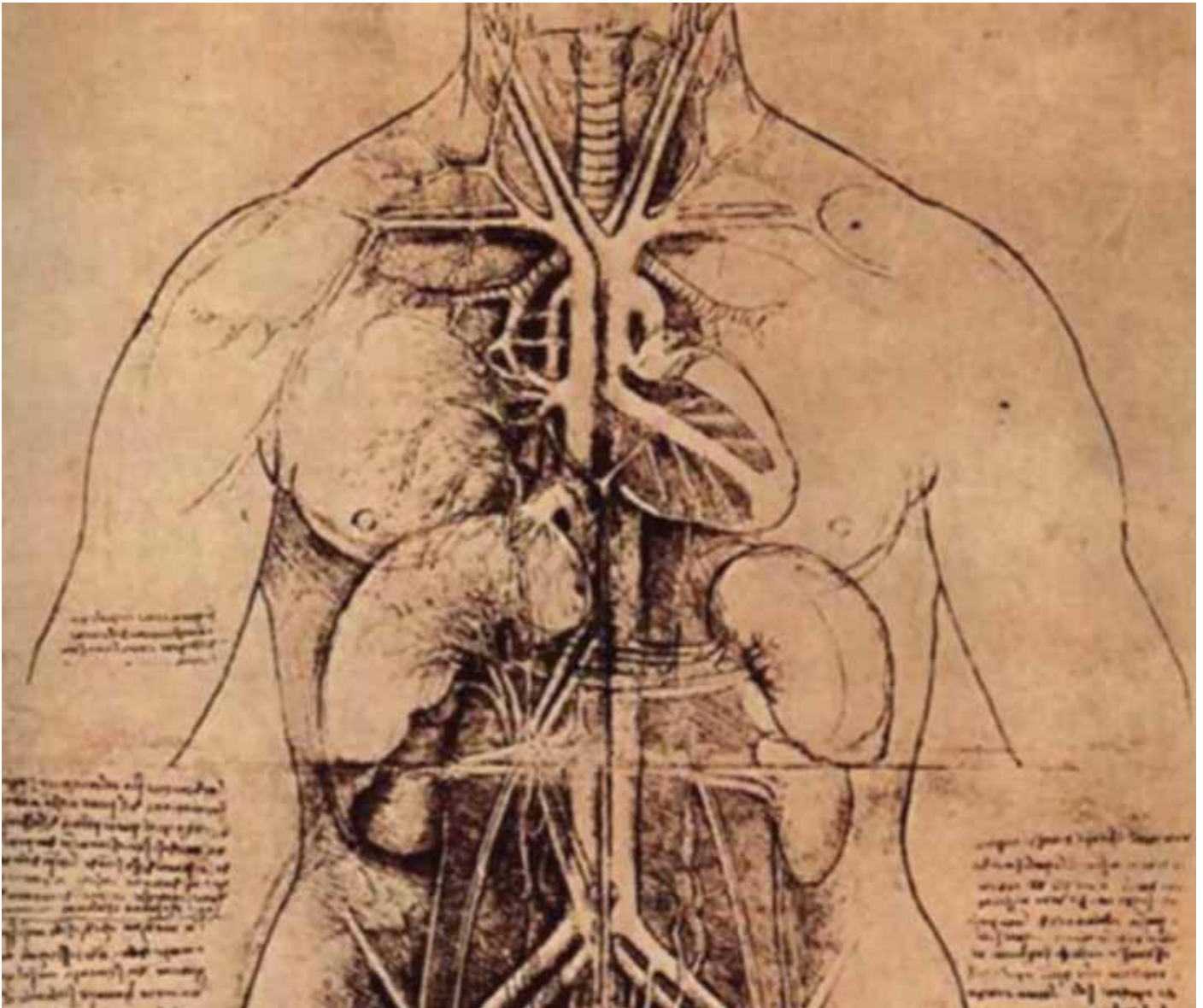


ORGÁNOVÉ TRANSPLANTÁCIE

MULTIDISCIPLINÁRNY ČASOPIS PRE TRANSPLANTAČNÚ PROBLEMATIKU



ROČNÍK 7, ČÍSLO 1-2, AUGUST 2011

ISSN 1336-7129

Extraanatomický AV zkrat u 4letého dítete jako most k transplantaci ledviny – kazuistika

Čo mal Martin s Klárou klinicky spoločné?

Restenóza renálnej artérie transplantovanej obličky

Inhibitor mTOR u pacientov po transplantácii obličky s ADPKD vlastných obličiek

Výhra nie je víťazstvo – kazuistika

Ascites nejasnej etiológie u pacientky po transplantácii obličky – kazuistika

Preváži benefit z transplantácie obličky nad rizikami spojenými so základnou chorobou?

Súčasný spektrum imunosupresie, diagnostických metód
a možnosť vysporiadať sa so zložitým potransplantačným priebehom

Dali

TLAČIAREŇ
www.daliprint.eu

ORGÁNOVÉ TRANSPLANTÁCIE

MULTIDISCIPLINÁRNY ČASOPIS
PRE TRANSPLANTAČNÚ PROBLEMATIKU

Ročník 7, august 2011, číslo 1-2

Šéfredaktor

Doc. MUDr. B. Grandtnerová, PhD. (Martin)

Redakčná rada

predseda

Prof. MUDr. E. Laca, CSc. (Martin)

členovia

Doc. MUDr. M. Démeš, PhD. (Bratislava)

Prof. F. Duraj, MD, PhD. (Uppsala)

† Prof. MUDr. J. Fabián, DrSc, FESC (Bratislava)

Prof. MUDr. Š. Hrušovský, CSc. (Bratislava)

MUDr. D. Kuba, PhD. (Bratislava)

Prof. MUDr. P. Kubisz, DrSc (Martin)

Prof. MUDr. L. Podracká, CSc. (Košice)

MUDr. R. Roland (Košice)

Doc. MUDr. K. Šebeková, DrSc (Bratislava)

MUDr. J. Špaténka, CSc. (Praha)

MUDr. I. Štefánková, PhD. (Bratislava)

MUDr. J. Valky, PhD. (Banská Bystrica)

MUDr. M. Vrlík, CSc. (Martin)

Adresa redakcie

Transplantačné centrum

Martinská fakultná nemocnica

Kollárova 2, 036 59 Martin

Príspevky potrebné zasielať v elektronickej podobe
na mailovú adresu grandtnerova_barbara@stonline.sk

Registrácia MK SR pod číslom 3378/2005

ISSN1336-7129

Citačná skratka: Orgánové transplant.

Príspevky sú uverejňované až po predchádzajúcej recenzii.

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za jazykovú úpravu, údaje
a názory autorov jednotlivých článkov alebo inzerátov.

Publikované príspevky nie sú honorované.

Časopis je zdarma distribuovaný všetkým členom
Slovenskej transplantologickej spoločnosti.



Obsah

Extraanatomický AV zkrat u 4letého dieťa jako most k transplantácii ledviny – kazuistika R. Fiala, M. Roček, J. Šimonek, J. Feber, J. Peregrin, T. Seeman, L. Podracká, J. Špatenka	3
Čo mal Martin s Klárou klinicky spoločne? K. Kubejová, L. Podracká	5
Restenóza renálnej artérie transplantovanej obličky Z. Žilinská, I. Vulev	8
Inhibitor mTOR u pacientov po transplantácii obličky s ADPKD vlastných obličiek E. Lacková	11
Výhra nie je víťazstvo- kazuistika A. Mazúchová, E. Lacková	12
Ascites nejasnej etiológie u pacientky po transplantácii obličky – kazuistika M. Čellár, E. Lacková	13
Preváži benefit z transplantácie obličky nad rizikami spojenými so základnou chorobou? T. Balthesová, Š. Raffáč, M. Dankovčíková, E. Pálová, L. Beňa	14
Súčasný spektrum imunosupresie, diagnostických metód a možnosť vysporiadať sa so zložitým potransplantačným priebehom B. Grandtnerová, N. Mäčková, K. Machálek	17

Vážené dámy, vážení pánové,

dovoľte, aby som Vás jménom svým, jménom Českej Transplantačnej spoločnosti a Regionálneho transplantáčného centra v Hradci Králové, pozval na Slavnostní sympóziu, pořádané k 50. výročí první transplantace ledviny v Československu, které se bude konat v Hradci Králové ve středu a ve čtvrtek 23. – 24. 11. 2011.

Rádi bychom, aby se do odborného programu aktivně zapojila všechna transplantáční centra. Chirurgická problematika je nosným tématem a bude zajištěna, aby byl dostatek prostoru pro odborná sdělení formou přednášky či posteru a jejich prezentaci v abstraktu. Chtěli bychom navázat na úspěšná předcházející monotematická odborná zasedání, pořádaná ČTS. Naším cílem je vytvořit na dané téma sborník, obsahující aktuální informace, ze kterých lze čerpat v denní praxi transplantáční medicíny. Vědecký výbor konference se bude snažit vytvořit jednotlivý a přínosný program ústních a posterových sdělení. O jeho rozhodnutí, kam bude Váš příspěvek zařazen, budete informováni.

Do posterové sekce budou zařazena sdělení typu vyhodnocení menších souborů, kazuistiky, a to s obecně platnými závěry dle evidence based medicine a s literárními odkazy. Plánováno je místo

až pro 40 posterů. V závěru bude vyhlášen nejlepší poster. Poster nejzajímavěji zpracovaný a pro klinickou praxi nejprínosnější, jehož autorem bude člen ČTS nebo STS do 35 let, bude finančně ohodnocen cenou Nadační společnosti Alžběta.

Nově bude zařazena sesterská sekce, neboť právě střední zdravotnický personál tvoří významnou část našich odborných společností. Jednání sekce sester bude paralelní a samostatné.

Na viděnou v Hradci Králové se těší
Pavel Navrátil,
pořadatel a odborný koordinátor



EXTRAANATOMICKÝ AV ZKRAT U 4LETÉHO DÍTĚTE JAKO MOST K TRANSPLANTACI LEDVINY – KASUISTIKA

Fiala R.¹, Roček M.³, Šimonek J.⁴, Feber J.⁵, Peregrin J.⁶, Seeman T.⁵, Podracká L.⁷, Špatenka J.^{1,2}

¹Kardiochirurgická klinika, ²Transplantační centrum, ³Klinika zobrazovacích metod, ⁴III. chirurgická klinika
a ⁵Pediatrická klinika Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

⁶Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM Praha, Česká republika

⁷I. klinika dětí a dorostu Lékařské fakulty University PJS, Košice, Slovenská republika

Orgánové transplant., 7, 2011, č.1-2, s.3-5.

Abstrakt

Optimální léčbou chronického selhání ledvin (CHSL) u dětí je bezesporu transplantace ledviny (TxL), nejlépe preemptivní. Vhodný štěp však nebývá vždy dostupný a potom je nutné použít očišťovací metody, jako „most“ k transplantaci. Obtížnost zajištění dlouhodobého přístupu pro hemodialýzu (HD) u malých dětí dokumentuje tato kasuistika chlapce, léčeného pro CHSL na podkladě refluxové nefropatie. Ve věku 2 let u něj byla zahájena chronická peritoneální dialýza a současně byl zařazen na čekací listinu pro TxL. Pro recidivující záněty pobříšnice absolvoval 3 neúspěšné pokusy o založení nativního AV zkratu na obou horních končetinách a po 5 měsících byla zahájena HD cestou dlouhodobého centrálního žilního katétru (CŽK) zavedeného cestou pravé podklíčkové žíly. Po dalších 5 měsících musel být zaveden nový CŽK stejnou cestou, po půl roce být vyměněn za další, který fungoval 3 měsíce. Ve věku 3 let a 9 měsíců (výška 97 cm, hmotnost 16,2 kg), s CŽK ve stehenní žíle byl chlapec referován do FN Motol. Laparoskopie potvrdila mnohočetné srůsty v peritoneální dutině znemožňující peritoneální dialýzu. MR angiografie odhalila centrální blokádu v. subclavia a v. brachiocephalica vpravo. Obvyklé přístupové cesty do oběhu byly vyčerpány. Byl založen podkožní subclavio-subclaviální AV zkrat (z a. subclavia l.dx. do v. subclavia l.sin.) PTFE cévní protézou (průměr 4x7 mm, délka 35 cm), prostřednictvím kterého byla 3 týdny po výkonu zahájena HD. Po půl roce ale došlo i při antiagregační léčbě k uzávěru zkratu. Ve věku 4 let a 3 měsíců byla ve spolupráci s intervenčními rentgenology provedena úspěšná rekanalizace zkratu pomocí Arrow-Treterova trombolytického košíčku doplněná o angioplastiku celého zkratu, levé v. brachiocephalica a horní duté žíly. Přes zajištění nízkomolekulárním heparinem došlo po 4 úspěšných HD k reokluzi zkratu v důsledku trombózy povodí horní duté žíly. Bezvýhodná situace byla vyřešena zavedením akutního dialyzačního CŽK cestou žilního ramene zkratu do pravé síně srdeční. Tímto přístupem byl chlapec 3x týdně dialyzován 5 měsíců, kdy se dočkal TxL od zemřelého dárce. Po roce byl potom trombózaný protetický subclavio-subclaviální zkrat v celkové anestezii extirpován. Renální štěp si dlouhodobě udržuje výbornou funkci. Chlapci je v současné době 15 let, vyvíjí se fyzicky i psychosociálně zcela normálně.

