

Prvý pacient zo Slovenska po transplantácii srdca a pľúc

¹JURAJ FABIÁN, ¹EVA GONCALVESOVÁ, ²MARTA HÁJKOVÁ, ¹PETER LESNÝ
Bratislava, Slovenská republika

FABIÁN J, GONCALVESOVÁ E, HÁJKOVÁ M, LESNÝ P. Prvý pacient zo Slovenska po transplantácii srdca a pľúc. *Cardiol* 2006;15(4):219–222.

Transplantácia vnútrohrodných orgánov je klinická liečebná metóda pre prísne selektovanú skupinu pacientov so zlyháváním týchto orgánov, u ktorých je reálny predpoklad, že liečba bude pre nich prínosná. Liečba pacientov s vrodenou srdcovou chybou a Eisenmengerovým syndrómom je u nás limitovaná. Korekcia chyby ani transplantácia srdca nie sú možné. Na zahraničnom pracovisku sme konzultovali päť pacientov s pokročilými srdcovými chybami s otázkou indikácie transplantácie pľúc alebo srdca a pľúc.

Opisujeme prípad 54-ročného muža s vrodeným defektom komorového septa s Eisenmengerovým syndrómom s výraznou progresiou dýchavice a cyanózy v ostatných dvoch rokoch. Pacient podstúpil domino transplantáciu srdca a pľúc. Uvádžeme podstatu a potenciálne výhody domino techniky, kedy sa príjemca srdca a pľúc súčasne stáva darcom vlastného srdca. Šesť mesiacov po transplantácii je stav pacienta priaznivý a funkcia srdca a pľúc normálna.

Kľúčové slová: vrodené srdcové chyby v dospelosti – Eisenmengerov syndróm – transplantácia srdca a pľúc – domino

FABIÁN J, GONCALVESOVA E, HAJKOVA M, LESNY P. First patient from Slovakia after a heart and lung transplantation. *Cardiol* 2006;15(4):219–222.

Heart and lung transplantation is a clinical therapeutic method for a strictly selected patient population with failure of these organs, and who have a real chance to profit from this treatment. The treatment of patients with grown-up congenital heart disease and Eisenmenger syndrome is limited in our conditions. We have consulted five of our patients in foreign institutions with advanced grown-up congenital heart disease on indication of lung or heart-lung transplantation.

The authors report a case of a 54-year old man with congenital ventricular septal defect with Eisenmenger syndrome, with progression of dyspnea and cyanosis in the last two years. The patient underwent the domino heart – lung transplantation, when the recipient of the heart and lungs becomes the donor of his own heart. Six months after surgery the clinical status of the patients is favorable and heart and pulmonary functions are normal.

Key words: Grown-up congenital heart disease – Eisenmenger syndrome – Heart-lung transplantation – Domino

Prvú úspešnú transplantáciu srdca a pľúc (HLuTx) vykonal Reitz so spolupracovníkmi v roku 1981 (1). O päť rokov neskôr použil Yacoub pri HLuTx domino techniku (2). V československom písomníctve sa prvýkrát problematikou HLuTx zaoberal jeden z autorov už pred 20 rokmi (3). Napriek dlhodobej teoretickej a praktickej príprave ostáva u nás transplantácia pľúc alebo srdca a pľúc naďalej nedostupná.

