Anaesthesia and the transplanted patient

Michael D. Sharpe MD FRCPC

Over half a million people worldwide have had a solid organ transplant (Table I)¹ and improvements in immunosuppressive therapy regimens, prophylaxis and early aggressive therapy of infectious complications have resulted in increased actuarial survival rates. As a result of the growth and success of transplant surgery, this has resulted in a substantial number of patients with transplanted organs who now present for non-transplant surgery.

Preoperative assessment

The standard preoperative investigations are listed in Table II. The objectives of the preoperative assessment should include assessment of: (1) function of the transplanted organ, (2) function of other organs that may be compromised either due to current immunosuppressive therapy or secondary to transplanted organ dysfunction and, (3) the presence of either infection or rejection should always be considered and ruled out. All transplant patients are enrolled in a follow up programme and useful information with respect to graft function and recent diagnostic tests (e.g., pulmonary function tests, transplant organ biopsy) should be obtained either from the patient or the patient's physician involved in transplant organ surveillance. Immunosuppressive therapy should be continued throughout the perioperative period with no dosage adjustment unless otherwise indicated by the serum drug concentrations.

Anaesthesia management

No anaesthetic technique has been shown to be superior in the transplanted patient, however, a combination of opioid, inhalational agent and muscle relaxant has been the most common one described.²⁻⁴ Oral tracheal intubation is preferred over nasal intubation due to the possibility of infection caused by disseminated nasal flora.² Since relatively innocuous pathogens in non-immunocompromised patients as well as instrumentation of contaminated mucosal surfaces (e.g., dental and gynaecological surgery) may cause severe infections in transplant patients due to their altered immune systems, aseptic techniques must be strictly adhered to during instrumentation and intravascular cannulation. It may be prudent to administer an antistaphylococcal medication prior to intravascular cannulation although no data support this practice. Other perioperative prophylactic

antibiotics will be dictated by the surgical procedure as recommended by the surgeon.

Anaesthetic considerations related to the transplanted organ

Heart

Altered physiology

The transplanted heart has lost all sympathetic, parasympathetic and sensory innervation. This results in a resting heart rate of 90–100 beats per minute due to the loss of normal resting vagal tone. A cuff of native atria is left in the recipient for surgical anastomosis to the donor heart. Thus, there are two P waves on the ECG which represents activity of the transplanted SA node as well as the native SA node. The latter activity does not cross the suture line and, therefore, has no influence on the transplanted heart rate or conduction. Denervation also disrupts neuronal mediated reflexes. As a result, the responses to laryngoscopy, carotid sinus massage and Valsalva manoeuvres, as well as, the baroreceptor reflexes will be lost.⁵ Therefore, the absence of tachycardia secondary to light anaesthesia may affect our ability to detect an inadequate level of anaesthesia. Drugs known to increase or decrease heart rate through vagal or sympathetic neuromechanisms, (pancuronium, atropine, glycopyrrolate, scopolamine, anticholinesterases) will be disrupted. However, muscarinic receptors remain intact and denervation hypersensitivity to both endogenous and exogenous catecholamines may occur. Therefore, direct acting drugs (e.g., isoproterenol, adrenaline, ephedrine) will cause appropriate responses from the heart. With the loss of the baroreceptor reflex, the patient with the denervated transplanted heart may initially show an exaggerated response to hypovolaemia with a profound decrease in mean blood pressure followed by an exaggerated hypertensive response, due to an increase in endogenous catecholamine release. The Frank-Starling mechanism

From The Department of Anaesthesia, University of Western Ontario and W.E. Spoerel Intensive Care Unit, University Hospital, London, Ontario N6A 5A5.

Phone: (519) 663-3282. Fax: (519) 663-3079.

TABLE I Organ transplants performed worldwide (to 1994)¹

	<i>Kidney</i>	<i>Heart</i>	<i>Heart/Lung</i>	<i>Lung</i>	<i>Liver</i>	<i>Pancreas*</i>
Canada	12,641	1,447	80	315	1,584	12 (35)
USA	153,470	18,642	557	2,585	23,829	1,045 (4,094)
Foreign	182,991	15,185	1,367	3,886	15,426	550 (1,499)
World	349,102	35,274	2,004	4,201	40,839	1,607 (5,628)

*Number in parentheses refers to kidney/pancreas transplants.