Úvod

Léčba chronického selhání ledvin (CHSL) u dětí má oproti dospělým pacientům svá specifika. U dospělých pacientů je standardem léčby konečných stádií CHSL dialýza, která je schopna zajistit dlouholeté přežívání při zachování uspokojivé úrovně kvality života. Transplantace ledviny (TxL) u dospělého pacienta není život zachraňujícím výkonem, u řady nemocných se o ní z různých důvodů ani neuvažuje. U dětských pacientů

je situace opačná. Žádná ze současných eliminačních technik není schopna dlouhodobě zajistit adekvátní fyzický, psychický a sociální vývoj nemocného dítěte. Dětská nefrologie dnes soudí, že zahájení léčby CHSL u dětí je etické pouze za předpokladu zařazení pacienta na čekací listinu (waiting list - WL) pro TxL (1). V civilizovaném světě je běžná preference dětských čekatelů na TxL, i v České republice (ČR) mají čekatelé mladší 18 let při alokaci ledviny od zemřelého dárce přednost. Díky tomu činí v ČR průměrná čekací doba na ledvinu u dětských příjemců 6,5 měsíce, pro srovnání u dospělých příjemců 13,7 měsíce (2). Díky věkovému složení poolu dárců jsou dětským příjemcům transplantovány téměř ve všech případech orgány dospělých dárců. Limitem úspěšného výkonu je anatomický nepoměr velikosti štěpu dárce k dostupnému prostoru v retroperitoneu dětského příjemce. Užívaným vodítkem k vyloučení je empiricky stanovený horní limit hmotnosti dárce pro malé příjemce.

Nejvhodnějším způsobem léčby CHSL je preemptivní TxL. U většiny dětských pacientů je však nutné zajistit eliminační techniku, která jim umožní „dospět“ k transplantaci. K překlenutí doby do TxL se u dětských pacientů používá v současnosti v České republice nejčastěji peritoneální dialýza. Umožňuje určitou míru nezávislosti na zdravotnickém zařízení, po delší dobu zachovává zbytkovou funkci ledvin, je spojena s menším rizikem krvácení a celkově je velmi dobře tolerována. Jejím největším limitem je zvýšená incidence nitrobříšních infekcí a s nimi spojená ztráta očištné funkce peritonea. Po selhání peritoneální dialýzy nachází i u dětských pacientů své uplatnění hemodialýza (HD). Podmínkou chronického HD programu, který umožňuje dlouhodobé přežití nemocných s trvalým selháním funkce ledvin, ale je zajištění přístupu do cévního systému.

Ke krátkodobému cévnímu přístupu pro HD slouží centrální žilní katétry dostatečného průměru, ideálně dvoucestné (akutní či dlouhodobé). Nejlepším cévním přístupem pro chronickou HD je podkožní arteriovenózní (AV) zkrat s dostatečným průtokem (nad 700 ml/min./1.73 m²) (3). Jeho založení vyžaduje nejen přesnou anatomickou a fyziologickou rozvahu, ale i adekvátní plánování. U dětí může snadno dojít k vyčerpání vhodných a dostupných cév. Nesprávná indikace nebo technická chyba tak může nejen omezit další manévrovací prostor cévního chirurga, ale může ohrozit život malého pacienta. K rozvinutí nativního AV zkratu a možnosti jeho prvního použití dochází po 6 i více týdnech po založení. Za tuto dobu dojde většinou k přestavbě stěny žilní větve podkožní píštěle (tzv. arterializaci). V indikovaných případech, především po vyčerpání možností použití povrchních žil pacienta se k založení AV zkratu využívají (zejména u dospělých nemocných) cévní protézy. Správně fungující nativní AV zkrat vydrží při správné péči nejdéle ze všech typů cévních přístupů. Všechny cévní přístupy – nativní zkrat, protetický zkrat i žilní katétry – jsou ohroženy komplikacemi, z nichž

nejčastější jsou infekce a trombotické okluze. Zajištění dlouhodobě funkčního přístupu pro HD u pacientů v chronické renální insuficienci (CHRI) může být velmi problematické a limitující pro další život nemocného i při použití dnešních technik a materiálů vaskulární chirurgie.

Kazuistika

Autoři od roku 1997 léčí pacienta s CHSL na podkladě refluxové nefropatie. Chlapec, narozen v roce 1995, byl od narození opakovaně hospitalizován na dětském oddělení v místě bydliště. Těsně před dovršením 2 let věku byla u něj zahájena chronická peritoneální dialýza a současně proběhlo zařazení na WL pro TxL. Dialýzu komplikovaly recidivující záněty pobříšnice. V prosinci 1997 absolvoval chlapec krátce po sobě 3 neúspěšné pokusy o založení nativního AV zkratu na obou horních končetinách. V dubnu 1998 byla zahájena HD cestou dlouhodobého centrálního žilního katétru (CŽK) zavedeného cestou pravé podklíčkové žíly. Ani tento přístup se nevyhnul komplikacím. V září 1998 došlo k ruptuře CŽK. V říjnu 1998 byl zaveden nový CŽK cestou pravé podklíčkové žíly, který byl pro malfunkci v únoru 1999 vyměněn za další. V dubnu 1999 byla diagnostikována trombóza raménka CŽK. Ta si v červnu 1999 vyžádala extrakci katétru a zavedení nového CŽK cestou v. femoralis.

V tomto období byl chlapec referován do FN Motol. Podstoupil laparoskopii, která prokázala mnohočetné srůsty v peritoneální dutině kontraindikující pokusy o další peritoneální dialýzu. MR angiografie odhalila centrální blokádu v. subclavia a v. brachiocephalica vpravo. Chlapec dospěl do věku 3 let a 9 měsíců, měřil 97 cm, vážil 16,2 kg. Bylo u něj nutné vytvořit cévní přístup pro HD, obvyklé přístupové cesty byly však již vyčerpány.

Dne 29.7.1999 byl založen subclavio-subclaviální AV zkrat (z a. subclavia l.dx. do v. subclavia l.sin.) PTFE cévní protézou (Diastat 4x7 mm, délky 35 cm, W. L. Gore & Associates, Inc., USA), prostřednictvím kterého byla 3 týdny po výkonu zahájena HD. Pacient byl zajištěn antiagregační terapií a propuštěn do domácího ošetřování. Půl roku po založení zkratu popsal dispenzarizující nefrolog zarudnutí v průběhu zkratu, zánět ustoupil po intravenózním podání antibiotik. Krátce poté byl zaznamenán vzestup venózního tlaku před ukončením hemodialýzy. Během jednoho dne se vytvořila resistance v místě vpichu a vymizel šelest nad zkratem. Pacient byl transportován do FN Motol, kde sonografie potvrdila uzávěr zkratu.

Ve spolupráci s intervenčními rentgenology byla dne 20.1.2000 (ve věku 4 let a 3 měsíců) provedena úspěšná rekanalizace zkratu pomocí Arrow-Treterolova trombolytického košíčku (PTD, Arrow International, Inc., USA) (4) doplněná o angioplastiku celého zkratu, levé v. brachiocephalica a horní duté žíly. Obrazek č. 1 ukazuje uvolněný průtok extraanatomickým AV zkratem.

Pres zajištění nízkomolekulárním heparinem došlo po 4 úspěšných HD k opakované malfunkci zkratu. Duplexní sonografie a následně i DSA prokázaly kompletní reokluzi zkratu způsobenou trombózou povodí horní duté žíly. Bezvýhodná situace byla vyřešena zavedením sheatu a následně akutního dialyzačního CŽK cestou žilního ramene zkratu do pravé síně srdeční. Tímto přístupem byl chlapec 3x týdně dialyzován až do června 2000, kdy se dočkal transplantace ledviny od vhodného zemřelého dárce. Provizorní řešení cévního přístupu pro HD tedy vydrželo 5 měsíců, umožnilo chlapci dospět do věku 4 let a 9 měsíců, hmotnosti 19 kg a dožít se tak TxL. Po roce byl potom trombózovaný protetický subclavio-subclaviální zkrat v celkové anestezii extirpován.

Kadaverózní renální štěp si dlouhodobě udržuje výbornou funkci. Chlapci je v současné době 15 let, vyvíjí se fyzicky i psychosociálně zcela normálně.

Diskuze

Při zařazení dětského pacienta s hmotností cca do 30 kg na WL pro TxL je třeba stanovit (kvalifikovaně odhadnout) váhový limit dárce. Díky věkovému složení poolu kadaverózních dárců je u příjemců nízkých věkových a váhových kategorií minimální možnost preemptivní TxL a pokud není k dispozici vhodný žijící dárce je proto nutné hledat vhodnou eliminační techniku. V některých případech je pro kontraindikaci nebo vyčerpání možností peritoneální dialýzy nutné přistoupit k hemodialýze.

Zajištění dlouhodobého přístupu pro hemodialýzu může být limitujícím faktorem pro další osud nemocného. Zvláště u dětských pacientů je nutné uvážlivé plánování přístupu do krevního oběhu. S klesající hmotností stoupá technická náročnost jeho založení, proto jej má konstruovat specialista respektující zvláštnosti dětského cévního systému.

Extraanatomické AV zkraty bývají indikovány až po vyčerpání standardních přístupů. Jednou z možností je subklavio-subclaviální cross over AV zkrat (5), který v našich podmínkách popularizoval Doc. Bachleda (6). U dětí jsou extraanatomické přístupy našťastí nutné jen raritně. Subklavio-subclaviální AV zkrat u dítěte zatím nebyl publikován.

Řešení trombotických komplikací je doménou intervenční angiologie a radiologie. Díky zkušenostem a modernímu instrumentáriu lze úspěšně léčit i vzácné případy v extrémních věkových a váhových kategoriích a přispět tak k překlenutí doby do transplantace ledviny.

Závěr

Extraanatomický, subclavio-subclaviální AV zkrat byl použit u 4 letého pacienta s chronickým selháním ledvin jako „ultima ratio“ po vyčerpání všech ostatních možností zřízení přístupu do cévního systému pro hemodialýzu. Umožnil příjemci překlenout čekací dobu na WL a dožít se transplantace ledviny. Způsob řešení jeho komplikací potvrdil význam úzké spolupráce dětského nefrologa/cévního chirurga s intervenčním radiologem.

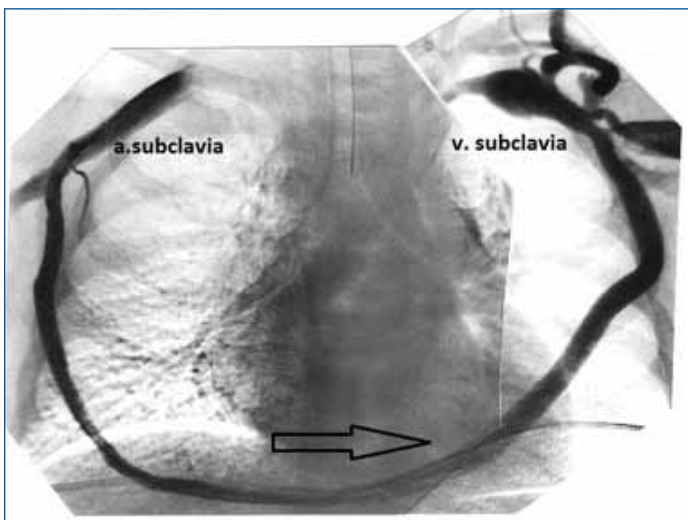
Klíčová slova:

hemodialýza, cévní přístupy pro hemodialýzu, podkožní AV zkrat, subklaviosubclaviální AV zkrat, transplantace ledviny, chronické selhání ledvin

Poděkování: podporováno výzkumným záměrem VZ MŠMT č. 0021620819.