Opis prípadu

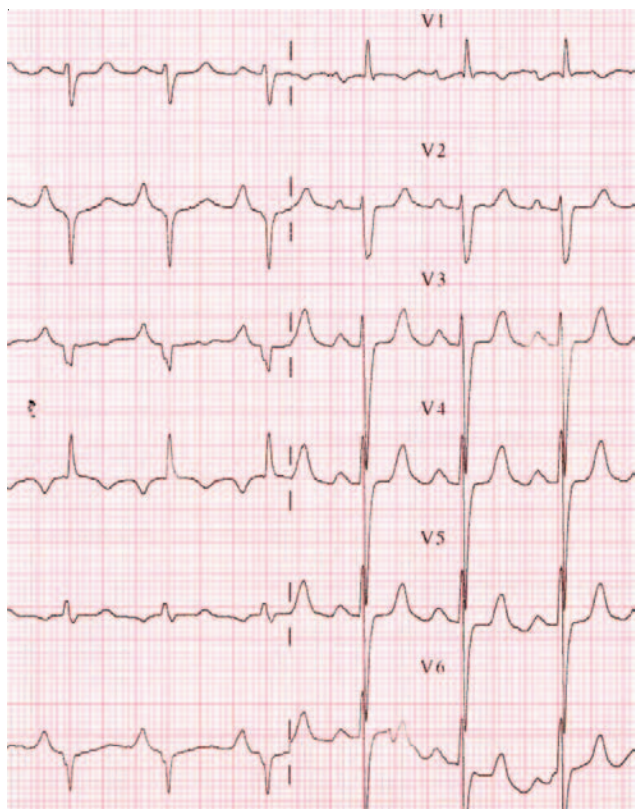
V máji roku 2003 sme prijali 52-ročného muža s vrodeným defektom komorového septa (VSD) pre progresiu dýchavice a cyanózy. VSD sa diagnostikoval v útlom detstve a jeho uzáver bol opakovane kontraindikovaný pre ťažkú pľúcnu hypertenziu. Pacient bol

anamnesticky až do roku 2000 bez významnejších ťažkostí s fyzickou výkonnosťou na úrovni NYHA II. Pri fyzikálnom vyšetrení bola zreteľná centrálna cyanóza a kyjačikovité prsty. Auskultačne bol prítomný systolický šelest 2/6 pozdĺž ľavého okraja sternu. Na elektrokardiograme boli znaky hypertrofie pravej komory a znaky, ktoré svedčili pre pľúcnu hypertenziu (**obrázok 1**). RTG hrudníka zobrazil výrazne prominujúci pulmonálny oblúček, dilatované vetvy pľúcnice v hilovej oblasti a redukovanú periférnu cievnú kresbu (**obrázok 2**). Echokardiografia potvrdila asi 2,5 cm veľký subaortálny defekt komorového septa (**obrázok 3**). V ECHO obraze dominovala hypertrofia a dilatácia pravej komory, funkcie oboch komôr boli normálne. Systolický tlak v pravej komore kalkulovaný z trikuspidálnej regurgitačnej krivky bol 110 mmHg a podľa dopplerovského vyšetrenia boli tlaky v oboch komorách vyrovnané. Pri šesťminútovom teste chôdzou prešiel pacient 290 m. Limitácia fyzickej aktivity bola na úrovni NYHA III. Koronarogram bol normálny. Obojstranná srdcová katetrizácia potvrdila podobné tlaky v aorte a pľúcnicí, krivky z pravej a ľavej komory boli identické. Okrem kompenzačnej polycytémii (hemoglobín 202 g/l, hema-

Z ¹Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 12. mája 2006; prijaté dňa 4. júla 2006

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Juraj Fabián, DrSc., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Pod krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, e-mail: transpl@susch.sk



Obrázok 1 EKG znaky pľúcnej hypertenzie a hypertrofie pravej komory

Figure 1 ECG signs of pulmonary hypertension and hypertrophy of the right ventricle



Obrázok 2 RTG hrudníka s prominujúcim pulmonálnym oblúčikom a dilatovanými vetvami pľúcnice

Figure 2 Chest X-ray with a prominent arch and dilated branches of the pulmonary artery



Obrázok 3 Echokardiografický obraz veľkého subaortálneho defektu komorového septa (označený šípkou)