TABLE II Preoperative investigations

Serum
– CBC
– Electrolytes, Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺
– Urea, creatinine
– Glucose
– AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin
– Amylase, lipase
– Urinalysis
– INR (PT), PTT
– Blood gas analysis
ECG
Chest radiograph
Pulmonary function tests (lung transplants)
Echocardiogram (heart transplants)

(pressure-volume relationship) remains intact and plays an important compensatory determinant of cardiac output. Therefore, it is important to maintain adequate preload particularly prior to induction of anaesthesia with careful titration of any agent that may reduce systemic vascular resistance. Atrial and ventricular arrhythmias are common but their frequency decreases with prolonged survival; an increase in their frequency may suggest rejection. The arrhythmias are successfully treated with the usual antiarrhythmic therapy. A small proportion of patients will require permanent pacemakers due to persistent bradyarrhythmias.

Chronic side effects

Chronic graft rejection, infection and accelerated graft atherosclerosis are the main complications occurring in the post-transplant period.⁶ Rejection is the major cause of mortality and morbidity and most instances occur within the first three months of transplantation with the highest incidence occurring at four to six weeks. The majority of rejection episodes will respond to increasing steroid doses which subsequently increases the risk for infectious complications. Acute rejection is characterized by biventricular dysfunction with signs and symptoms of congestive heart failure. Intraoperative morbidity is increased during graft rejection, therefore an

endomyocardial biopsy may be necessary to rule out this complication before surgery. The presence of severe coronary atherosclerosis is always a concern in the transplant patient in which an ischaemic denervated heart may not elicit angina; although sympathetic reinnervation and, hence, sensory innervation may occur in patients who develop angina associated with ischaemia occurring years after transplant. Angiographic evidence of coronary artery disease is present in 10–20% at one year and up to 50% of patients at five years post-transplant. Other predisposing factors to coronary artery disease include hypertension, hyperlipidaemia, diabetes and smoking. It is important to determine whether the patient has noticed changes in exercise tolerance or whether symptoms such as fatigue or shortness of breath are present which may indicate heart failure secondary to ischaemia or rejection. Endomyocardial biopsy results and other tests of heart function (i.e., echocardiography) may be obtained from the cardiologist involved in the surveillance of the heart transplant patient and this information may be useful to compare with the patient's present status.

Perioperative management

Maintenance of adequate preload is important prior to induction of either general or regional anaesthesia to minimize the potential hypotensive response to various anaesthetic agents. Because indirect vagolytic drugs such as atropine are ineffective in increasing heart rate, direct acting chronotropic agents such as ephedrine or isoproterenol should be readily available. Depending upon the surgical procedure, intraarterial and central venous pressure monitoring and insertion of a pulmonary artery catheter may be warranted, particularly for thoracic or abdominal procedures.

Liver

Preoperative assessment

Immediately following liver transplantation, there is a considerable increase in all liver enzymes which gradu-

ally decline over the next two to three weeks; serum bilirubin concentration will usually return to normal levels by three months. The preoperative visit should involve inquiry regarding symptoms relating to liver function such as new onset of jaundice, pruritus, changing colour of the feces/urine and, particularly, changes in weight and ankle/abdominal swelling.⁷ Serum determination of liver enzymes and biochemical tests of liver function (e.g., albumen, INR) need to be performed. Two weeks after transplantation, the liver's synthetic ability is usually normal and, therefore, one would anticipate near normal serum enzymes, glucose and INR at this time. Abnormal elevations of serum bilirubin more than three months after transplantation is suggestive of either rejection, biliary obstruction or hepatitis C infection. Elevated INR or prothrombin time and low serum albumen >3 months post transplant is also suggestive of either chronic graft rejection or biliary tract complications. Serum AST is the most reliable marker of adequate immune suppression and elevation of this enzyme is suggestive of rejection. The AST levels should be within normal limits and this is achieved in more than half of liver transplant patients by 12 months. On the other hand, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase concentrations are markers of cholestasis. These levels are the least likely to return to normal after transplantation. Therefore, relative changes in these levels are more indicative of cholestasis (i.e., secondary to common bile duct stenosis). Therefore, any large changes in any of these biochemical markers requires investigation before elective surgery. These changes may represent either rejection or infection, which is commonly due to CMV or viral hepatitis as a result of contamination of transfused blood products or recurrence of pre-transplant infection. When normal hepatic function has been ascertained preoperatively, there are no contraindications to any anaesthetic agents. Furthermore, one does not anticipate any large alterations of drug pharmacokinetics.