Literatura:

1. Feber J, Špatenka J, Janda J, Kreisinger J, Šimková E, Dušek J, Vondrák K, Seeman T, Morávek J, Zeman L. Renal transplantation in children in the Czech Republic. *Pol Merkur Lekarski*. 2000 Apr;8(46):258-9.
2. Statistika Koordinačního střediska transplantací ČR 2008
3. Goldstein SL, Allsteadt A. Ultrasound dilution evaluation of pediatric hemodialysis vascular access, *Kidney International*, Vol. 59 (2001): 2357-60
4. Roček M, Peregrin JH, Laštovičková J, Krajíčková D, Slavíková M. Mechanical thrombolysis of thrombosed hemodialysis native fistulas with use of the Arrow-Treterola percutaneous thrombolytic device: our preliminary experience. *JVIR* 2000; 11: 1153-8.
5. Garcia-Rinaldi R, Von Koch L. The axillary artery to axillary vein bovine graft for circulatory access. *Am J Surg* 1978; 135:265-8.
6. Bachleda P. Cévní náhrady v chirurgii arteriovenózních spojek k hemodialýze. *Prodos*, Olomouc, 2001, 45-6.



Legenda k obrázku:

Extraanatomický AV zkrat medzi pravou a. subclavia a levou v. brachiocefalika je zobrazen angiograficky. Byl konstruován PTFE cévní protézou (Diatat 4x7 mm, délky 35 cm, W. L. Gore & Associates, Inc., USA). Šipka ukazuje směr krvního toku.

Čo mal Martin s Klárou klinicky spoločné?

MUDr. Kristína Kubejová, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

I. Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

Orgánové transplant., 7, 2011, č.1-2, s.5-7.

Abstrakt

Rabdomyolýza je syndróm charakterizovaný svalovým postihnúť a uvoľnením „vnútro svalových komponentov“ do plazmy. Ide najmä o myoglobín, draslík, puríny, fosfor, tromboplastín a kreatín. Na druhej strane, do poškodenej svalovej bunky vstupuje voda a NaCl, čo môže viesť k hypovolémii až šokovému stavu. Vstup kalcia do myocytov má za následok hypokalciémiu. Diagnostika sa opiera o prítomnosť elevácie svalových enzýmov a myoglobinúrie, pretože samotné svalové poškodenie môže byť klinicky nemé. V laboratórnom obraze rabdomyolýzy dominuje zvýšený myoglobín, kreatínkináza, laktátdehydrogenáza a aminotrasferázy v krvi. Pre myoglobinúriu je typický červeno sfarbený močový supernatant (nie sediment), ktorý sa zjaví po prekročení reabsorbčnej kapacity proximálneho tubulu pre myoglobín. Najzávažnejšou komplikáciou rabdomyolýzy je akútne poškodenie obličiek.

Autori uvádzajú kazuistiky dvoch pacientov s rôznymi príčinami rabdomyolýzy.

Kľúčové slová: rabdomyolýza, akútne poškodenie obličiek, elevácia svalových enzýmov

Kazuistiky

MARTIN

18-ročného Martina so základnou diagnózou detská mozgová obrna - kvadruparetická forma a epilepsia preložili na našu kliniku zo spádovej nemocnice, kde po opakovaných tonicko-klonických kŕčoch a následnej intenzívnej antiepileptickej terapii došlo k poruche vedomia, vzostupu kreatínkinázy a aminotrasferáz. Dva dni pred vznikom kŕčového stavu mal Martin bolesti hrdla a vysoké horúčky.

Anamnestické údaje sa pre nespokuprácu pacienta a neprítomnosť rodičov nemohli exaktne odobrať. Z priloženej dokumentácie sme zistili, že chlapec dlhodobo užíval Timonil a Haloperidol a už v minulosti mal vyššie aminotrasferázy, ktoré však nikdy nepresahovali dvojnásobok stanovenej normy. **Pri prijíme** na našu kliniku bol Martin už len mierne somnolentný, afebrilný, hranične hydratovaný. Ostatný fyzikálny nálež bol bez pozoruhodností. **V laboratórnom obraze** dominovali vy-

soké zápalové parametre (CRP 99 mg/l) a elevované aminotrasferázy (AST 7,4 μ kat/l, ALT 11,6 μ kat/l). Krvný obraz, hemokoagulácia, bilirubín, albumín, cholesterol, urea, kreatinín a ionogram boli bez patologických posunov. Pri rozšírení diagnostického panelu sme zistili, že elevované nie sú len aminotrasferázy, ale aj myoglobín (409 μ g/l), laktátdehydrogenáza (11,3 μ kat/l) a kreatínkináza (209 μ kat/l) vrátane MB frakcie (16,2 μ kat/l). Koncentrácie cholestatických enzýmov a troponínu T boli v rozmedzí normy. Všetky elevované parametre pri ordinovanej symptomatickej terapii vykazovali klesajúci trend. Moč mal číru farbu, močový sediment bol negatívny, bez erytrocytov a leukocytov. Pacient počas hospitalizácie močil primerane, denná diuréza sa pohybovala v rozmedzí 1500-1900 ml. Neurologické vyšetrenie, EEG, ani vyšetrenie likvoru neodhalilo príčinu poruchy vedomia, ktorá sa pozorovala v spádovej nemocnici. Preto sme usúdili, že porucha vedomia bola spôsobená intenzívnou antiepileptickou liečbou pred prekladom na našu kliniku.

Pri pátraní po etiológii elevácie aminotrasferáz, myoglobínu, laktátdehydrogenázy a kreatínkinázy sme diferencially diagnosticky zvažovali infekčnú, hepatálnu, kardiologickú a/alebo nefrologickú príčinu. Hneď v úvode hospitalizácie sme sérologicky vylúčili infekčnú hepatitídu. Na USG pečeň mala primeranú echogenitu a veľkosť, ložiskové zmeny sa v parenchýme nepozorovali. Gastroenterológ sa priklonil k záveru, že vzostup aminotrasferáz je extrahepatálneho pôvodu. Auskultačný nálež na srdci a EKG boli v norme, špecifické markery myokardiálnej lézie neboli zvýšené.

KLÁRA

3-mesačná Klára bola vyšetrená obvodným pediatrom pre dva dni trvajúce febrilitu a respiračný infek. Po príchode na ambulanciu sa náhle rozvinul kŕčový stav s poruchou vedomia. Okamžite sa intravenózne podal diazepam, no krátko na to došlo k vzniku respiračného zlyhania. Dieťa bolo zaintubované a transportované na oddelenie intenzívnej medicíny. **Pri prijíme** bola Klára v bezvedomí (GCS 3). Napriek objemovej resuscitácii pretrvávala hypotenzia, tachykardia do 220 pulzov/min s poruchou periférnej perfúzie. Dýchanie bolo puerilné, bez vedľajších dýchacích fenoménov. Zrenice boli miotické, fotoreakcia nevybavná, veľká fontanela v niveau, nepulzovala. Pe-

čeň presahovala rebrový oblúk o 3 cm, slezina nebola hmatná. **V laboratórnom obraze** zápalové parametre a krvný obraz boli bez patologických posunov, ale zistila sa hypoglykémia (1,5 mmol/l), zvýšené uremické parametre (urea 16 mmol/l, kreatinín 126 µmol/l), závažná hyperkaliémia (6,8 mmol/l) a metabolická acidóza (pH 7,1 HCO₃ 5 mmol/l, BE -19, laktát 4,49 mmol/l). Prítomná bola hypokalcémia (1,21 mmol/l), hyperfosfatémia (4,43 mmol/l) a hyperurikémia (1484 µmol/l). Aminotransferázy boli extrémne elevované (AST 52 µkat/l, ALT 26 µkat/l). Bilirubín bol v úvode v referenčnom pásme, ale neskôr sa pridružila konjugovaná hyperbilirubinémia (Bi 75 µmol/l, Bi-konj. 44 µmol/l). Amoniak bol v norme. Z ďalších laboratórnych markerov sa zistil zvýšený myoglobín (3685 µg/l), laktátdehydrogenáza (146 µkat/l) a kreatínkináza (216 µkat/l) vrátane MB frakcie (24 µkat/l). Krátko po prijíme na oddelenie sa u Kláry vyvinul obraz disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie. Klára bola oligurická, moč bol červený, v močovom sedimente sa erytrocyty nedokázali. **RTG hrudníka** bol negatívny, **USG CNS** vykazovalo obraz difúzneho edému mozgu bez ložiskových zmien, čo aj korešpondovalo s EEG nálezom. **Echokardiograficky** sa zistila dobrá systolická funkcia srdca, hraničná pľúcna stenóza a foramen ovale apertum. **USG nález na brušných orgánoch** bol až na miernu hepatomegáliu primeraný.

Diskusia

Čo mal Martin s Klárou klinicky spoločné?

Ako ukazuje tabuľka 1 u obidvoch pacientov sme zaznamenali eleváciu aminotransferáz (AST, ALT), myoglobínu, kreatínkinázy (CK) a laktátdehydrogenázy (LDH). Dôležité je zdôrazniť, že všetky tieto parametre mali klesajúcu trend a postupne sa normalizovali.

Tabuľka 1

NORMA	AST <0,8 µkat/l	ALT < 0,8 µkat/l	Myoglobín < 70 µg/l	LDH < 4 µkat/l	CK < 3 µkat/l
MARTIN	7,4	11,6	409	11,3	209
KLÁRA	52	26	3685	146	216

Odlíšne ale boli renálne funkcie a farba moču. Klára, na rozdiel od Martina, mala červený moč a elevované uremické parametre s rozvratom vnútorného prostredia.

Napriek týmto zdanlivým klinickým a laboratórnym rozdielom, spoločným menovateľom obidvoch pacientov je **RABDOMYOLÝZA** - syndróm charakterizovaný poškodením buniek priečne pruhovaného svalstva a uvoľnením tzv. „vnútro svalových komponentov“ do cirkulácie. Ako názorne dokumentujú aj naše klinické kazuistiky, závažnosť rhabdomyolýzy kolíše od asymptomatickej elevácie svalových enzýmov v sére až po život ohrozujúce prípady (4). Najčastejšou príčinou, najmä u starších detí, je trauma a kompresia priečne pruhovaného svalu. U detí predškolského veku rhabdomyolýzu často vyvolávajú infekcie, zvyčajne vírusového pôvodu. Medzi ďalšie príčiny patrí hypoxia, zápalové myopatie, prolongované kŕče, poruchy termoregulácie, lieky a intoxikácie, elektrolytové abnormality, endokrinopatie a veľká skupina metabolických chorôb. Jednotlivé príčiny rhabdomyolýzy sú uvedené v tabuľke 2 (1, 9). V Martinovom prípade môžeme zhrnúť, že akútna infekcia u pacienta s detskou mozgovou obrnou a epilepsiou vyprovokovala v rizikovitom „teréne“ preexistujúceho poškodenia pečene a svalov prolongované, intenzívnou intravenóznou

antiepileptickou terapiou ťažko zvládnuteľné kŕče. Následne sa zjavila porucha vedomia sprevádzaná eleváciou aminotransferáz, kreatínkinázy a myoglobínu. Predpokladáme, že aj u Kláry vyvolali rhabdomyolýzu prolongované kŕče a najmä dlhotrvajúca hypoxia. V diferenciálnej diagnostike sme zvažovali aj parainfekčnú alebo metabolickú rhabdomyolýzu, avšak výsledky dostupných vyšetrení náš predpoklad nepotvrdili. Proti metabolickej etiológii svedčí tiež fakt, že u pacientky bola hypoglykémia zachytená len jednorázovo (pri prijíme) a elevované markery svalového poškodenia sa po stabilizácii klinického stavu vrátili k referenčným hodnotám. Aj antropometrické ukazovatele (výška, hmotnosť, BMI) zodpovedali veku pacientky.

Z patofyziologického hľadiska pri netraumatickej rhabdomyolýze dochádza k narušeniu metabolizmu svalovej bunky (obrázok 1). Znížená tvorba ATP vyvoláva zmenu transportu elektrolytov na membráne. Vzostup intracelulárneho kalcia vedie k aktivácii proteolytických enzýmov s následnou deštrukciou myocytov a uvoľnením tzv. „vnútro svalových komponentov“ do plazmy. Keďže draslík je hlavný intracelulárny kation, jednou z typických iónových dysbalancií pri rhabdomyolýze je hyperkaliémia. Rovnakým mechanizmom vzniká aj hyperfosfatémia. Z poškodených svalov sa uvoľňuje veľké množstvo purínov, ktoré sa v pečeni metabolizujú na kyselinu močovú, preto často je prítomná aj hyperurikémia. S rhabdomyolýzou úzko súvisí aj rozvoj disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie, ktorú vyvoláva uvoľnenie veľkého množstva tromboplastínu. Obvyklým javom pri rozsiahlej rhabdomyolýze je hypovolémia v dôsledku presunu veľkého množstva vody do poškodených svalových skupín. Hypokalcémia, ktorá môže byť v prvých dňoch až extrémna, sa rozvíja z depozície kalciových solí v poranených svaloch. Neskôr, vo fáze zotavenia sa kalcium vracia k normálu, dokonca môže nastať tzv. „rebound fenomén,“ keď vápnik v sére po vyplavení zo svalov stúpa. Najzávažnejšou komplikáciou rhabdomyolýzy je akútne zlyhanie obličiek. Na poškodení obličiek sa podieľa nielen tubulárna obštrukcia, ale aj toxický efekt hemového železa a renálna ischémia v dôsledku hypovolémie. Miera poklesu renálneho klírensu závisí od stupňa svalového poškodenia a je úmerná elevácii svalových enzýmov (2, 10).