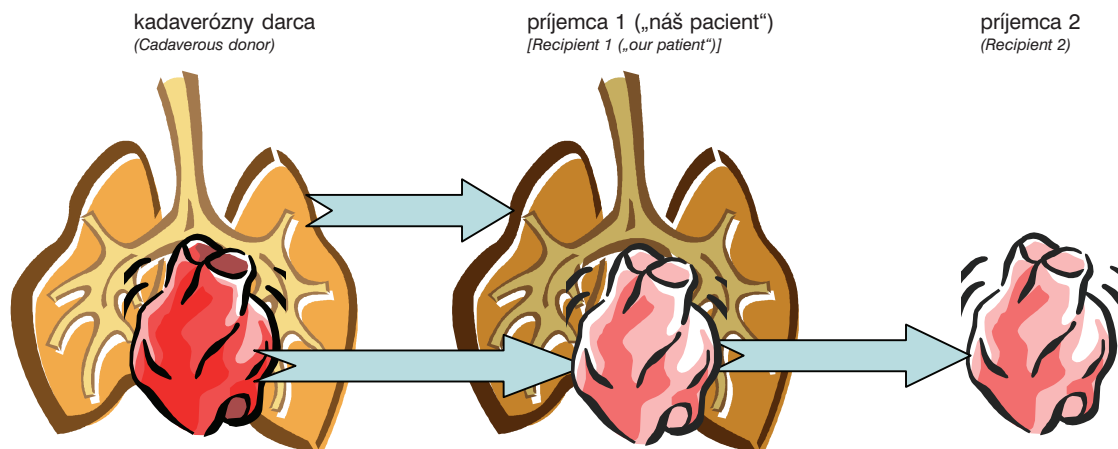
Figure 3 Echocardiographic view of a large subaortic ventricular septal defect (indicated by the arrow)

tokrit 69 %) a hypoxémii (saturácia arteriálnej krvi kyslíkom 82 %) boli biochemické a hematologické parametre normálne.

V decembri roku 2003 sme pacienta predstavili na Klinike hrudnej a srdcovej chirurgie v Allgemeines Krankenhaus (AKH) vo Viedni. Na viedenskom pracovisku pacienta hodnotili ako potenciálneho kandidáta na LuTx alebo HLuTx. Indikáciu transplantácie nepovažovali za naliehavú a odporučili konzervatívny postup so sledovaním vývoja ochorenia.

Klinický stav pacienta sa postupne zhoršoval. Pacient bol napriek domácej oxygenoterapii limitovaný dýchaním pri akejkoľvek činnosti, intermitentne aj v pokoji. Saturácia arteriálnej krvi kyslíkom klesla na 71 %. Vzďialenosť, ktorú pacient prešiel pri šesťminútovom teste chôdzou, sa skrátila na 170 m. V máji 2005 sme opäť konzultovali AKH Viedeň. Po zhodnotení vývoja ochorenia, klinického stavu a výsledkov vyšetrení sa indikovalo radikálne riešenie. Do úvahy prichádzala LuTx a korekcia VSD alebo HLuTx. Po získaní súhlasu zdravotnej poisťovne v júli 2005 zaradili pacienta na čakaciu listinu na transplantáciu. Dňa 17. novembra 2005 vykonali v AKH *domino* transplantáciu srdca a pľúc.

Domino HLuTx znamená, že príjemca srdca a pľúc je darcom vlastného srdca. V opisovanom prípade to znamená, že náš pacient dostal od kadaverózneho darcu srdce a pľúca. Srdce nášho pacienta sa zreparovalo (uzáver VSD) a stalo sa darcovským pre ďalšieho príjemcu (tzv. *domino* srdce), ktorý bol čakateľom na transplantáciu srdca (**obrázok 4**).



Obrázok 4 Schéma **domino** transplantácie srdca a pľúc
Figure 4 Scheme of the **domino** heart-lung transplantation

Pre klinicky významnú stenózu hornej dutej žily v mieste anastomózy bola na 1. pooperačný deň nevyhnutná chirurgická revízia a implantácia dakronovej protézy. Následný vývoj zdravotného stavu bol priaznivý. Funkcia obidvoch štepov (srdca aj pľúc) bola normálna. Bronchoskopia s biopsiou pľúc bola bez známok rejekcie. Vzhľadom na priaznivý vývoj zdravotného stavu s normálnym echokardiografickým nálezom sa ustúpilo od endomyokardiálnej biopsie. Pacienta na 28. pooperačný deň preložili na Klinikum pneumológie a ftizeológie v Podunajských Biskupiciach. Štyri mesiace po operácii ho však hospitalizovali pre symptomatickú epizódu hypotenzie. Počas hospitalizácie sa rozvinula lobárna pneumónia (etiologickým agens bola *Pseudomonas aeruginosa*), ktorú sa podarilo zvládnuť komplexnou liečbou vrátane kombinovanej antibiotickej terapie. Pneumóniu sme hodnotili ako nozokomiálnu. Pri poslednom vyšetrení v máji 2006 bol zdravotný stav pacienta dobrý. Pľúcne a srdcové funkcie boli priaznivé.