Kidney

Preoperative assessment

The kidney is the most commonly transplanted organ. The preoperative visit involves assessment of kidney function since all patients have at least a 20% reduction in renal function after transplantation as a result of chronic rejection and cyclosporin induced nephrotoxicity. Historical interrogation should rule out clinical signs of chronic rejection such as progressive azotaemia, proteinuria, hypertension, recent weight gain/oedema and laboratory investigations including creatinine, BUN, and urinalysis should be performed.⁸

There is a high prevalence of cardiovascular disease in this transplant patient population due to the persistence and ongoing complications of the underlying causes of renal failure which led to renal kidney transplantation initially (e.g., hypertension, diabetes mellitus, vascular pathological conditions). Approximately 50% of patients also have hyperlipidaemia following transplantation and therefore are often taking lipid lowering agents such as niacin, gemfibrozil and lovastatin, to reduce triglyceride and cholesterol levels. These agents may cause hepatitis, therefore monitoring of liver enzymes needs to be performed. Gemfibrozil and lovastatin therapy has been implicated in causing myositis and myalgia, thus, succinylcholine is not recommended in these patients due to the risk of inducing hyperkalaemia.

Chronic side effects

The incidence of hypertension following renal transplantation is approximately 50% at one year and most, if not all, patients are receiving oral anti-hypertensive therapy at five years after transplantation. Numerous factors contribute to the induction of hypertension which include the patient's underlying disease (e.g., diabetes), renal artery stenosis in the transplanted kidney, corticosteroid therapy, and persistence of hypertension which was present preoperatively. However, the two most formidable contributors are chronic rejection and cyclosporin nephrotoxicity.

Electrolyte disorders are common and include both proximal (bicarbonate wasting) and distal renal tubular acidosis, hyperkalaemia, hypercalcaemia (due to secondary hyperparathyroidism), hypophosphataemia and hypomagnesaemia (secondary to cyclosporin therapy). Steroid administration may induce hyperglycaemia and glucose intolerance; glycosuria occurs in up to 60% of patients within the first six months of transplantation. Serum electrolyte concentrations, including calcium and magnesium, and glucose need to be determined preoperatively.

Lung

Altered physiology

Single, double and heart-lung transplantation results in considerable improvement in pulmonary function, gas exchange and exercise tolerance. However, within the first month of transplantation, there is a large decrease in total lung capacity (TLC) with a proportionate reduction in forced expiratory volume (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) which are probably due to alterations in the mechanics of the thoracic cage secondary to the thoracotomy.⁶ Thereafter, there is gradual improvement in

TLC, FVC, FEV₁, and diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, such that by three months most patients do not require supplemental oxygen at rest and exhibit good exercise tolerance. In patients with preoperative carbon dioxide retention, the average time to normalization is approximately 15 days. The arterial CO₂ response to exercise is normal and ventilation/perfusion matching is not affected by pulmonary denervation.⁹ There is no evidence to suggest that pulmonary transplantation has any effect on sleep respiratory patterns (e.g., no increase in sleep apnea or arterial desaturation).

The transplanted lung is denervated distal to the bronchial anastomosis. Therefore, in single lung transplantation afferent activity from the carinal receptors remains intact and carinal stimulation elicits a cough reflex. Patients with a tracheal anastomosis (double lung/heartlung transplant) lose this cough reflex and, therefore are more prone to retention of secretions and silent aspiration. Therefore, tracheal extubation of the transplanted lung patient should occur when the patient is wide awake, cooperative and able to cough in response to verbal commands. Postural drainage, physiotherapy and incentive spirometry in the postoperative period are crucial in these patients.

Chronic side effects

Infection and rejection are the major causes of morbidity and mortality following lung transplantation. Pneumonia has a high incidence following lung transplantation which is due, in part, to ablation of the normal cough reflex, marked reduction in mucociliary clearance by surgical denervation and concomitant immunosuppressive therapy. Obliterative bronchiolitis (OB) is felt to be due to chronic rejection however its incidence has been reduced due to triple immunosuppressive therapy; mean time to OB is 8 to 12 months. The initial symptom is usual cough and an obstructive defect is seen during pulmonary function testing. Differentiation between rejection and infection may be difficult since in both instances patients may present with fatigue, shortness of breath, fever, leucocytosis and hypoxemia. A chest x-ray may demonstrate patchy interstitial infiltrates. If rejection or infection is suspected, elective surgery should be postponed and appropriate investigations preformed (i.e., bronchoscopy, transbronchial lung biopsy) to rule out these complications.