Diagnostika rhabdomyolýzy sa opiera o nález zvýšených svalových enzýmov a myoglobinúrie, pričom samotné svalové poškodenie môže byť klinicky nemé (3). V laboratórnom obraze dominuje zvýšený myoglobín, kreatínkináza, laktátdehydrogenáza a aminotransferázy. Pre myoglobinúriu je typický **červeno sfarbený močový supernatant (nie sediment)**, ktorý sa zjaví až po prekročení reabsorbčnej kapacity proximálneho tubulu pre myoglobín, t.j. zvyčajne pri sérových koncentráciách myoglobínu nad 1500 µg/l. Viaceré štúdie poukázali na koreláciu medzi koncentráciou kreatínkinázy a rizikom rozvoja akútneho zlyhanie obličiek. V jednej z nich autori uvádzajú, že u pacientov s koncentráciou kreatínkinázy nad 250 µkat/l došlo k rozvoju akútneho zlyhanie obličiek až v 58 % prípadov (7). Treba mať na pamäti, že kostrová svalovina obsahuje kreatínkinázu nielen vo frakcii MM, ale malé množstvo je prítomné i vo frakcii MB. Na vylúčenie myokardiálnej lézie je preto vhodné stanoviť koncentráciu troponínu T a I (3, 8, 10).

Liečba rhabdomyolýzy sa skladá z kauzálnych opatrení zameraných na odstránenie vyvolávajúcej príčiny, urgentnú volumexpanziu a predchádzanie akútneho poškodenia obličiek.

Pacient s rhabdomyolýzou vyžaduje intenzívny monitoring, ktorý zahŕňa:

- EKG
- krvný tlak ev. centrálny žilový tlak
- sledovanie hodinovej diurézy
- laboratórny monitoring každých 4-6 hodín: urea, kreatinín, kyselina močová, ionogram (Na, K, Cl, P, Ca++),

glukóza, svalové enzýmy, krvný obraz a koagulačné parametre

- meranie obvodu postihnutých svalových partií.

Základným terapeutickým postupom pri rhabdomyolýze, pokiaľ dieťa nemá oligoanúriu, t.j. diuréza je viac ako 0,5 ml/kg/hod., je **dostatočná hydratácia** (3 litre/m²/24 hod.), **forsírovaná alkalická diuréza** (pH moču nad 6,5 môže výrazne znížiť renálnu toxicitu myoglobínu) a **zvládnutie pridružených komplikácií**. Substitúcia tekutín je kľúčovým postupom, lebo sekvestrácia tekutín v postihnutých svaloch výrazne znižuje plazmatický objem. Doplnenie objemu izotonickým roztokom zlepšuje perfúziu obličiek a chráni ich pred ischemickým poškodením. Súčasne stúpa aj glomerulový filtrát, čo sťažuje vytvorenie myoglobínových valcov. Odporúča sa dosiahnuť diurézu viac ako 3 ml/kg/hod. Z diuretik je vhodný furosemid (2 mg/kg až 120 mg každých 4-6 hodín). Manitol je pre riziko hyperosmolárneho volumového overloadu u oligoanurických pacientov kontraindikovaný. Alkalizáciu moču dosiahneme infúziou bikarbonátov. Ak následne vznikne metabolická alkalóza na udržanie pH moču nad 6,5 podávame acetazolamid (5 mg/kg na dávku). Manažment hyperkaliémie zahŕňa v prvej fáze konzervatívne terapeutické postupy (furosemid, NaHCO₃, calcium gluconicum, β₂-mimetiká, inzulín s glukózou a resonium). Kalciová suplementácia je opodstatnená len v prípade klinicky manifestnej hypokalciémie (tetania, karpopedálne spazmy, laryngeálny stridor a krče), avšak pri asymptomatickej hypokalciémii sa neodporúča, lebo hrozí riziko metastatických kalcifikácií pri sprievodnej hyperfosfatémii. Hyperurikémia a hyperfosfatémia si zvyčajne nevyžadujú terapeutickú intervenciu. Pri oligoanúrii je nutné obmedziť príjem tekutín a podať diuretiká. V ďalšom manažmente postupujeme rovnako ako pri akútnom zlyhaní obličiek iného pôvodu. Pacienti s rozvinutým akútnym renálnym zlyhaním vyžadujú aktívnu eliminačnú terapiu, po ktorej sa v drviwej väčšine prípadov obnovia obličkové funkcie. Progresia do terminálneho štádia chronickej obličkovej choroby je výnimočná a veľmi zriedkavá (3, 5, 8).

Záver

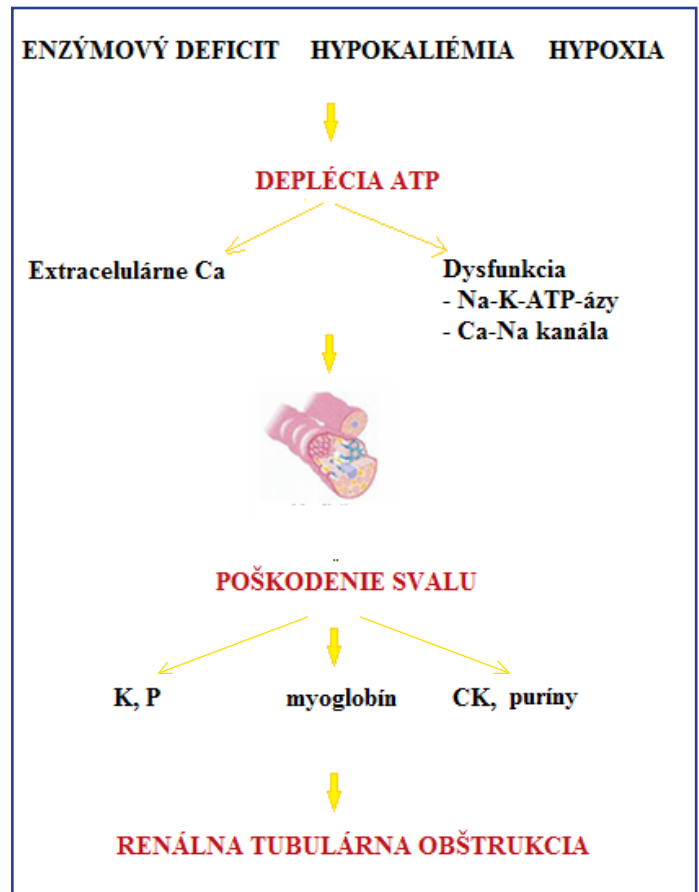
A nakoniec ďalším spoločným „pojívkom“ medzi prípadom Martina a Kláry bola úprava klinického stavu a laboratórnych parametrov. Markery rhabdomyolýzy sa normalizovali a obidvoch pacientov sme prepustili s primeranými renálnymi funkciami. Žiaľ, u Kláry závažné hypoxicko-ischemického poškodenie mozgu zanechalo neurologický deficit.

Záverom je nutné zdôrazniť, že rhabdomyolýza u detí nie je zriedkavá. Vždy na ňu treba myslieť pri červenom moči a zvýšených koncentráciách svalových enzýmov.

Literatúra:

- Hoffmann, G. F. Metabolické myopatie. Dedičné metabolické poruchy, 2006, str. 247-271
- Huerta-Alardín et al. Critical Care 2005 9:158
- Gerber-Vecsey, K. Rhabdomyolysis. Current Pediatric Therapy, 18 edition, 2004, p. 190-194
- Kubejová, K., Podracká L.: Čo spôsobili dlhotrvajúce krče u 18-ročného Martina? Pediatra pre prax, 2009, 10 (2): 105-106
- Miller, M. Rhabdomyolysis, 2007, UpToDate.
- Nissenson, A., Lerma, E.: Current Diagnosis & Treatment in Nephrology & Hypertension, 2009, p. 109-112
- Oh MS. Does serum creatinin rise faster in rhabdomyolysis? Nephron 1993; 63: 255.
- Rees, L. Rhabdomyolysis. Paediatric Nephrology (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics), 2007, p. 378-379
- Sailer, Ch., Wasner, S. Rhabdomyolysis. Differential diagnosis pocket, 2002, p.322-323
- Souček, M. Akútní selhání ledvin u kriticky nemocných pacientů s rhabdomyolýzou. Interní med., 2005, No 11, p. 489-491

Obrázok 1. Mechanizmus rhabdomyolýzy (Upravené podľa Huerta-Alardína, 2005)



Tabuľka 2. Príčiny rhabdomyolýzy (Upravené podľa Lissensona a Lerma, 2009)

Trauma - crush syndróm - zásah elektrickým prúdom - tepelné poranenia - malígna hypertermia, neuroleptický malígny syndróm
Hypoxia a ischemia končatiny - intoxikácia CO - vaskulárna oklúzia - kompartment syndróm
Nadmerná svalová práca - namáhavé cvičenie - prolongované krče (status epilepticus)
Dedičné myopatie - McArdleova choroba (glykogenóza typu V) - deficit karnitínpalmytoyltransferázy
Infekcie - vírusové: influenza, coxackie, HIV - baktériové: klostrídie, legionella, streptococcus, pneumococcus, staphylococcus, salmonella
Endokrinopatie a elektrolytové abnormality - hypertyreóza - diabetická ketoacidóza - hyponatriémia, hypokaliémia, hypofosfatémia
Lieky a toxíny - kokaín a deriváty amfetamínu - statíny a fibráty
Iné

Restenóza renálnej artérie transplantovanej obličky

Zuzana Žilinská, Ivan Vulev

Urologická klinika s Centrom pre transplantácie obličiek, UN Bratislava

Oddelenie diagnostickej a intervenčnej rádiológie, NÚSCH, Bratislava

Orgánové transplant., 7, 2011, č.1-2, s.8-10.

Úvod

Stenóza renálnej artérie (SRA) transplantovanej obličky je najčastejšou potransplantačnou cievnu komplikáciou, predstavuje 75% všetkých cievnych komplikácií po transplantácii obličky (19). Je potenciálne liečiteľnou príčinou artériovej hypertenzie po transplantácii obličky, vyskytuje sa u 1 – 5% pacientov s potransplantačnou artériovou hypertenziou (7). Klinicky sa SRA prejavuje zhoršením funkcie štepu, zhoršujúcou sa alebo závažnou artériovou hypertenziou, retenciou tekutín (opuchy dolných končatín, kongestívne srdcové zlyhanie, pľúcny edém), prípadne akútnou rejekciou (1, 2, 4, 9). Nerozpoznaná SRA môže vyústiť do straty štepu. Medzi najčastejšie príčiny vzniku SRA patria technika stehu, poškodenie cievnej steny renálnej artérie počas prezervácie, pri torzii alebo kinkingu cievy (10). Vznik SRA sa dáva aj do súvisu s cievnymi zmenami pri rejekcii a cytomegalovírusovej (CMV) infekcii (1, 3, 7, 12).

Diagnostika

Farebné dopplerovské vyšetrenie je v diagnostike SRA považované za skriningovú metódu prvej voľby (5, 6). Pravidelné skriningové dopplerovské vyšetrenie aj u asymptomatických pacientov zvyšuje prevalenciu SRA transplantovanej obličky z 2,4 na viac ako 12,4% prípadov (2, 3, 8). Dopplerovské vyšetrenie obličkových tepien umožňuje stanovenie diagnózy významnej stenózy s vysokou senzitivitou a špecifitou (senzitivita: 87 – 94%, špecifita: 86 – 100%) (2).

Izotopová renografia je neinvazívna diagnostická zobrazovacia metóda. Ide o metódu s relatívne dobrou senzitivitou (75%), ale nízkou špecifitou (67%) (2). Rádionuklidové metódy poskytujú málo informácií o anatómii ciev, preto sa v diagnostike RAS využívajú zriedkavo (13).

