Kvinnans svåra situation beträffande infarter och hennes svåra buksmärtor bedömdes utgöra indikation för tunntarmstransplantation.

Donatorn vägde 42 kg, recipienten 58 kg. Vid donatoroperationen togs hela tunntarmen (2,6 m) inklusive mesenteriet tillvara. Vid transplantationen avlägsnade man först patientens sjuka tunntarm. Transplantatet revaskulariserades därefter genom att arteria och vena mesenterica superior anastomoserades till recipientens bukaorta respektive vena cava inferior nedom njurkärlet. I båda fallen interponerades man kärlgraft som tagits tillvara från donatorn (Figur 2). Tarmanastomoserna gjordes såsom beskrivits ovan (Figur 2). Det operativa ingreppet tog 10 timmar, den kalla ischemitiden blev 13 timmar och 10 minuter. Efter revaskularisering



**Figur 4.** Dosering och blodnivåer av tacrolimus och mykofenolatmofetil (MMF). Efter oral behandling förelåg klart mätbara blodnivåer av såväl tacrolimus som MMF, vilket visar att den transplanterade tarmen kunde resorbera tarminnehåll.

fick tarmtransplantatet normal färg och man såg tydlig peristaltik. Immunsuppressiv behandling gavs med tacrolimus och prednisolon.

Enligt erfarenheterna från amerikanska centra eftersträvades under de första veckorna efter transplantationen en högre blodnivå av tacrolimus, 20–30 ng/ml (Figur 4), än vad som används vid lever- och njurtransplantation, där nivåer ligger omkring 10–20 ng/ml.

### Komplicerat efterförlopp

Förloppet efter transplantationen blev komplicerat. De första postoperativa dagarna utvecklade patienten massiva kroppssvullnader och ökade 20 kg i vikt. Uppenbarligen förelåg ett kapillär-läckagesyndrom. Det hela vände dock efter omkring en vecka, ödemerna gick i regress och vikten normaliserades. Den första tarmbiopsin på dag 3 visade avsaknad av tarmepitel, vilket bedömdes bero på ischemiskada (Figur 3a).

Mot slutet av den första postoperativa veckan blev patienten allmänt påverkad och fick akuta buksmärtor samt patologiska lever- och pankreasprov. Bukstatus föranledde explorativ laparotomi, med negativt fynd. Laparotomin komplicerades av en intraabdominell blödning, som dock upphörde efter tolv timmar. Symtombilden antogs vara orsakad av en immunreaktion, rejektion och/eller transplantat kontra värdreaktion. Tarmbiopsi bekräftade att akut rejektion förelåg (Figur 3b).

Patienten fick steroider och förbättrades successivt. Från och med nu behandlades hon också med mykofenolatmofetil, MMF (CellCept), också detta ett nytt immunsuppressivt medel (Figur 4). Förnyade tarmbiopsier visade en återuppbyggnad av mukosan och inga rejektionstecken (Figur 3c). Absorptionen från tarmen förbättrades och man kunde påbörja enteral nutrition via sond. Inga specifika absorptionsstudier gjordes, men oral behandling med tacrolimus och MMF gav upphov till mätbara nivåer i serum (Figur 4).

Efter cirka fyra veckor kunde patienten tas ur respirator, sitta på sängkanten och dricka. Några dagar senare försämrades hon dock plötsligt med epileptiforma kramper och gick därefter i koma. Neurologisk utredning talade för att en toxisk encefalit förelåg. Då denna kunde tänkas bero på de höga blodnivåerna av tacrolimus avbröts den intravenösa tacrolimusmedicineringen och den orala tacrolimusdosen sänktes (Figur 4). Antiepileptikabehandling insattes, men patienten förblev komatös och hade bestående epileptiform aktivitet.

Under den sjätte postoperativa veckan utvecklade hon igen ett kapillär-läckagesyndrom och oliguri. Tarmbiopsi



visade ingen rejektion, men tarmslemhinnan var bakteriellt angripen. Både antibiotika och steroider sattes in, varvid urinmängderna ökade och en klinisk förbättring noterades. Den epileptiska aktiviteten kvarstod dock. I vecka 8 avbröts behandlingen med tacrolimus och i stället gavs sirolimus, ett nytt immunsuppressivt läkemedel som inte är neurotoxiskt. Förnyade tarmbiopsier visade ischemiska förändringar i mukosan, dock ej rejektion. Dag 64 efter transplantationen försämrades patienten med anuri och grav metabolisk acidos, vilket snabbt ledde till mors.

Obduktionen visade lungödem, pneumoni i resolution, akut lunginfarkt, fibrinös perikardit och akut mjältinfarkt. Centrala nervsystemet visade varierande bortfall av nervceller och förekomst av astrocyter av Alzheimerstyp II, vilket ofta ses vid tillstånd med grav toxisk påverkan eller leverfunktionsstörning. Tunntarmsgraftet uppvisade akut infarcering beroende på mikroembolisering med färsk fibrin tromber, men ingen rejektionsbild. Det finala förloppet bedömdes vara orsakat av sepsis med intravasal koagulation.

### Diskussion

Rejektion och infektion utgör de stora problemen vid tarmtransplantation. Rejektioner uppträder oftare och med större kraft efter tarmtransplantation än efter andra organtransplantationer [7, 27, 28]. Anledningen till denna rejektionsbenägenhet skulle kunna vara den stora mängden lymfoid vävnad i tarmväggen [7, 27, 28]. Den lymfoida vävnaden kan också ge upphov till en »omvänd» immunreaktion, där tarmens lymfocyter attackerar recipientens vävnader, s k transplantat kontra värdreaktion [7, 27, 28].