Immunosuppressive agents

There are numerous new immunosuppressive agents and regimens that are being studied to provide adequate anti-rejection therapy with minimal toxic side effects. The most commonly used agents and their side effects

TABLE III Side effects of immunosuppressive agents

Cyclosporin	Nephrotoxicity Hypertension Gingival hypertrophy Hyperkalaemia Neurological; paresthesias, seizures, coma Hypomagnesaemia Hepatotoxicity
Steroids	Infection Diabetes; glucose intolerance Hypertension Hepatitis Peptic ulceration Myopathy Hyperlipidaemia Mood changes Adrenal suppression
Azathioprine	Infection Hepatitis Bone marrow suppression; anaemia, Thrombocytopenia, leukopenia Pancreatitis Nausea/vomiting/diarrhoea
Polyclonal sera (Anti lymphocyte globulin)	Fever, chills Anaphylaxis Leukopenia, thrombocytopenia Serum sickness Renal dysfunction Phlebitis, erythema
OKT3	Fever, chills Infection Nausea/vomiting Aseptic meningitis/seizures Pulmonary oedema Encephalopathy Anaphylaxis Bronchospasm Chest pain
FK506	Nephrotoxicity Headache Nausea/vomiting Flushing Tremor Hyperglycaemia Psychological disturbances

are listed in Table III. It is important to ascertain whether or not any of these side effects are present and whether they require interventional therapy, preoperatively. For example, a common toxic side effect of cyclosporin is nephrotoxicity. If the patient presents with fluid retention, hypertension and hyperkalaemia, blood cyclosporin concentration needs to be measured

to rule out cyclosporin toxicity, and possibly a renal biopsy to rule out rejection. The majority, if not all, patients will be receiving steroid therapy and perioperative glucocorticoid administration is necessary to prevent adrenal insufficiency in the perioperative period.

References

- 1 Terasaki PI, Cecka JM (Eds.). Clinical Transplants 1994. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles California.
- 2 Cheng DC, Ong DD. Anaesthesia for non-cardiac surgery in heart-transplanted patients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 981–6.
- 3 Shaw IH, Kirk AJ, Conacher ID. Anaesthesia for patients with transplanted hearts and lungs undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1991; 67: 772–8.
- 4 Melendez JA, Delphin E, Lamb J, Rose E. Noncardiac surgery in heart transplant recipients in the cyclosporine era. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 218–20.
- 5 Baumgartner WA, Reitz BA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cardiac homotransplantation. *Curr Prob Surg* 1979; 16: 1–61.
- 6 Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. Part 3. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 433–51.
- 7 O'Grady J, Williams R. Long-term management, complications and disease recurrence. In: Maddrey WC (Ed). *Current Topics in Gastroenterology Transplantation of the Liver*. New York: Elsevier, 1988: 143–65.
- 8 Fellstrom B, Larsson E, Tufveson G. Strategies in chronic rejection of transplanted organs: a current view on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Transplant Proc* 1989; 21: 1435–9.
- 9 Duncan SR, Kagawa FT, Starnes VA, Theodore J. Hypercarbic ventilatory responses of human heart-lung transplant recipients. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 126–30.

L'anesthésie et la transplantation

Michael D. Sharpe MD FRCPC

Sur notre planète, au moins un demi million de personnes ont subi une transplantation d'organe (Tableau I).¹ Le perfectionnement de la thérapeutique immunosuppressive, la prophylaxie et le traitement agressif des complications précoces ont conduit à une hausse actuarielle de la survie. Grâce au progrès et au succès de la transplantation chirurgicale, un plus grand nombre de transplantés se présentent maintenant pour un autre type de chirurgie.

