

# Retransplantace srdce pro nediagnostikovanou těžkou akutní celulární rejekci

Helena Bedáňová, Jan Černý, Erik Petrikovits, Pavel Studeník, Olga Janíčková, Jiří Ondrášek, Petr Němec, Lenka Špinarová\*, Alžběta Sirotková\*\*

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, \*I. interní kardioangiologická klinika, \*\*Patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Bedáňová H, Černý J, Petrikovits E, Studeník P, Janíčková O, Ondrášek J, Němec P, Špinarová L\*, Sirotková A\*\* (Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, \*I. interní kardioangiologická klinika, \*\*Patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika). **Retransplantace srdce pro nediagnostikovanou těžkou akutní celulární rejekci.** *Cor Vasa* 2008;50(10):396–398.

Retransplantace srdce je kontroverzní „procedura“ vzhledem k nepochybnému mezi nabídkou dárcovských srdcí a jejich poptávkou; na druhé straně je retransplantace často jedinou terapeutickou možností při selhání srdečního štěpu. Popisujeme případ pacienta, u kterého ani opakované endomyokardiální biopsie neodhalily těžkou akutní celulární rejekci jako příčinu selhávání transplantovaného srdce.

**Klíčová slova:** Retransplantace srdce – Selhání štěpu – Akutní celulární rejekce

Bedáňová H, Černý J, Petrikovits E, Studeník P, Janíčková O, Ondrášek J, Němec P, Špinarová L\*, Sirotková A\*\* (Cardiovascular and Transplant Surgery Center, \*Department of Internal Medicine/Cardiology/Angiology I, \*\*Institute of Pathological Anatomy, St Ann's University Hospital and Masaryk University School of Medicine, Brno, Czech Republic). **Heart retransplantation for undiagnosed severe acute cellular rejection.** *Cor Vasa* 2008;50(10):396–398.

Given the imbalance between the offer of and demand for donor hearts, heart retransplantation is a controversial “procedure”; on the other hand, retransplantation is often the only therapeutic option in the presence of heart graft failure. We report the case of a patient in whom even repeat endomyocardial biopsies failed to identify severe acute cellular rejection as the cause of heart graft failure.

**Key words:** Heart retransplantation – Graft failure – Acute cellular rejection

**Adresa:** MUDr. Helena Bedáňová, Ph.D, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Pekařská 53, 65691 Brno, Česká republika, e-mail: helena.bedanova@cktch.cz

## ÚVOD

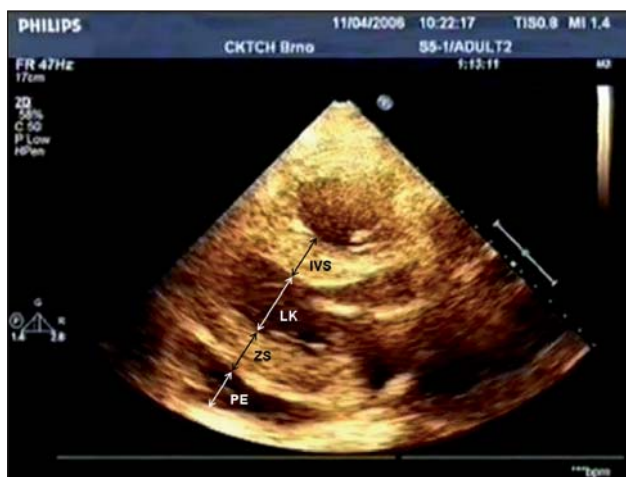
Retransplantace srdce (reTS) tvoří jen malou část všech indikací k transplantaci srdce (TS), jejich počet se pohybuje ve velkých transplantačních centrech kolem 3 až 4 %. Přežívání pacientů po reTS je horší než přežívání po primární transplantaci. I přes zlepšující se tendenci v posledních letech dosahuje, podle nejnovějších údajů z registru ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation),<sup>(1)</sup> jednoleté přežívání těchto nemocných 85 % a pětileté pouze 64 %.