Snáď najlepším ukazovateľom výsledku operácie je konštatovanie pacienta „prvýkrát v živote som zdravý“.

Diskusia

Náš pacient je prvým pacientom zo Slovenska, ktorému transplantovali srdce a pľúca. Súčasne je prvým živým darcom srdca.

Optimálna liečba Eisenmengerovho syndrómu nie je známa. Do úvahy prichádza transplantácia srdca a pľúc, alebo transplantácia pľúc. Podľa medzinárodného registra ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) je prežívanie po oboch typoch operácií podobné, závisí predovšetkým od skúseností jednotlivých centier (4). Waddell a spol. (5) multivariačnou analýzou

ukázali signifikantne lepšie prežívanie pacientov s VSD a Eisenmengerovým syndrómom po HLuTx ako po LuTx. Najväčšou nevýhodou HLuTx je nedostatok orgánov, preto ich počet neustále klesá, respektíve sa používa domino technika. Správne načasovať transplantáciu u pacienta s Eisenmengerovým syndrómom je osobitne náročné, pretože pacienti sú dlhé roky relatívne v stabilnom klinickom stave a zhoršenie nastupuje náhle a rýchlo progreduje. Všeobecné indikačné kritériá k LuTx, respektíve HLuTx sú uvedené v **tabuľke 1**.

Tabuľka 1 Indikačné kritériá na transplantáciu pľúc alebo srdca a pľúc
Table 1 Indication criteria for lung or heart-lung transplantation

Progresia symptómov (dýchavica, synkopy, arytmie) (Symptoms progression: dyspnea, syncope, arrhythmias)
NYHA III a IV (NYHA III and NYHA IV)
Neakceptovateľná kvalita života (Unacceptable quality of life)
Šesťminútový test chôdzou < 350 m (Six-minute walk test < 350 m)
RAP > 10 mmHg, mPAP > 55 mmHg, CI < 2,1 l/min/m ²
Saturácia O ₂ v pľúcnici < 65 % (Mixed pulmonary artery blood oxygen saturation)

RAP – tlak v pravej predsieni (Right atrial pressure), mPAP – stredný tlak v pľúcnici (Mean pulmonary artery pressure), CI – srdcový index (Cardiac index)

Domino HLuTx má v porovnaní s obojstrannou LuTx viacero potenciálnych výhod. Niektorí chirurgovia považujú transplantáciu srdca a pľúc „en block“ za technicky jednoduchšiu ako obojstrannú transplantáciu pľúc (6). Dôvodom je najmä ponechanie aortobronchiálnych anastomóz, čím sa možno vyhnúť riziku porúch prekrvenia trachey. Postupy závisia od skúseností jednotlivých centier.

Príjemca srdca dostáva orgán od živého darcu. Všeobecne je známe, že mozgová smrť má nepriaznivý vplyv na kvalitu darcovského orgánu. Mozgová smrť spúšťa kaskádu molekulárnych a bunkových procesov, ktoré

uvolňujú prozopalové mediátory. V dôsledku toho môžu vzniknúť štrukturálne a funkčné zmeny v orgánoch darcu, ktoré redukovávajú ich prežívanie (7). Ukázalo sa, že mozgová smrť je významnou determinantou vaskulárnej choroby darcovského srdca (8). Iní autori poukázali na častejší výskyt rejekčných epizód u orgánov od darcov s prolongovanou mozgovou smrťou (9). Anyanwu a spol. (10) na veľkom súbore 97 pacientov po domino transplantácii srdca ukázali zníženie incidencie a závažnosť vaskulárnej choroby srdca v porovnaní so štepami od kadaverózných darcov. Ischemický čas srdca pri domino HLuTx je signifikantne kratší ako pri odbere orgánov od kadaverózneho darcu. Na druhej strane viacerí autori nenašli rozdiel v krátkodobom ani dlhodobom prežívaní u príjemcov od živých a kadaverózných darcov srdca (11 – 13).