Évaluation préopératoire

Les examens préopératoires standards sont énumérés dans le Tableau II. L'évaluation préopératoire porte sur 1) le fonctionnement de l'organe transplanté 2) le fonctionnement des autres organes qui pourraient être mis en cause soit par la thérapie immunosuppressive ou secondairement par le dysfonctionnement de l'organe transplanté et 3) l'éclosion possible d'une infection ou le rejet. Tous les patients transplantés sont enrôlés dans des programmes de suivi et les renseignements utiles en rapport avec le fonctionnement du greffon et les épreuves diagnostiques les plus récentes (par ex., les tests de fonction pulmonaire, les biopsies d'organes transplantés) sont généralement disponibles soit de la part du patient soit du médecin en charge de la surveillance du transplanté. Le traitement aux immunosuppresseurs devrait être continué à la période préopératoire sans modification des doses, à moins que les concentrations plasmatiques ne l'exigent.

Gestion de l'anesthésie

Pour le patient transplanté, il n'existe pas de technique d'anesthésie supérieure à une autre. On utilise cependant la plupart du temps une association de morphiniques, d'agents d'inhalation et de relaxants musculaires.²⁻⁴ L'intubation par la voie orale est préférée à la voie nasale pour prévenir la dissémination de la flore nasale.² Comme pour les pathogènes qui sont généralement anodins pour des patients dont l'immunité est préservée, les manoeuvres instrumentales sur des surfaces muqueuses contaminées (par ex., en chirurgie dentaire ou gynécologique) peuvent causer de graves infections chez les patients dont le système immunitaire est altéré. Il faut adhérer à des techniques aseptiques rigoureuses pendant l'instrumentation et les canulations vasculaires. Il semble prudent d'administrer une médi-

cation antistaphylococcique avant une canulation vasculaire bien que son utilité ne soit pas encore prouvée. L'antibiothérapie complémentaire prophylactique sera dictée par la nature de l'intervention et les recommandations du chirurgien.

Considérations anesthésiques en rapport avec le transplanté

Le coeur

Altérations physiologiques

Le coeur transplanté a perdu toute son innervation sympathique, parasympathique et sensorielle. Il en résulte une fréquence au repos de 90 à 100 b·min⁻¹ par perte du tonus vagal normal de repos. Une manchette de l'oreillette est conservée par le receveur pour l'anastomose du coeur du donneur. Il existe donc deux ondes P sur l'ECG dont l'une provient du coeur du donneur et l'autre du noeud sinusal du receveur. Cette dernière activité ne traverse pas la ligne de suture et n'a donc pas d'influence sur la fréquence ou la conduction cardiaque. La dénervation perturbe aussi la transmission des réflexes nerveux. Il en résulte la perte des réponses à la laryngoscopie, au massage du sinus carotidien, à la manoeuvre de Valsalva de même que la perte des réflexes barorécepteurs.⁵ Par conséquent, il devient très difficile de déterminer le niveau de l'anesthésie à cause de la disparition de la tachycardie secondaire à l'anesthésie légère. Les effets des agents reconnus comme tachycardisants par neuromécanisme vagal ou sympathique (le pancuronium, l'atropine, le glycopyrrolate, la scopolamine ou la diminution des anticholinestérases) sont abolis. Cependant, les récepteurs muscariniques demeurent intacts et il subsiste une hypersensibilité de dénervation autant aux catécholamines endogènes qu'exogènes. Les médicaments qui agissent directement (par ex., l'isoprotérénol, l'adrénaline, l'éphédrine) continueront de fournir des réponses cardiaques appropriées. En général, en raison de la perte des réflexes barorécepteurs, le transplanté du coeur manifesterait une réaction exagérée à l'hypovolémie avec une chute dramatique de la pression artérielle moyenne suivie d'une réponse hypertensive elle-même excessive par augmentation des catécholamines endogènes. Le mécanisme de Frank-Starling (la relation pression-volume) demeure intact et

TABLEAU I: Les transplantations d'organes dans le monde (incluant 1994)¹

	Rein	Coeur	Coeur/poumons	Poumon	Foie	Pancréas*
Canada	12 641	1 447	80	315	1 584	12
USA	153 470	18 642	557	2 585	23 829	1 045
A l'étranger	182 991	15 185	1 367	3 886	15 426	(35) 550
Dans le monde	349 102	35 274	2 004	4 201	40 839	(1 499) 1 607 (5 628)

*Les chiffres en parenthèses représentent les transplantations rein/pancréas.