Špirálové renoangio-CT poskytuje 3-dimenzionálne znázornenie ciev, čo je nespornou výhodou oproti selektívnej renoangiografii (2, 3). Ďalšou výhodou je neinvazívnosť metódy, pretože nie je potrebná kanylácia femorálnej artérie. Oproti angiografii sa pri špirálovej tomografii používa menej kontrastnej látky (120 – 150 ml). Pri využití novších neiónových kontrastných látok sa tak znižuje riziko nefrotoxicity (2).

Renoangio-MR je preferovanou metódou s vysokou senzitivitou (67 - 100%) a vysokou špecifitou (75 - 100%). Problémom ostáva kontroverzia názorov na nefrotoxicitu gadolína, vysoká cena vyšetrenia a jeho limitovaná dostupnosť (2).

Selektívna renoangiografia bola považovaná za zlatý štandard v diagnostike SRA (3). Metóda je spojená s rizikom kontrastom indukovaného nefropatie (CIN), tromboembolizmu (do 9% prípadov), vzniku hematómu v mieste katetrizácie femorálnej artérie, vzniku pseudoaneuryzmu vo femorálnej artérii a traumatickej artério-venózneho fistuly (do 10% prípadov) (2). V súčasnosti sa selektívna renoangiografia používa len ako súčasť liečebnej rádiologickej intervencie – perkutánnej transluminálnej renálnej angioplastiky (PTR) s možnosťou zavedenia stentu.

Liečba

Konzervatívna liečba: Medikamentózna liečba artériovej hypertenzie je indikovaná pri stabilnej funkcii štepu a hemodynamicky nevýznamnej stenóze (maximálna systolická rýchlosť

< 180 cm/s, RI > 0,50). V prípade progresie nálezu, pri vzostupe tlaku krvi alebo zhoršení funkcie štepu sa odporúča rádiologická intervencia (2).

Chirurgická liečba spočíva v resekcii anastomózy, našíť záplaty, vytvorenie bypass-u v oblasti zúženého segmentu použítím štepu z v. saphena pacienta alebo ABO kompatibilného štepu z iliackej artérie mŕtveho darcu. Pri aterosklerotickej príčine stenózy býva indikovaná endarterektómia (2, 12). Úspešnosť chirurgickej liečby sa udáva v 63 – 90%, rekurencia stenózy v približne 12% (2). Chirurgická liečba je spojená s vysokým rizikom komplikácií.

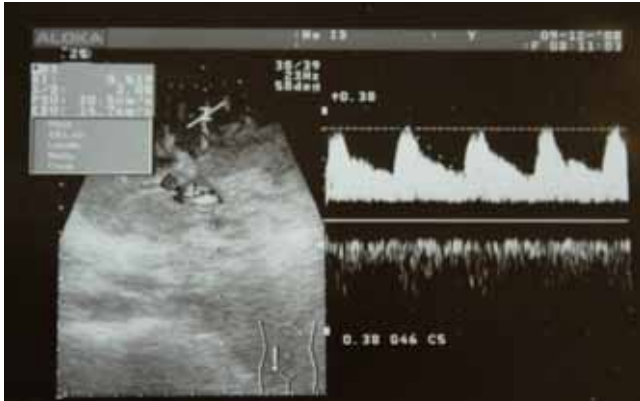
Perkutánna transluminálna renálna angioplastika (PTR) bez alebo so zavedením stentu je v súčasnosti preferovanou liečebnou metódou hemodynamicky významnej SRA (stenóza > 60%). PTR vedie k úprave perfúzie v 70 – 90% prípadov. Súčasné zavedenie stentu znižuje riziko restenózy z 30% na menej ako 10%. PTR je spojená s nízkym rizikom komplikácií (1, 2, 12).

Kazuistika

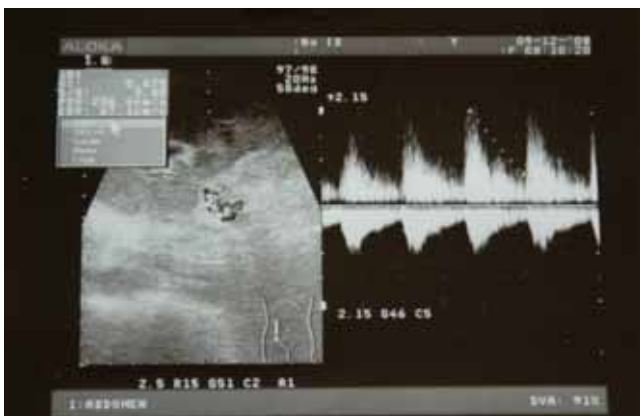
Prezentujeme prípad 29-ročnej pacientky, od 14. roku života (r.ž.) trpiacou na opakované zápaly močových ciest. Ako 15-ročná podstúpila z dôvodu zhoršenia renálnych parametrov renálnu biopsiu s histologickým nálezom chronickej tubulointersticiálnej nefritídy. V dôsledku postupného zhoršovania funkcie obličiek pacientka v 18. r. ž. zaradená do chronického dialyzačného programu, o rok neskôr podstúpila primárnu transplantáciu obličky (TO) od mŕtveho darcu (01/2000) s nekomplikovaným pooperačným priebehom. Prvé vážnejšie problémy spočívajúce v poklese funkcie štepu sa objavili až začiatkom roku 2007. V tomto období psychicky labilná pacientka odmietla biopsiu obličky a adekvátnu liečbu. V auguste 2007 pre progresívne zhoršenie funkcie štepu bola pacientka znovu zaradená do chronického dialyzačného programu, v marci 2008 z dôvodu príznakov imunologickej intolerancie štepu podstúpila grafitnefektómiu. Nasledovala príprava na zaradenie do čakacej listiny na transplantáciu obličky súčasne aj vyšetrenie blízkych príbuzných (matka, otec a o tri roky staršia sestra), ktorí vyjadrili ochotu darovať obličku. Otec bol z darcovského programu vylúčený z dôvodu pozitívnej lymfocytotoxickej krížovej skúšky. Pacientka odmietla prijať obličku od matky, pretože matka je živiteľkou rodiny. Sekundárnu transplantáciu obličky pacientka podstúpila ako 26 ročná (11/2008), darcom obličky bola 29 ročná sestra (MM: 000, ALPL: 2/13%). Na indukciu bol zvolený daclizumab v 2 dávkach (0. a 14. deň), takrolimus, mykofenolát mofetil a bolus 6-metylprednizolónu. Čas studenej ischémie 2 hodiny a 19 minút, zaznamenaný primárny nástup funkcie štepu s okamžitým rozvojom polyúrie. 4 hodiny po operácii náhle pokles krvného tlaku a diurézy, z dôvodu krvácania bola indikovaná neodkladná revízia s ošetrením zdroja krvácania v mieste arteriálnej anastomózy. Po revízii a doplnení intravaskulárneho objemu sme zaznamenali obnovu diurézy na 100 ml/hod., vzostup krvného tlaku s potrebou 4-kombinácie antihypertenzív (pred TO: 3-kombinácia) a príznaky retencie tekutín, pre ktoré sme do liečby pridali furosemid forte. 7. deň po TO pretrvávala dysfunkcia štepu s kreatinínémiou 266 umol/l. Duplexným dopplerovským vyšetrením sme zistili príznaky stenózy renálnej artérie štepu (obr. 1, 2):

- vysoká systolická rýchlosť v mieste stenózy renálnej artérie ($> 200 \text{ cm/s}$)
- pokles indexu rezistencie ($RI < 0,6$)
- znížená pulzatilita a pokles cievnej rezistencie v oblasti segmentálnych a interlobárnych artérií
- farebný aliasing v mieste stenózy

Obr. 1: Nepriame dopplerovské príznaky SRA v kôrových artériolách - pokles RI, znížená pulzatilita (JK, 26 r.)



Obr. 2: Priamy dopplerovský príznak SRA - vysoká systolická rýchlosť v mieste stenózy renálnej artérie (JK, 26 r.)



Suponovanú stenózu renálnej artérie transplantovanej obličky sme potvrdili renoangio-CT vyšetrením, pacientku sme odoslali na Oddelenie diagnostickej a intervenčnej rádiológie NÚSCH v Bratislave, kde bola urobená selektívna renoangiografia a PTRa so zavedením stentu do a. renalis transplantovanej obličky (obr. 3, 4).

Obr. 3: Selektívna renoangiografia - stenóza v proximálnom úseku renálnej artérie transplantovanej obličky - v mieste anastomózy (JK, 26 r.)



Obr. 4: Selektívna renoangiografia - stav po PTRa a stentingu (JK, 26 r.)



Preveniu kontrastom indukovanej nefropatie pred aj po podaní kontrastnej látky sme zabezpečili parenterálnou hydrataciou izotonickým roztokom chloridu sodného plus 4,2% bikarbonát a N-acetylcysteín. Okamžitý efekt liečby sa prejavil rýchlym poklesom krvného tlaku a polyúriou. Pacientka bola prepustená z ústavnej starostlivosti na 19. deň po TO so zlepšenou funkciou štetu (s-kreat.: 158 umol/l), krvný tlak kontrolovaný monoterapiou, v rámci prevencie restenózy indikovaná liečba klopidogrelom a kyselinou acetylosalicylovou po dobu 3 mesiacov. 20 mesiacov po TO (07/2010) pri stabilizovanej funkcii štetu (s-kreat. 102 umol/l , kvantitatívna proteínúria: $0,04 \text{ g/2000 ml}$) a monoterapii artériovej hypertenzie sa poučená pacientka rozhodla pre ťarchavosť. Nasledovala príprava spočívajúca v postupnom vysadení mykofenolát mofetilu z liečby, zvýšení dávky prednizonu na 10 mg denne v kombinácii s takrolimusom udržiavaným v liečebnom rozmedzí $3 - 7 \text{ ng/ml}$. Vo februári 2011 náhle dochádza u predtým stabilizovanej pacientky k vzostupu tlaku krvi ($210/120 \text{ mmHg}$), bez príznakov retencie tekutín. Funkcia štetu stabilizovaná (s-kreat.: 105 mmol/l), proteínúria v norme ($0,06 \text{ g/1500 ml}$), hladina takrolimusu $7,0 \text{ ng/ml}$. Duplexným dopplerovským vyšetrením sme zistili pokles indexov rezistencie (RI) v kôrových artériolách (RI: $0,49 - 0,56$) (obr. 5).

Obr. 5: Nepriame dopplerovské príznaky stenózy renálnej artérie v kôrových artériolách -pokles RI, znížená pulzatilita (JK, 29 r.)



Renoangio-CT potvrdilo SRA štetu v stente. Na Oddelení intervenčnej a diagnostickej rádiológie v NÚSCH v Bratislave bola urobená selektívna renoangiografia (50% stenóza v stente)

a prolongovaná PTRA (obr. 6, 7). Prevencia kontrastom indukovanej nefropatie pred aj po podaní kontrastnej látky bola zabezpečená rovnako ako pri prvej intervencii.

Obr. 6: Selektívna renoangiografia – stav pred PTRA – oslabený prietok v stente a v periférnych cievach transplantovanej obličky (JK, 29 r.)

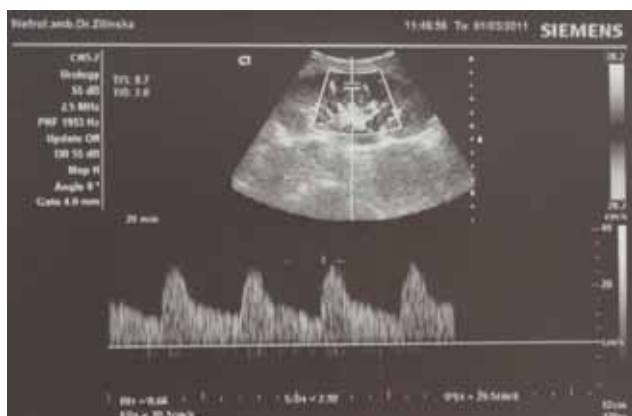


Obr. 7: Selektívna renoangiografia – stav po prolongovanej PTRA v stente s úpravou prietoku v stente a na periférii (JK, 29 r.)



Do 48 hodín po výkone sme zaznamenali pokles krvného tlaku (90/50 mmHg), vzostup diurézy (3000 ml/deň) a pokles kreatinémie (92 umol/l). Doppler Duplexné vyšetrenie potvrdilo úpravu prietokových parametrov (obr. 8).

Obr. 8: Doppler Duplex – vzostup indexov rezistencie v kôrových arteriolách (JK, 29 r.)



3 mesiace po intervencii pretrváva normotenzia bez potreby antihypertenzív, prevencia restenózy je zabezpečená klopidogrelom a kyselinou acetylosalicylovou. Imunosupresia spočíva v kombinácii takrolimusu a zníženej dávke prednizonu (5 mg denne).