## POPIS PŘÍPADU

25letý pacient s dilatační kardiomyopatií podstoupil transplantaci srdce na našem pracovišti v lednu 2006. První čtyři endomyokardiální biopsie (EMB) byly hodnoceny stupněm klasifikace 1B ISHLT a nebyla přítomna ani humorální rejekce. Klinicky byl pacient v pořádku, echokardiografický obraz byl příznivý. Jediným nálezem vybočujícím ze zcela normálního

průběhu byl narůstající perikardiální výpotek, který byl punktován 22. pooperační den a pacient byl propuštěn domů v dobrém klinickém stavu 28. den po transplantaci. Po 14 dnech se dostavil k plánované EMB, která byla bez známek celulární či humorální rejekce; pacient však měl nově výrazné otoky dolních končetin, nárůst hmotnosti o 10 kg a pociťoval značnou únavu. Při echokardiografickém vyšetření (obrázek 1) byla zjištěna extrémně malá levá komora [LK] (enddiastolický rozměr [Dd] 34 mm, endsystolický rozměr [Ds] 23 mm) s výrazně ztlustělými stěnami (mezikomorové septum [IVS] 19 mm, zadní stěna [ZS] 21 mm). I přes dobrou systolickou funkci LK (ejekční frakce [EF] 65 %), byl velmi nízký tepový objem. Dále byla patrna výrazná dilatace pravostranných oddílů (Dd pravé komory [PK] 36 mm, trikuspidální anulus 38 mm) s trikuspidální regurgitací 3.–4. stupně.

Při pravostranné katetrizaci byla nalezena vysoká plicní vaskulární rezistence (PVR) 8 W. j. m<sup>2</sup>; z toho důvodu byla zahájena terapie alprostadilem, při níž došlo k poklesu PVR, ale přesto se celkový stav spíše



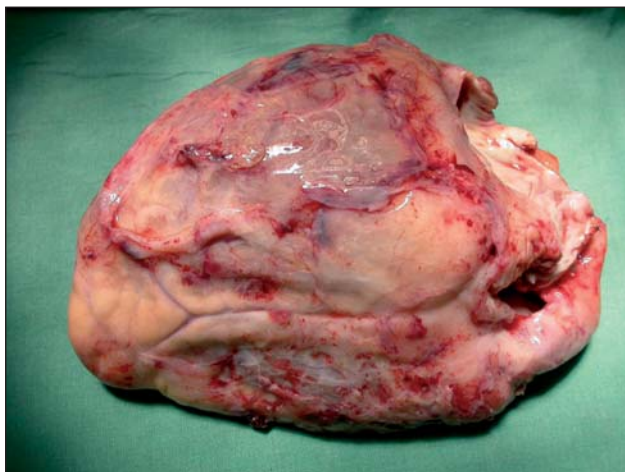
**Obr. 1** Transthorakální echokardiografie, projekce PLAX  
IVS – mezikomorové septum, LK – levá komora, ZS – zadní stěna LK, PE – perikardiální výpotek



**Obr. 3** Pohled na endokard levé síně a mitrální chlopu explantovaného štěpu

zhoršoval. Pacient byl klidově dušný, oligurický, léčen katecholaminy a alprostadilem podle aktuálního hemodynamického stavu. Vzhledem k opakovaným příznivým výsledkům EMB, při kterých nebyla nalezena ani akutní celulární ani humorální rejekce (neindikovali jsme tudíž antirejekční terapii), byla za příčinu selhávání štěpu považována vysoká reverzibilní PVR spolu s nepoměrem mezi současnou hmotností pacienta – 110 kg a dárce, který vážil 85 kg. Nemocný byl indikován k retransplantaci srdce. Ta se uskutečnila počátkem května roku 2006. Původní štěp byl zvětšený, nevhojený, obklopen četnými cystami s jantarově čirou tekutinou; epikard a endokard měly nápadně bílou barvu – jako by byly „považené“ (obrázky 2 a 3). Vzhledem k opakovaně negativním EMB byla překvapivým nálezem histologie z explantovaného srdce – stupeň 3A klasifikace ISHLT.

Další průběh byl již nekomplikovaný, po reoperaci byl pacient léčen podle běžného protokolu monoklonální protilátkou daclizumab v indukční terapii, dále pak kombinací kortikosteroidy, mykofenolát mofetil a tacrolimus. Nemocný byl propuštěn 28. den po retransplantaci domů. Žádné další rejekční epizody



**Obr. 2** Explantovaný štěp

se u nemocného nevyskytly ani v časném pooperačním průběhu, ani při pravidelných kontrolách. Echokardiografický nález zůstává rovněž trvale příznivý a pacient je dosud, tedy dva roky po retransplantaci, ve velmi dobrém klinickém stavu.