TABLEAU II Examens préopératoires

Serum
- Numération globulaire
- Électrolytes, Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺
- Urée, créatinine
- Glucose
- ASAT, ALAT, phosphatase alcaline,
- Bilirubine
- Amylase, lipase
- Analyse d'urine
- INR (TP), PTT
- Gaz artériels
ECG
Radiographie pulmonaire
Epreuves respiratoires fonctionnelles (transplantation pulmonaire)
Échocardiogramme (transplantation cardiaque)

joue un rôle compensatoire déterminant sur le débit cardiaque. Il devient alors important de maintenir la précharge surtout à l'induction par un titrage soigné de tout agent susceptible de réduire la résistance vasculaire périphérique. Les arythmies auriculaires et ventriculaires sont fréquentes mais diminuent avec la durée de la survie: une augmentation de leur fréquence peut être le signe avant-coureur d'un rejet éventuel. Les arythmies sont traitées de la façon habituelle. Un petit nombre de patients aura besoin d'un pacemaker à cause de la persistance de bradyarythmies.

Effets secondaires chroniques

Le rejet chronique, l'infection et l'athérosclérose accélérée du greffon constituent les principales complications de la période postopératoire.⁶ Le rejet est la cause principale de morbidité et mortalité et survient la plupart du temps en deçà des trois mois qui suivent la transplantation avec l'incidence la plus élevée entre quatre et six semaines. La majorité des épisodes de rejet répondent à une augmentation de la dose de stéroïdes qui, par contre, aggrave le risque d'infections. Le rejet aigu est caractérisé par un dysfonctionnement biventriculaire avec les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. La mortalité peropératoire est augmentée pendant

les périodes de rejet, et, avant la chirurgie, il faut effectuer une biopsie du myocarde pour exclure cette complication. L'athérosclérose coronaire grave est à redouter chez le transplanté, parce que sur un cœur d'énervé, l'ischémie peut ne pas provoquer d'angine; cependant, la réinnervation sympathique et, de là l'innervation sensorielle, peuvent se produire plusieurs années après la transplantation; l'ischémie peut alors se manifester par de l'angine. L'angiographie permet de diagnostiquer la maladie coronaire chez 10–20% des patients un an après et jusqu'à 50% cinq ans après la transplantation. Les autres facteurs prédisposants à la maladie coronaire sont l'hypertension, l'hyperlipidémie, la cigarette et le diabète. Il est important de déterminer si le patient a noté des changements de tolérance à l'exercice ou l'apparition de symptômes comme la fatigue et la dyspnée qui sont des manifestations de l'insuffisance cardiaque secondaire à l'ischémie ou au rejet. Une biopsie endomyocardique peut être nécessaire et les autres méthodes d'évaluation de la fonction cardiaque (par ex., l'échographie) peuvent être obtenues du cardiologue qui suit le patient pour fin de comparaison avec l'état actuel du patient.

Gestion périopératoire

À l'induction de l'anesthésie générale ou régionale, le maintien de la précharge est important afin de minimiser la réponse hypotensive à plusieurs des agents anesthésiques. Comme la plupart des vagolytiques comme l'atropine n'augmentent pas la fréquence cardiaque, des chronotropes à action directe comme l'éphédrine ou l'isoprotérénol devraient être disponibles immédiatement. L'importance de l'intervention chirurgicale justifiera le monitoring de la tension veineuse centrale et de la pression artérielle pulmonaire particulièrement pour les interventions abdominales et thoraciques.