Záver

Stenóza renálnej artérie je komplikáciou, ktorá nepriaznivo ovplyvňuje prognózu štepu, vedie k vzostupu krvného tlaku a zvyšuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Jej skorá diagnostika a rýchla intervencia sú rozhodujúce pre zachovanie funkcie štepu, úpravu krvného tlaku a zníženia rizika ďalších komorbidít najmä zo strany kardiovaskulárneho systému.

Literatúra:

1. Al-Harbi, A., Chaudry, T., Linjawi, T., Alfarayh, O., Al-Sohaibani, H., Al-Shaibani, K., Al-Meshari, K., Minhas, M.: Renal Artery Stenosis in Renal Transplantation Presentation and Management. Saudi J Kidney Dis Transpl, 9, 1998, s. 22 - 26.
2. Bruno, S., Remuzzi, G., Ruggenenti, P.: Transplant Renal Artery Stenosis. J Am Soc Nephrol, 15, 2004, s. 134 - 141.
3. Buturovic-Ponikvar, J.: Renal transplant artery stenosis. Nephrol Dial Transplant, 18, 2003, s. 74 - 77.
4. Fernández-Nájera, J.E., Beltrán, S., Aparicio, M., Molina, P., Gavela, E., Ávila, A., Sancho, A., Pallardó, L.M.: Transplant Renal Artery Stenosis: Association With Acute Vascular Rejection. Transplant Proc, 38, 2006, s. 2404 - 2405.
5. Gao, J., Ng, A., Shih, G., Goldstein M., Kapur, S., Wang, J., Min, R.J.: Intrarenal Color Duplex Ultrasonography. J Ultrasound Med, 26, 2007, s. 1403 - 1418.
6. Khan, Z.A.: Transplant renal artery stenosis (TRAS): Role of color doppler imaging in diagnosis and management. Biomed Imaging Interv J, 3, 2007, 639 s.
7. Kobayashi, K., Censullo, M.L., Rossman, L.L., Kyriakides, P.N., Kahan, B.D., Cohen, A.M.: Interventional Radiologic Management of Renal Transplant Dysfunction: Indications, Limitations and Technical Considerations. RadioGraphics, 27, 2007, s. 1109 - 1130.
8. Krishnamoorthy, S., Gopalakrishnan, G., Kekre, N.S., Chacko, N., Keshava, S., John, G.: Detection and treatment of transplant renal artery stenosis. Indian J Urol, 25, 2009, s. 56 - 61.
9. Lye, W., Leong, S.O., Lee, E.J.C.: Transplant Renal Artery Stenosis Presenting with Recurrent Acute Pulmonary Edema. Nephron, 72, 1996, s. 302 - 304.
10. Miah, M., Madaan, S., Kessel, D.J., Newstead, C.G., Guleria, S.: Transplant renal artery kinking: a rare cause of early graft dysfunction. Nephrol Dial Transplant, 19, 2004, s. 1930 - 1931.
11. Ruggenenti, P., Mosconi, L., Bruno, S., Remuzzi, A., Sangalli, F., Lepre, M.S., Agazzi, R., Nani, R., Fasolini, G., Remuzzi, G.: Post-transplant renal artery stenosis: The hemodynamic response to revascularization. Kidney International, 60, 2001, s. 309 - 318.
12. Shames, B.D., Odorico, J.S., D'Alessandro, A.M., Pirsch, J.D., Sollinger, H.W.: Surgical Repair of Transplant Renal Artery Stenosis With Preserved Cadaveric Iliac Artery Grafts. Ann Surg, 237, 2003, s. 116 - 122.
13. Stringer, D.A., O'Halpin, D.O., Daneman, A., Liu, P., Geary, D.F.: Duplex Doppler sonography for renal artery stenosis in the post-transplant pediatric patient. Pediatr Radiol, 19, 1989, s. 187 - 192.

Adresa pre korešpondenciu

MUDr. Zuzana Žilinská, PhD.
Borinská 21
84103 Bratislava
Mobil: +421 903/643 622
e-mail: z.zilinska@stonline.sk

Inhibítor mTOR u pacientov po transplantácii obličky s ADPKD vlastných obličiek

E. Lacková

Transplantačné centrum FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Orgánové transplant., 7, 2011, č.1-2, s.11-12.

Úvod

Autozomálne dominantná forma polycystickej choroby obličiek (ADPKD) je najčastejšie hereditárne cystické obličkové ochorenie. Vyskytuje sa u jedného zo 400 až 1000 ľudí. Je geneticky heterogénne, spôsobené mutáciou PKD1 génu v 85% prípadov a mutáciou PKD2 génu v 15%. Klinicky sa prejavuje progresívnym zväčšovaním obličiek, ktoré je spôsobené neustálou expanziou mnohopočetných cýst vyplnených tekutinou. Progresívne zväčšovanie cýst vedie k utláčaniu susediacich nefrónov, čo rezultuje v poškodenie normálneho funkčného parenchýmu a strate renálnej funkcie. 7-10% pacientov s terminálnym obličkovým zlyhaním (ESRD) sú pacienti s ADPKD. Najčastejšia extrarenálna manifestácia je polycystická choroba pečene. Neexistuje špecifická liečba, len podporná, ako je kontrola TK, prevencia intracerebrálnej hemorágie, menežment bolesti v boku, hematúrie, liečba infekcie močových ciest a cýst. Počas posledných niekoľkých rokov, experimentálne modely ponúkli možnosti novej liečby. Viac ako v 20 klinických štúdiách pozorovali alebo pozorujú efektívnosť látok zahrňujúcich somatostatínové analógy, vasopresín V2 receptorových antagonistov - tolvaptan, inhibítory renín-angiotenzínového systému, statíny a mTOR inhibítory (1).

Patogenéza

Mutácie v PKD1 alebo PKD2 vedú k alterácii mechanicko – senzitivnej funkcii cilií v renálnych tubulárnych epiteliálnych bunkách. Táto defektná ciliárna funkcia je spojená s vystupňovanou tubulárnou bunkovou proliferáciou, tvorbou cýst pozdĺž všetkých segmentov nefrónu a sekréciou tekutiny. Aktivované

sú 2 hlavné signálne kaskády: polycystin-tuberin- mammalian target of Rapamycin (mTOR) spôsobená aktiváciou S6 kinázy (neskorší centrálny kontrolór rastu a proliferácie) a vasopresín V2 receptorom mediovaná akumulácia cyklického AMP (sekrécia tekutín do cýst). Patogenéza ADPKD tiež zahŕňa vystupňovanú angiogénu a intersticiálnu fibrózu.

Použitie mTOR inhibítorov v liečbe ADPKD

mTOR inhibítory majú antiproliferatívny a antiangiogénny účinok, pozitívne ovplyvňujú klinické symptómy spojené s ADPKD ako je bolesť v boku, krvácanie do cýst, hypertenzia a hypertrofia ľavej srdcovej komory. Účinky mTOR inhibítorov boli sledované na zvieracích modeloch, ukázali, že sirolimus a everolimus suprimovali rast cýst a zmenšili celkový obličkový objem. Retrospektívnymi analýzami transplantovaných pacientov, ktorí progredovali do ESRD pre ADPKD sa zistilo, že liečba mTOR inhibítormi bez inej imunosupresie je asociovaná s poklesom veľkosti natívnych obličiek a pečene. Tieto pozorovania vyústili do klinických skúšok. 2 klinické štúdie, Walza a Serru, publikované v NEJM popisali dosť negatívne výsledky o renoprotekcii mTOR inhibítorov u pacientov s ADPKD, a teda nepodporili možnosť ich použitia v liečbe ADPKD (2, 3, 4, 5, 6).

Súbor

V Transplantačnom centre v B. Bystrici sme u niekoľkých pacientov po transplantácii obličky so základnou chorobou ADPKD zmenili imunosupresiu na Rapamycín a pozorovali sme jeho účinok na vlastné cysticky zmenené obličky.

Tab.1 Charakteristika pacientov

pac	sex	tx	Vek v čase tx	Typ tx	cysty	RAPA hladina ng/ml	RAPA
M-M	žena	2008	59	KTx	Obličky+Pečeň	5-7	2008
A-P	muž	1996	51	KTx	Obličky+Pečeň	5-8	2008
D-S	žena	2006	46	LTx	Obličky+Pečeň	5-7	2008

Tx- transplantácia, KTx – kadaverózna transplantácia, RAPA -Rapamycín

Tab. 2 Laboratórne výsledky a nežiadúce účinky

	Cr.cl. ml/s CNI	Cr.cl. ml/s RAPA	KVP g/24h CNI	KVP g/24h RAPA	Nežiadúce účinky
M-M	0,99	1,26	0	0	Uroinfekcie, stomatitis
A-P	0,8	0,91	0,11	0,2	0
D-S	1,15	1,11	0	0	Ruptúra cýst

Cr.cl. ml/s CNI – kreatinín klírens pri použití kalcineurínových inhibítorov

Cr.cl. ml/s RAPA - kreatinín klírens pri použití Rapamycínu

KVP – kvantitatívna proteinúria

Tab. 3 Veľkosť obličiek vyšetrená natívnym CT

	Ľavá oblička (mm)	Pravá oblička (mm)	Pečeň (mm)	Zmena po roku
M-M	90,2x93,7	88,2x91,5	167,5x178	0
A-P	131x81	147x116	150x213	0
D-S	110x99,5	112x96,3	149x198	- 2 cm

Výsledky

Renálne funkcie boli po verzii imunosupresie na Rapamycín stabilizované alebo mierne zlepšené, odpady bielkovín močom nepresiahli 0,2g/24hod, veľkosť obličiek a pečene vyšetovaná ich meraním na natívnom počítačovom tomografe bola po roku liečby dvakrát bez progresie a jedenkrát zmenšená. Štatistické hodnotenie nie je možné pre malý počet pacientov.

Záver

Experimentálne a klinické štúdie ukázali nádej cestou mTOR inhibítorov, ale Serra a Walz ich spochybnili. Z diskusií na odborných fórach však vyplýva, že im netreba dať stop. Možnosti poskytuje výber vhodnejších pacientov, dlhšia doba sledovania a iné dávkovanie. Qian v postgraduálnej nefrológii poukázal na benefit mTOR inhibítorov u cysticky zmenenej pečene.

Literatúra

1. Kistler A.D., Poster D., Krauer F. et al: Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney international* 2009, 75, 235-241
2. Perico N, Remuzzi G.: Do mTOR inhibitors still have a future in ADPKD? www.nature.com/nrneph
3. Wahl P.R. et al: Inhibitor mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21: 598-604
4. Walz G. et al: Everolimus in patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010, 363: 830-840
5. Serra A. L. et al: Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010, 363: 820-829

Adresa pre korešpondenciu

MUDr. Eva Lacková, PhD.
 Transplantačné centrum
 FNŠP F.D.Roosevelta
 Nám. L. Svobodu 1
 97517 Banská Bystrica

VÝHRA NIE JE VÍŤAZSTVO- kazuistika

Mazúchová A., Lacková E.

Nefrologicko - transplantačné oddelenie FNŠP F.D.R. Banská Bystrica

Orgánové transplant., 7, 2011, č.1-2, s.12

Úvod

Predmetom kazuistiky bola 59 ročná pacientka, ktorá prešla genézou rôznych komplikácií pred a aj po transplantácii kadaveróznej obličky.

Popis prípadu

59 – ročná žena, ktorej bol vo veku 16 rokov diagnostikovaný IDDM s následnými orgánovými komplikáciami (retinopatia, mikro-makro angiopatia, neuropatia, nefropatia) a sekundárna arteriálna hypertenzia. V roku 1993 bola u pacientky zahájená CAPD, počas ktorej trikrát prekonala akútnu peritonitídu.

V januári 1996 bola vykonaná transplantácia kadaveróznej obličky s primárnou funkciou štepu. O mesiac na to bolo zaznamenané zhoršenie renálnych parametrov, preto následne vykonaná biopsia transplantovanej obličky so záverom: akútna intersticiálna rejeckia Gr I, ktorá bola zvládnutá liečbou kortikoidmi.

V októbri 1996 bola pacientke vykonaná transmetatarzálna amputácia pravej nohy v dôsledku diabetickej gangrény. V júli 1997 bolo nutné vykonať aj amputáciu ľavej nohy.

V auguste 1997 pacientka prekonala závažnú herpetickú encefalitídu. V decembri 1997 prekonala ischemickú NCMP so stredne ťažkou ľavostrannou hemiparézou.