Först när man börjat använda tacrolimus i stället för cyklosporin har man uppnått acceptabel immunkontroll [7, 20, 29]. Under den första tiden efter transplantationen måste tacrolimus ges intravenöst, vilket ökar risken för toxicitet. Patienten tolererade å ena sidan den höga dosen väl; så t ex var serumkreatininvärdet opåverkat. Endast en akut rejektion uppkom, och denna kunde behandlas med framgång. Å andra sidan bidrog behandlingen med tacrolimus i hög dos sannolikt till de svåra neurologiska symtom som drabbade patienten. Tacrolimus är neurotoxiskt, och svårare symtom från centrala nervsystemet, som afasi, personlighetsförändring och koma, finns rapporterade. Patientens död i sepsis var sannolikt också relaterad till den intensiva immunsuppressiva behandlingen med flera olika potenta medel.

Tarmtransplantation är idag ett behandlingssalternativ för patienter som på

grund av grav tarmsjukdom blivit beroende av kronisk TPN-behandling och som saknar venös ingång eller har försämrad leverfunktion. Svåra buksmärter kan vara en bidragande indikation. Antalet patienter som behöver tarmtransplantation är litet, i Sverige troligen omkring fem patienter per år, av vilka några är små barn.

Vi tror att vår mångåriga erfarenhet av njur-, pankreas- och levertransplantation, liksom vårt kunnande i fråga om immunsuppressiv behandling med såväl gamla som nya medel, utgör en god grund för framtida tarmtransplantationer. Det bör sålunda vara möjligt att snabbt uppnå en acceptabel resultatnivå.

### Referenser

- Rombeau J, Rolandelli R. Enteral and parenteral nutrition in patients with enteric fistulas and short bowel syndrome. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 551-71.
- Dollery C, Sullivan I, Bauraind O, Bull C, Milla P. Thrombosis and embolism in long-term central venous access for parenteral nutrition. *Lancet* 1994; 344: 1043-5.
- Sax H, Bower R. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Journal of the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* 1988; 12: 615-8.
- Woodward J, Mayer D. The unique challenge of small intestinal transplantation. *Br J Hosp Med* 1996; 56(6): 285-90.
- Schmitt-Sommerfeld E, Synder G, Rossi T, Lebenthal E. Catheter-related complications in 35 children and adolescents with gastrointestinal disease on home parenteral nutrition. *J Pediatr* 1990; 117: 148-51.
- Lillehei R, Idezuki Y, Femmster J, Dietzman R, Kelly W, Merkel F et al. Transplantation of stomach, intestine and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery* 1967; 62(4): 721-41.
- Kirkman R. Overview: small bowel transplantation. *Transplantation* 1984; 437: 429-33.
- Fortner J, Sichuk G, Litwin S, Beattie E. Immunological responses to an intestinal allograft with HLA identical donor-recipient. *Transplantation* 1972; 14: 531-5.
- Pritchard T, Kirkman R. Small bowel transplantation. *World J Surg* 1985; 9: 860-7.
- Deltz E, Schroeder P, Gundlach M, Hausmann M, Leimenzoll G. Successful clinical small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2501.
- Grant D, Wall W, Mimeault R, Zhong R, Ghent C, Garcia B et al. Successful small bowel/liver transplantation. *Lancet* 1990; 335: 181-4.
- Starzl T, Demetris A, Murase N, Ildstad S, Ricordi C, Trucco M. Cell migration, chimerism and graft acceptance. *Lancet* 1992; 339: 1579-82.
- Knutson L, Meurling, S, Wahlberg J, Ewald O, Hällgren R, Tufveson G. Functional studies on the human transplanted small intestine. *Clin Transpl* 1993; 7: 151-7.
- Todo S, Reyes J, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Lee R, Tzakis A et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg* 1995; 222(3): 270-82.
- Ploeg R, D'Allesandro A. Intestinal transplantation: a clinical update. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(212): 79-89.
- Lee R, Nakamura K, Athanassions C, Tsamandas A, Abu-Elmagd K, Furukawa H et al. Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology* 1996; 110: 1820-34.

- The International Transplant Registry. London Health Sciences Center: London, Ontario, Canada, 1997.
- Grant D. Current results of intestinal transplantation. *Lancet* 1996; 347: 1801-3.
- Asfar S, Atkison P, Ghent C, Duff J, Wall W, Williams S et al. Small bowel transplantation: a life-saving option for selected patients with intestinal failure. *Dig Dis Sci* 1996; 41(5): 875-83.
- Clark C. The immune response in small bowel transplantation. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78: 97-102.

*En fullständig referenslista kan erhållas från professor CG Groth, transplantationskirurgiska kliniken, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.*

*Se även medicinsk kommentar i detta nummer.*

### Summary

#### The first Swedish small bowel transplantation in a case of intestinal pseudo-obstruction

Frans Duraj, Greger Lindberg, Carl-Gustav Groth, Lennart Eleborg, Annika Wernersson, Lars Saraste et al

*Läkartidningen* 1998; 95: 3172-6

Recent advances, first and foremost the development of new immunosuppressive agents, have markedly improved the outcome of intestinal transplantation, which is a treatment option for patients with serious intestinal diseases who have become dependent on total parenteral nutrition. The first small bowel transplantation in Sweden was performed at Huddinge Hospital in 1997, in an adult patient with intestinal pseudo-obstruction. The article reports the course of this patient and an update of international progress in intestinal transplantation.

*Correspondence:* Professor Carl-Gustav Groth, Dept of Transplantation Surgery, Huddinge sjukhus, S-141 86 Huddinge.