Le foie

Évaluation préopératoire

Immédiatement après une transplantation hépatique,

tous les enzymes hépatiques s'élèvent pour décliner par la suite graduellement pendant deux à trois semaines; la bilirubinémie ne revient à la normale qu'après trois mois. La visite préopératoire permettra de déceler les symptômes qui se rapportent à la fonction hépatique comme l'ictère, le prurit, le changement de couleur des selles et de l'urine et, notamment, le changement de poids, de volume abdominal et de la circonférence de la cheville. Il faudra doser les enzymes sériques et effectuer les épreuves fonctionnelles hépatiques (par ex., l'albumine, le TP). Deux semaines après la transplantation, la capacité de synthèse du foie est revenue à la normale et on peut s'attendre à ce moment à la normalisation de la concentration des enzymes sériques, du glucose et de l'INR(TP). Des élévations anormales de la bilirubinémie trois mois après la transplantation suggèrent soit un rejet, soit une obstruction biliaire, soit une hépatite C. Un INR ou un temps de prothrombine élevé avec une baisse de l'albumine suggère soit un rejet soit une obstruction biliaire. La concentration sérique d'ASAT demeure l'indice le plus fiable de la suppression immunitaire et son élévation peut vouloir signifier un rejet. La concentration d'ASAT devrait être normale, ce qui survient chez plus de la moitié des transplantés du foie au douzième mois. Par contre, les concentrations de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl transférase sont des indicateurs de cholestase. Leur niveau est moins susceptible de se normaliser après une transplantation. Leurs changements relatifs demeurent donc des indices d'une cholestase secondaire à une sténose du cholédoque. Tout changement de ces marqueurs biochimiques nécessite une investigation avant une intervention non urgente. Ces changements peuvent signifier soit un rejet, soit une infection, laquelle est généralement causée par un cytomégalovirus ou le virus de l'hépatite C résultant de la contamination par le sang transfusé ou la récurrence de l'infection à l'origine de la transplantation. En absence d'anomalie de la fonction hépatique à la période préopératoire, aucun agent anesthésique n'est contre-indiqué. De plus, on n'a pas à anticiper d'altérations pharmacocinétiques importantes.

Le rein

Évaluation préopératoire

Le rein est l'organe le plus fréquemment transplanté. L'évaluation préopératoire de la fonction rénale s'impose étant donné que tous les patients subissent une baisse de 20% de cette fonction résultant d'un rejet chronique ou de la néphrotoxicité provoquée par la cyclosporine. Les signes cliniques de rejet comme l'azotémie progressive, la protéinurie, l'hypertension, les

gains pondéraux récents doivent être recherchés. Les examens paracliniques comme la créatinine, le BUN et l'analyse d'urine sont indispensables.

La prévalence de maladies cardiovasculaires est élevée pour ce groupe de transplantés et les complications concomitantes dues aux causes de l'insuffisance rénale à l'origine de la transplantation (par ex., l'hypertension, le diabète, les pathologies vasculaires). Environ 50% des patients souffrent d'hyperlipidémie après une transplantation rénale et plusieurs consomment des hypocholestérolémiants comme la niacine, le gemfibrozil et la lovastatine susceptibles de provoquer une hépatite; la concentration des enzymes hépatiques doit donc être vérifiée. Le gemfibrozil et la lovastatine produisent de la myosite et de la myalgie, et, pour cette raison, la succinylcholine n'est pas recommandée chez ces patients à cause du risque d'hyperkaliémie.

Effets secondaires chroniques

L'incidence d'hypertension après une transplantation rénale est de 50% après un an et la plupart des patients sinon tous prennent un anti-hypertenseur oral cinq ans après la transplantation. Plusieurs facteurs sont mis en cause en ce qui concerne la genèse de l'hypertension dont la maladie sous-jacente (par ex., le diabète), la sténose de l'artère rénale du rein transplanté, les corticostéroïdes et la persistance de l'hypertension déjà présente avant l'intervention. Les deux causes principales demeurent le rejet chronique et la néphrotoxicité à la cyclosporine.

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents et sont constitués à la fois d'acidose tubulaire proximale (par perte de bicarbonate) et distale avec hyperkaliémie, hypercalcémie (par hypoparathyroïdie secondaire) et hypomagnésémie (secondaire à la cyclosporine). L'administration de corticostéroïdes peut provoquer de l'hyperglycémie et de l'intolérance au glucose; la glucosurie survient chez 60% des transplantés en deçà de six mois.

Les poumons

Altération de la physiologie

La transplantation simple, double et en association avec la transplantation cardiaque permet une augmentation considérable de la fonction pulmonaire, des échanges gazeux et de la tolérance à l'exercice. Cependant dans le mois qui suit la transplantation, on assiste à une diminution importante de la capacité pulmonaire totale (TLC) avec une chute proportionnelle du volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) probablement causées par des altérations mécaniques de la cage thoracique secondaires à la thoracotomie.⁶ Par la suite, les TLC,

VEMS et CVF s'améliorent graduellement de sorte qu'après trois mois la plupart des transplantés n'ont plus besoin de supplément en oxygène au repos et possèdent une bonne tolérance à l'exercice. Chez les patients qui manifestent une rétention préopératoire de gaz carbonique, la durée de la normalisation est d'environ 15 jours. La réponse du CO_2 artériel à l'exercice est normale et le rapport ventilation/perfusion n'est pas affecté par la dénervation pulmonaires. Rien ne permet de croire que la transplantation agit sur les paramètres respiratoires du sommeil (par ex., augmentation de l'apnée du sommeil ou désaturation artérielle).