Druhým unikátnym aspektom domino HLuTx je možnosť použitia srdca pre pacientov s pľúcnou hypertenziou. Niektorí kandidáti na transplantáciu srdca majú ťažkú pľúcnu hypertenziu, ktorá je kontraindikáciou k transplantácii srdca. Dôvodom je vysoké riziko včasného pooperačného zlyhania „zdravej“ pravej komory, ktorá nie je pripravená pracovať proti vysokému tlaku v pľúcnicí. Srdce nášho pacienta s Eisenmengerovým syndrómom bolo ideálne „predtrénované“ na prácu proti vysokému tlaku v pľúcnicí, a preto bolo vhodné na transplantáciu pacientovi s ťažkou pľúcnou hypertenziou.

Ďalšou výhodou je možnosť dôkladného predoperačného vyšetrenia srdca od živého darcu.

Spolu s opisovaným pacientom sme opakovane hospitalizovali a vyšetřili 14 dospelých pacientov s VCHS v pokročilom štádiu. Základné diagnózy boli nasledovné: Defekt komorového septa (VSD) u siedmich pacientov, Fallotova tetralógia u dvoch pacientov, perzistujúci ductus arteriosus (PDA), defekt atrioventrikulárneho septa, transpozícia veľkých ciev (TGA), korigovaná transpozícia veľkých ciev a pľúcná atrežia u jedného pacienta. U všetkých pacientov konvenčné riešenie chyby ani HTx neboli možné. Päť pacientov sme prezentovali na Klinike srdcovej a hrudnej chirurgie v AKH vo Viedni s otázkou indikácie LuTx a súčasného chirurgického riešenia chyby alebo indikácie HLuTx. Traja z nich mali VSD, jeden PDA a jeden TGA s VSD. Pacienti s VSD a PDA neboli v detstve operovaní a vyvinul sa u nich Eisenmengerov syndróm. Pacient s TGA bol po paliatívnej Mustardovej operácii. U pacienta s PDA sa urobila LuTx s korekciou VCHS, jeden pacient s VSD náhle zomrel v čakacej dobe na LuTx, jeden bol kontraindikovaný pre deformitu hrudníka, jeden pacient s VSD je aktuálnym čakačom na LuTx alebo HLuTx a jeden pacient podstúpil HLuTx (opísaný v tejto práci).

Transplantácia vnútrohruďných orgánov je klinická liečebná metóda pre prísne selektovanú skupinu pacientov so zlyhávaním týchto orgánov, u ktorých je reálny predpoklad, že budú z liečby profitovať. Transplantačný program sa môže úspešne rozvíjať pri dokonalej multidisciplinárnej a interinštitucionálnej spolupráci. Keďže aj v najbližších rokoch je dostupnosť LuTx u nás neistá, naši pacienti sú odkázaní na spoluprácu domácich a zahraničných pracovísk.

Literatúra

1. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557–564.
2. Yacoub MH, Banner NR, Khagani A, et al. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis and subsequent domino heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1990;9:459–466.
3. Fabián J, Kočandrlé V, Fridl P. Transplantace srdce a plic. *Čas Lék čes* 1986;125:228–231.
4. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult lung and heart-lung transplant. Report—2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:956–967.
5. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*;21:731–737
6. Klepetko W, Wollenek G, Laczkovics A, et al. Domino transplantation of heart-lung and heart: an approach to overcome the scarcity of donor organs. *J Heart Lung Transplant* 1991;10(1 Pt 1):129–131.
7. Pratschke J, Tullius SG, Neuhaus P. Brain death associated ischemic/reperfusion injury. *Ann Transplant* 2004;9:78–80.
8. Mehra MR, Uber PA, Ventura HO, et al. The impact of mode of donor brain death on cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:806–810.
9. Cantin B, Kwok BW, Chan MC, et al. The impact of brain death on survival after heart transplantation: time is of the essence. *Transplantation* 2003;76:1275–1279.
10. Anyanwu AC, Banner NR, Mitchell AG, et al. Low incidence and severity of transplant-associated coronary artery disease in heart transplants from live donors. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:281–286.
11. Oaks TE, Aravot D, Dennis C, et al. Domino heart transplantation: the Papworth experience. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:433–437.
12. Luckraz H, Charman SC, Parameshwar J, et al. Are non-brain stem-dead cardiac donors acceptable donors? *J Heart Lung Transplant* 2004;23:330–333.
13. Anyanwu AC, Banner NR, Radley-Smith R, et al. Long-term results of cardiac transplantation from live donors: the domino heart transplant. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:971–975.