V septembri 1999 - akútna pyelonefritída štepu. Počas celého potransplantačného obdobia bola funkcia transplantovanej obličky veľmi dobrá. Kreatinín dosahoval maximálne 110 umol/l. V auguste 2010 bola pacientka prijatá pre výrazný tenzný ascites. V rámci diagnostiky bola vykonaná punkcia ascitu, boli odobraté onkomarkery, vykonané GFS, kolonoskopia, USG

brucha, gynekologické vyšetrenie a MR brucha. Sonografické a gynekologické vyšetrenie potvrdilo retroperitoneálne uložený multicystický tumor s expanziou do dutiny brušnej. V rámci MR bol však zistený intraperitoneálne septovaný cystoidný útvar smerujúci do malej panvy - septovaný cystadenóm vychádzajúci z adnex vpravo. Na základe daných vyšetrení a cytologie z ascitu, kde bola potvrdená vysoká suspektná prítomnosť buniek tvaru pečatného prsteňa, onkochirurg stav zhodnotil ako inoperabilný, so záverom, že ide o nízкодiferencovaný hlienotvorný karcinóm.

Napriek tomu bola v septembri 2010 vykonaná bilaterálna laparotomická adnexektómia s nálezom mucinózneho cystadenómu ovária l.dx. Tento výkon poprel predchádzajúcu diagnózu, čo bolo prekvapivým momentom v priebehu celého prípadu.

Napriek tomu, že sa u pacientky nepotvrdilo onkologické ochorenie, čo možno považovať za výhru, menovaná v pooperačnom období prekonala recidivujúcu ischemickú CMP a bronchopneumóniu, na následky ktorých na desiaty pooperačný deň exitovala.

Záver

Vzhľadom na všetky horeuvedené komplikácie bola počas celého potransplantačného obdobia funkcia transplantovanej obličky dobrá.

Napriek všetkým ochoreniam v priebehu života, nad ktorými pacientka vyhrávala, sa jej v tomto boji nepodarilo zvíťaziť nad smrťou.

Ascites nejasnej etiológie u pacientky po transplantácii obličky – kazuistika

Marcel Čellár, Eva Lacková

Nefrologicko – transplantačné oddelenie, II. Interná klinika SZU FNSP FDR Banská Bystrica
Orgánové transplant., 7, 2011, č.1-2, s.13-14.

Úvod

V prezentovanej kazuistike by sme chceli opísať prípad 27. ročnej pacientky, ktorá po 5-rokoch peritoneálnej dialýzy podstúpila koncom roku 2010 úspešnú transplantáciu kadaverickej obličky. Táto však bola hneď od úvodu komplikovaná ascitom, ktorého etiológiu sa nám dlhodobo nedarilo preukázať. Pojomom ascites označujeme prítomnosť viac ako 150 ml voľnej tekutiny v dutine brušnej. Ascites vzniká pri ochoreniach peritonea, alebo pri ochoreniach, pri ktorých nie je peritoneum primárne poškodené.

Kazuistika

U pacientky v roku 2004 po prekonanej angíne došlo u pacientky k akútnemu renálnemu zlyhaniu s potrebou hemodialyzačnej liečby. Biopicky bola verifikovaná RPGN, bola aplikovaná komplexná liečba avšak bez efektu a pacientka bola zaradená do chronického hemodialyzačného programu. V Septembri 2005 bola vykonaná verzia z hemodialýzy na peritoneálnu dialýzu na vlastnú žiadosť pacientky. V Marci 2006 prekonala prvý atak akútnej peritonitídy ktorý bol preliečený, kultivačne negatívny nález. V apríli 2010 pacientka prekonala druhý atak akútnej peritonitídy /Staphylococcus aureus/, napriek liečbe pretrvávala akútna peritonitída, na 7. deň bola nutná extrakcia PD katétra a verzia na hemodialýzu. Napriek kombinácii ATB v úvode cefazolin, gentamycin, následnej zmene na vankomycin, clindamycin, rifampicin, metronidazol a extrakcii PD katétra pretrvávajú intermitentné bolesti brucha a trvale febrility do 38°C spolu s elevovanými zápalovými parametrami. Vzhľadom na pretrvávajúce ťažkosti konzultujeme opakovanu chirurga a realizujeme CT brucha - bez nálezu abscesu, prítomné malé množstvo voľnej tekutiny charakteru infikovaného ascitu a suspekcia na flegmónu kanála po peritoneálnom katétri. Zvažujeme laparoskopickú revíziu. Pre neustupujúce ťažkosti pacientka absolvovala ďalšie CT brucha kde prítomný suspektný tumor ľavého ovária /onkomarkery boli negatívne/, doplnené komplexné gynekologické vyšetrenie a MR malej panvy, gynekológ jednoznačne tumor vylúčil. Po 38 dňovej antibiotickej liečbe sa stav pacientky upravil, febrility vymizli, pokles zápalových parametrov. Hospitalizácia bola ukončená, k laparoskopickej revízii sme nepristúpili. Od prepustenia sa v HD liečbe mala pacientka dobre, afebrilná, bez elevovaných zápalových parametrov, avšak 2x absolvovala gynekologickú kontrolu, kde bola prítomná voľna tekutina v cavum Douglasi. Opakovane v rámci mesačných parametrov vyšetrené CRP, ktoré bolo v norme. Pacientka 2. 11. 2010 absolvovala transplantáciu obličky od mŕtveho darcu s nástupom primárnej funkcie štepu. Na 3. deň došlo k akútnej rejeckii s oligoanúriou, ktorá bola úspešne preliečená solumedrolom. Počas tejto epizódy v priebehu oligoanúrie došlo k náhlemu nevysvetliteľnému nárastu ascitu, ktorý však kompletne neustúpil aj napriek zvládnutiu rejeckej epizódy s obnovou normálnej diurézy a poklesu kreatinínu na hodnoty okolo 120. Započali sme diferenciálnu diagnostiku ascitu. Vylúčili sme ascites pri pečeno-ých ochoreniach a trombóze portálnej vény /GFS negatívne,

USG brucha okrem nálezu ascitu negatívne, opakované onkomarkery boli negatívne/. Laboratórne sa jednalo o ascites charakteru transudátu /celkové bielkoviny menej ako 25g/l, SAAG 23/, opakované kultivácie boli negatívne, mikroskopicky bez prítomnosti baktérií a leukocytov, cytologicky bez prítomnosti malígnych buniek, ojedinele prítomné erytrocyty. Neskôr pacientka dopĺňa anamnesticky veľmi dôležitý údaj, že po skončení PD a po verzii na HD liečbu mala vždy pred hemodialýzou pocit plnšieho brucha. Počas prvej hospitalizácii sme celkovo 5x pungovali ascites, pacientka mala negatívne CRP aj prokalcitonín. Postupne sa ascites prestal významnejšie dopĺňať avšak došlo k leaku v mieste operačnej rany. Následne sme pacientku po 6. týždňovej hospitalizácii prepustili do domácej liečby. Pacientka absolvovala ambulantné kontroly a ascites bol intermitentne vypustený v mieste operačnej rany nad štepom. Pacientka bola profylakticky krytá ATB liečbou. Asi mesiac od prepustenia bola opätovne nutná rehospitalizácia pacientky nakoľko ascites sa progresívne dopĺňal. Opätovne sme vylúčili hepatálnu etiológiu, onkomarkery boli negatívne. Opakujeme kultivačné vyšetrenie - sterilné, cytologické vyšetrenie ascitu – prítomné benígne mezotélie, lymfocyty a erytrocyty, mikroskopicky sú ojedinele prítomné polymorfonukleáry. Došlo však k zmene charakteru ascitu na exudát /celkové bielkoviny stúpili na 35g/l, SAAG je 10/, vizuálne je ascites skalený, došlo k jeho septovaniu a uloženiu v dolných 2/3 dutiny brušnej. Vzhľadom na nejasnosti okolo nálezu na ľavom ovárii v minulosti opakujeme MR vyšetrenie malej panvy. Rádiológ jednoznačne aj po prehodnotení dokumentácie na RDG seminári nález hodnotí ako rozsiahly cystický septovaný tumor ľavého ovária, veľmi suspektný z malignity. Gynekológ však vylučuje možnosť malignity. Po ďalšej konzultácii s chirurgom je v marci 2011 vykonaná operačná revízia s nálezom pravdepodobne abscesovej dutiny 15x20x15 cm vyplnenej skalenou tekutinou a tkanivovým detritom, ktorá je však uložená nie intraperitoneálne ale **preperitoneálne** a siaha až do malej panvy. Vykonaná drenáž a výplach vrátane odberu na kultivácie a cytológiu. Kultivácie sú negatívne, mikroskopicky prítomné leukocyty, cytologicky prítomné polymorfonukleáry, ojedinele lymfocyty a erytrocyty. Od chirurgického riešenia sa má pacientka dobre, je afebrilná a celkovo prosperuje. Funkcia štepu je stabilizovaná. V mieste kde bolo v minulosti vyústenia PD katétra je však na USG stále prítomnú určitá retencia tekutiny cca 7x5 cm, ktorá zatiaľ nemá progredujúci charakter. Počas operačného riešenia chirurg miesto kde bol pôvodný peritoneálny kanál pre PD katéter neodstránil, nakoľko sa obával inokulácie infekcie intraperitoneálne.

Záver

Od začiatku ťažkostí pacientky sme však retenciu tekutiny dávali do súvisu s prekonanou závažnou peritonitídou, ktorá viedla k zlyhaniu metodiky. Ako možnú príčinu predpokladáme zápalovo zmenený kanál po peritoneálnom katétri /popísaná flegmóna kanála na CT vyšetrení počas peritonitídy/, ktorý trvale dráždi peritoneum k produkcii tekutiny. Po celý čas riešenia uvedenej komplikácie bola prítomná dobrá funkcia

štetu, kreatinín varíroval od 130 po 200 v závislosti od množstva tekutiny a útlaku štetu.

V dostupnej literatúre sme našli prácu autorov z Hong Kongu, kde u 702 pacientov v peritoneálnej dialýze počas 12 rokov liečby zaznamenali 1928 epizód peritonitídy. Pri 214 epizódach bolo nutné odstrániť katéter. U 30 pacientov sa po odstránení katétra objavil medzi 7-61. dňom ascites vyžadujúci punkcie. U 25 pacientov kultivačne negatívny u ostatných bol kultivačne pozitívny. Do 6 týždňov zomrelo 9 pacientov a 2 pacienti boli pitvaní. Bol prítomný nález nešpecifického zápalu peritonea bez peritoneálnej sklerózy.

Táto kazuistika len potvrdzuje naše úvahy o zápalovej etiológii tekutiny.

Adresa pre korešpondenciu

MUDr. Marcel Čellár
Nefrologicko – transplantačné oddelenie
II. Interná klinika SZU FNsP F. D. Roosevelta
Nám.L. Svobodu 1
975 17 Banská Bystrica
marcel.cellar@gmail.com

Preváži benefit z transplantácie obličky nad rizikami spojenými so základnou chorobou?

Baltesová T.¹, Raffáč Š.², Dankovčíková M.³, Pálová E.⁴, Beňa L.¹.

¹Transplantačné centrum pri I.chirurgickej klinike UNLP, ²Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UNLP, Oddelenie laboratórnej medicíny – ³pododdelenie imunológie, ⁴pododdelenie lekárskej genetiky
Orgánové transplant., 7, 2011, č.1-2, s.14-16.

Úvod

Poruchy mechanizmov celulárnej a humorálnej imunity patria do spektra negatívnych dôsledkov urémie, následkom čoho sú infekcie druhou najčastejšou príčinou mortality u dialyzovaných pacientov. Primárne imunodeficity (PID) tvoria geneticky, imunologicky i klinicky heterogénnu skupinu chorôb podmienených defektami génov, ktoré kódujú proteíny dôležité pre funkciu imunitného systému. Uvádžame kazuistiku pacientky s agamaglobulinémiou v dôsledku poruchy na včasnom stupni vývoja B-lymfocytov a diskusiu k niektorým aspektom transplantability pacientky.