## DISKUSE

Akutní celulární rejekce (AR) se objevují po TS často, zejména v prvních třech měsících, poté se jejich množství snižuje. Ve své nejtěžší podobě mohou být provázeny hemodynamickým kompromisem, který se objevuje asi u 11 % dětských příjemců, u dospělých je toto procento o něco nižší – dlouhodobě kolem 5%.<sup>(2)</sup>

Za zlatý standard k detekci AR považují téměř všechna centra zabývající se TS endomyokardiální biopsi. V literatuře jsme nenašli přesný údaj o tom, v kolika procentech EMB rejekci neodhalí. Jedna práce pojednává o fulminantním selhání transplantovaného srdce při opakovaně negativních EMB. Až pitva odhalila těžkou rejekci s nekrozou myocytů.<sup>(3)</sup> Vzhledem k opakovaně příznivým výsledkům EMB jsme ani my o této příčině selhání štěpu u našeho pacienta neuvažovali. V úvahu přicházela spíše „biopťicky negativní“ rejekce, která se objevuje až u 10–20 % příjemců. Je způsobena takzvanou humorální rejekcí (intravaskulární depozita makrofágů, imunoglobulinů a komplementu v kapilárách, bez přítomnosti lymfocytárních infiltrátů), její průběh je mnohem těžší a obtížně léčebně ovlivnitelný ve srovnání s rejekcemi celulárními.<sup>(4)</sup> Tyto humorální rejekce jsou však vždy spojeny s výrazným poklesem systolické funkce levé komory, ale tu měl náš pacient až do poslední chvíle zcela normální.

Dalším nepříjemným zjištěním byly poté, co jsme se dozvěděli příčinu selhání štěpu u našeho nemocného z explantovaného srdce, literární údaje o přežívání pacientů retransplantovaných pro akutní rejekci. Jednoleté přežívání těchto nemocných je pouze 32% a pětileté 8% ve srovnání s reTS, např. pro koronární nemoc štěpu, kde je jednoleté přežívání 90% a pětileté 75%.<sup>(5)</sup> Právě vzhledem k těmto údajům považují někteří transplantologové reTS pro

AR za nevhodnou. Dokonce za kontraindikovanou je považována retransplantace pro AR v prvním roce po primární transplantaci, pokud se vyskytne u dětí.<sup>(6)</sup>

Důležitou roli kromě diagnózy hraje i doba od primární transplantace. Srivastava a spol. ve své práci analyzovali přes 500 retransplantovaných pacientů a potvrdili zhoršené přežívání těchto nemocných, zejména v časném období po primární transplantaci; naopak, pokud by byl interval mezi primární transplantací a reTS delší než dva roky, bylo by jednoleté přežívání stejné jako u primární TS.<sup>(7)</sup> Obdobné výsledky u reTS do šesti měsíců udávají i Johnson a spol.<sup>(8)</sup>

## ZÁVĚR

Přestože je EMB považována za zlatý standard při diagnostice AR, má tato metoda i své omezené možnosti. Patří mezi ně zejména nízký počet a malá velikost odebíraných vzorků a omezení na pravou komoru, což může mít za následek falešně negativní výsledek. Při jeho opakování může nepoznaná AR vyústit až v srdeční selhání a následnou retransplantaci. Až dlouhodobé sledování nemocného ukáže její oprávněnost.

## LITERATURA

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplan-

- tation: Twenty-fourth official adult heart transplant report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:769–81.
2. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant* 1997;16:813–21.
3. Bhalodolia M, Cortese C, Graham M, et al. Fulminant acute cellular rejection with negative findings on endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:989–92.
4. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:166–9.
5. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, et al. Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:862–8.
6. Chin C, Naftel D, Pahl E, et al. Cardiac re-transplantation in pediatrics: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1420–4.
7. Srivastava R, Keck BM, Bennett LE, et al. The results of cardiac retransplantation: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *Transplantation* 2000;70:606–12.
8. Johnson MR, Aaronson KD, Carter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2075–81.

---

*Došlo do redakce 27. 6. 2008*

*Přijato k otištění po úpravách 26. 8. 2008*