La dénervation du poumon transplanté est distale à l'anastomose bronchique. Par conséquent, après la transplantation d'un seul poumon l'activité réflexe afférente des récepteurs de la carène demeure intacte et la stimulation de la carène provoque un réflexe de toux. Les patients qui ont subi une anastomose trachéale (transplantation des deux poumons et du cœur) perdent ce réflexe et, par conséquent, sont plus sujets à la rétention des sécrétions et à l'aspiration silencieuse. Ces patients ne doivent donc être extubés que lorsqu'ils sont complètement éveillés, collaborent et sont capables de tousser lorsqu'on le leur demande. Le drainage postural, la physiothérapie et la spirométrie incitative sont essentiels chez ces patients.

Effets secondaires chroniques

L'infection et le rejet constituent les causes principales de morbidité et de mortalité de la transplantation pulmonaire. L'incidence de la pneumonie est élevée vraisemblablement, en partie du moins, à l'abolition du réflexe normal de la toux, de l'importante réduction de l'activité mucociliaire par dénervation chirurgicale et par la thérapie immunosuppressive concomitante. On croit que la bronchiolite oblitérative est due au rejet chronique; cependant, grâce à la triple thérapie immunosuppressive, son incidence a diminué; la bronchiolite oblitérative survient en moyenne en huit à 12 mois. La toux en est ordinairement le premier symptôme et les épreuves pulmonaires fonctionnelles confirment le diagnostic. Comme dans les deux cas, les patients présentent de la fatigue, de la dyspnée, de la fièvre, de la leucocytose et de l'hypoxémie, il est difficile de distinguer entre le rejet et l'infection. Une radiographie pulmonaire révélera parfois des infiltrats interstitiels disséminés. Si on soupçonne un rejet ou une infection, il faut retarder la chirurgie non urgente et, pour prévenir les complications, effectuer une investigation selon les règles de l'art (c.-à-d., par bronchoscopie et biopsie transbronchique).

Les agents immunosuppresseurs

Il existe de nombreux immunosuppresseurs et plusieurs

TABLEAU III Les effets secondaires des immunosuppresseurs

Cyclosporine	Néphrotoxicité Hypertension Hypertrophie gingivale Hyperkaliémie Neurologiques; paresthésie, convulsions, coma Hypomagnésémie Hépatotoxicité
Steroides	Infection Diabète, intolérance au glucose Hypertension Hépatite Ulcère peptique Myopathie Hyperlipidémie Changements d'humeur Suppression surrénalienne
Azathioprine	Infection Hépatite Suppression médullaire, anémie Leucopénie, thrombocytopénie Pancréatite Nausées, vomissements, diarrhée
Serums polyclonaux (globuline anti-lymphocytaire)	Fièvre, frissons Anaphylaxie Leucopénie, thrombocytopénie Maladie sérique Dysfonctionnement rénal Phlébite, érythème
OKT	Fièvre, frissons Infection Nausées, vomissements Méningite aseptique, convulsions Oedème pulmonaire Encéphalopathie Anaphylaxie Bronchospasme Douleur thoracique
FK 506	Néphrotoxicité Céphalée Nausées, vomissements Rougeur tremblements Hyperglycémie Perturbations psychologiques

associations d'agents sont à l'étude pour procurer un traitement anti-rejet efficace avec un minimum d'effets toxiques. Les agents les plus souvent utilisés sont énumérés dans le Tableau III avec leurs effets secondaires. Il est important de rechercher ces effets secondaires car leur présence nécessite un traitement préopératoire. Par exemple, la néphrotoxicité représente

un effet toxique fréquent de la cyclosporine. Si le patient présente de la rétention hydrique, de l'hypertension et de l'hyperkaliémie, il faut doser la concentration sérique de la cyclosporine pour éliminer la toxicité comme étiologie, et si nécessaire, effectuer une biopsie rénale pour exclure le rejet. La majorité des patients, sinon tous reçoivent des stéroïdes et il est essentiel d'administrer préventivement des glucocorticoïdes pour écarter l'insuffisance surrénalienne à la période postopératoire.

Références

(Voir page R93)