Kazuistika

Vrámci prípravy pacientov na transplantáciu sme vyšetrovali 50-ročnú ženu s chronickou tubulointersticiálnou nefritídou primárne pre opakované pozitívne krížové skúšky pred transplantáciou od viacerých mŕtvych darcov i žijúceho darcu. Pacientka prekonala bežné, nie časté infekty v detstve a mladosti. Počas 4 rokov liečby peritoneálnou dialýzou mala 4 akútne peritonitídy zvládnuté štandardnou liečbou. Pre chronický kašeľ, ktorý bol hodnotený ako bronchiálna astma, bola pacientka v čase vyšetrenia piaty rok sledovaná pneumológom. 15 mesiacov pred vyšetrením u nás pacientka prekonala pleuropneumóniu, pri ktorej boli zistené nízke sérové imunoglobulíny a bola započatá ich parenterálna substitúcia subkutánnym preparátom. Napriek surogácii boli koncentrácie imunoglobulínov v sére nízke - IgG 0,1g/l, IgA 0,04g/l, IgM 0,01g/l, IgE 4 kIU/l. Diagnózu ťažkého humorálneho deficitu potvrdilo aj chýbanie izoaglutinínu A pri stanovenej krvnej skupine B a negatívna postvakcinačná protilátková odpoveď. Iniciálne sme u pacientky vylúčili sekundárne príčiny imunodeficitu (straty proteínov, malignitu, lieky, HIV infekciu). Základné parametre krvného obrazu boli charakteristické pre normochrómnu normocytovú anémiu, diferenciálny počet leukocytov bol v norme (tabuľka 1.) Bola vykonaná imunofenotypizácia buniek periférnej krvi (tabuľka 2, obrázok 1), ktorou sa potvrdilo chýbanie CD19 pozitívnych B-lymfocytov. Pri morfológickom vyšetrení kostnej drene sa zistila ľahká hypocelularita, naznačené dysplastické zmeny v granulopoéze a lymfopénia, vylúčilo sa

zmnoženie blastov a iných heterogénnych buniek. Imunofenotypizáciou buniek kostnej drene (tabuľka 3, obrázok 2) bolo identifikované spektrum buniek svedčiacich pre poruchu vývoja B-lymfocytu na úrovni pro-B-lymfocytu. V histologickom obraze lymfatickej uzliny dominovala lymfoidná deplécia B-zóny s relatívnou expanziou T-zóny, reaktívnou sínusovou histiocytózou a zmnožením strómy, nádorové zmeny sa nepotvrdili. Molekulovo - genetická diagnostika PID na Slovensku nie je dostupná. V spolupráci s genetickým pracoviskom Centra kardiovaskulárnej a transplantačnej chirurgie Fakultnej nemocnice u sv. Anny v Brne bola vylúčená mutácia v exóne 3 a 4 génu pre TAC1, ktorá je najčastejšou príčinou imunodeficitu zo skupiny bežnej variabilnej imunodeficiencie (common variable immunodeficiency, CVID).

Vzhľadom na dominujúcu klinickú symptomatológiu, ktorou bol kašeľ bolo zrealizované HRCT vyšetrenie s nálezom difúzneho rozsevu nodulov peribronchovaskulárne, miestami charakteru rašiaceho stromu, s maximom zmien v dolných pľúcnych poliach, ktorý bol hodnotený ako CT obraz nodulárnej bronchoinvasívnej aspergilózy. Galaktomanán a kultivácia spúta boli negatívne, preto bol stav uzavretý ako možná aspergilóza a bola indikovaná antimykotická liečba – iniciálne vorikonazol a následne itraconazol. Počas 3-mesačnej liečby spolu so zintenzívením substitúcie intravenózných imunoglobulínov (IVIg) došlo k zvládnutiu stavu. Aktuálne kontrolné HRCT pľúc nevykazuje znaky aspergilózy avšak potvrdila sa prítomnosť početných bronchiektázií najmä v dolných pľúcnych poliach.

Intenzívna liečba IVIg, ktorá bola v začiatkoch komplikovaná emergentnou príhodou typu anafylaxie, sa ukázala byť efektívna a bezpečná pri premedikácii parenterálnymi kortikosteroidmi a podávaní 10% koncentráta imunoglobulínového preparátu (Kiovig) V súčasnosti sú hodnoty sérového IgG v rozmedzí 5 – 9 g/l v závislosti na čase od podania IVIg. Naviac úprava hladiny IVIg koreluje aj so zlepšením celkového stavu v zmysle poklesu frekvencie infektov dýchacích ciest, zlepšenia stavu výživy a celkovej výkonnosti pacientky.

Metódou Flow-PRA™ neboli detekované anti-HLA protilátky, preto opakovanú pozitivitu krížových skúšok možno vysvetliť prítomnosťou komplement aktivujúcich protilátok bez anti-HLA špecificity spôsobujúcich pozitivitu pri komplement dependentnej cytolýze alebo tzv. artefaktom, ktorý zapríčiňuje

je väzba imunoglobulínov na Fc receptor lymfocytov, čo vedie k pozitívite cytometrického crossmatchu.

Diskusia

Humorálne imunodeficity predstavujú približne 70% primárnych imunodeficitov. Zapríčiňujú ich mutácie génov, ktorých produkty sú proteíny nevyhnutné pri procese diferenciácie B lymfocytov (1). Jedným z typických predstaviteľov protilátkových PID je Brutonova agamaglobulinémia, ktorá je viazaná na chromozóm X. Prezentovaná pacientka má stanovený karyotyp 46 XX, čo definitívne nevylučuje vznik tejto X-viazanej choroby, pretože inaktivácia X-chromozómu vo včasnom štádiu embryogenézy je náhodná. Pacienti s Brutonovou chorobou však majú v kostnej dreni zastúpené vývojové štádia B-lymfocytov, ktoré u našej pacientky neboli zistené. Podľa literárnych údajov je asi 10-15% agamaglobulinémií spôsobených mutáciou v génoch, ktoré sú lokalizované na autozomálnych chromozómoch. Klinické prejavy týchto chorôb sú podobné ako pri X-viazanej agamaglobulinémii. Na ich diagnostiku sú potrebné moderné metódy molekulovej genetiky (2). Aj keď v našich podmienkach tieto diagnostické možnosti nie sú k dispozícii, prikláňame sa k non-X viazanej dedičnosti humorálneho imunodeficitu. Vzhľadom na vek v čase manifestácie choroby možno v diferenciálnej diagnostike zvažovať aj CVID, ktorý predstavuje heterogénnu skupinu protilátkových imunodeficitov. Aj keď v súčasnosti boli vďaka genetickému testovaniu špecifikované niektoré poruchy vývoja B-lymfocyty, najmä na úrovni molekúl z rodiny TNF receptora (BAFF, TACI, ICOS a pod.), diagnóza CVID sa stanovuje „per exclusionem“ (3). Hoci imunofenotyp buniek kostnej drene našej pacientky nie je typický pre pacientov s CVID, práve vzhľadom na zdôrazňovanú heterogenitu CVID budeme pokračovať v diagnostickom procese a snahe o špecifikáciu genetického defektu u našej pacientky v spolupráci so špecializovanými pracoviskami.

Analýza doterajšieho priebehu choroby a jej ďalších možných komplikácií nastoľuje otázku transplantovateľnosti pacientky z aspektu základného imunodeficitu, systémovej mykózy a menežmentu imunosupresívnej liečby.

Samotný humorálny imunodeficit nepredstavuje absolútnu kontraindikáciu transplantácie orgánu. Údaje o transplantácii solídnych orgánov u pacientov s humorálnym imunodeficitom sú vzhľadom na ich prevalenciu na úrovni malých súborov pacientov alebo kazuistik. Zväčša sa týkajú transplantácie pľúc u pacientov s CVID pre vysoký výskyt pľúcnych komplikácií ako sú početné bronchiektázie. Samozrejme dominantným problémom potransplantačného obdobia sú infekcie (4).

Invazívne mykotické infekcie majú u imunokompromitovaných pacientov vysokú mortalitu. V menežmente systémových mykóz je veľmi dôležité uvedomovanie si rizikových faktorov vzniku týchto infekcií a promptná diagnostika, ktorá je založená na presne definovaných klinických a laboratórnych kritériách. Napriek tomu je diagnostika invazívnej mykózy, rovnako ako aj sledovanie aktivity choroby, veľmi náročná. Jedným z laboratórnych markerov, ktorý možno v diagnostike využiť je galaktomanán – solubilný antigén, ktorý uvoľňujú hýfy pri svojom raste v tkanive. Podľa metaanalýzy 27 štúdií zahŕňajúcich imunokompromitovaných pacientov je senzitivita vyšetrenia galaktomanánu 71% a špecifita 89%, pričom autori upozorňujú, že test má lepšiu klinickú využiteľnosť u hematologických pacientov (5). Podľa klinických skúseností hematológov, sekundárna profylaxia antimykotikami s rozšíreným spektrom umožňuje pokračovanie v intenzívnej chemoterapii u pacientov po transplantácii hematopoetických buniek, a preto sa invazív-

ne systémové mykózy nepovažujú za absolútnu kontraindikáciu pre transplantáciu. Publikované štúdie potvrdzujú dobrú efektivitu vorikonazolu a itrakonazolu pri profylaxii invazívnej aspergilózy, čo by bolo možné využiť aj v menežmente našej pacientky (6).

Ak by sme usúdili, že možnosť transplantácie obličky u prezentovanej pacientky je reálna, musíme zväžiť aj vhodný typ imunosupresie, ktorý musí zohľadniť zvýšené riziko infekcie, históriu pozitívnych krížových skúšok a taktiež aj v literatúre opisované riziko vzniku hematologických malignít u pacientov s humorálnym imunodeficitom. Podávanie imunosupresívnej liečby pacientom s humorálnym imunodeficitom je možné, čo dokumentuje liečba autoimunitných chorôb u pacientov s CVID (7). Prvou bariérou pred eventuálnou transplantáciou obličky je pozitívna krížová skúška pri doposiaľ neidentifikovaných anti-HLA protilátkach. Tie boli vyšetrené metódou Flow PRATM, ktorá je považovaná za najsenzitívnejšiu metódu stanovovania anti-HLA protilátok (8). Z tohto aspektu nie je indikované zintenzívnenie imunosupresie. Z hľadiska infekcií a malignít je limitované použitie antitymocytového globulínu, pretože sa v nedávno publikovanej metaanalýze ukázalo, že výskyt infekcií a malignít je pri použití antitymocytového globulínu v indukčnej imunosupresii vyšší ako pri podávaní basiliximabu (9). V neposlednom rade je potrebné veľmi citlivo riadiť dávku kortikosteroidov, pretože negatívne ovplyvňujú funkcie neutrofilných leukocytov, ktoré sú najdôležitejšími bunkami v imunitnej odpovedi na aspergilovú infekciu.

Záver

Cieľom transplantácie obličky je zlepšiť prežívanie a kvalitu života chorých s terminálnym zlyhaním obličiek. Menežment vysokorizikových pacientov vyžaduje multidisciplinárny prístup s dôrazom na etický princíp vyjadrený ako „primum non nocere“. Doposiaľ vykonaná analýza tohto klinického prípadu neodhalila absolútnu kontraindikáciu pre transplantáciu obličky. Na druhej strane si musíme byť vedomí rizika život ohrožujúcich komplikácií. Pri definitívnom rozhodovaní bude veľmi dôležité stanovisko pacientky po jej dôkladnom informovaní o možných rizikách.

Literatúra

1. Bartůňková, J., Šedivá, A., Janda A.: Imunodeficiency. 2. přepracované a doplněné vydání, Grada, 2007, s. 61-67
2. Gaspar, H.B., Conley, M.E.: Early B cell defects. Clin Exp Immunol, 2000, 119, s. 383-389
3. Eibel, H., Salzer, U., Warnatz, K.: Common variable immunodeficiency at the end of a prospering decade: towards novel gene defects and beyond. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010, 10, s. 526-533
4. Common variable immune deficiency and lung transplantation. Scand J Inf Dis, 2007, 39, s. 362-367
5. Maerten, J., Verhaegen, J., Lagrou, K., van Eldere, J., Boogaerts, M.: Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood, 2011, 97, s. 1604-1610
6. Cordonnier, C., Rovira M., Maertens, J., Olavarria, F., Faucher, C., Bilger, K., on behalf of the Voriconazole for Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of VOSIFI study. Haematologica, 2010, 95(10), s. 1762-1768
7. Agarwal, S., Cunningham-Rundles, Ch.: Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep., 2009, 9(5), s. 347-352
8. Schlaf, G., Pollok-Kopp, B., Manzke, T., Schurat, O., Alterman, W.: Novel solid phase-based ELISA assays contribute to an improved detection of anti-HLA antibodies and to an increased reliability of pre and post-transplant crossmatching. Nephrol Dial Transplant, 2010, 3, s. 527-238
9. Liu, Y., Zhou, P., Han, M., Xue CB, Hu, X.P., Li, C.: Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. Transplant Proc., 2010, 42(5):1667-70.

Tabuľka 1 - základné parametre krvného obrazu

hemoglobín	8,7 g/dl
erythrocyty	3,07*10 ¹² /l
hematokrit	0,28
stredný objem erythrocytu	90,6 fl
trombocyty	289*10 ⁹ /l
leukocyty	8,42*10 ⁹ /l
lymfocyty	26%
monocyty	1,5%
granulocyty	63%
bazofily	1%
eozinofily	4%

Tabuľka 2 – imunofenotypizácia buniek periférnej krvi

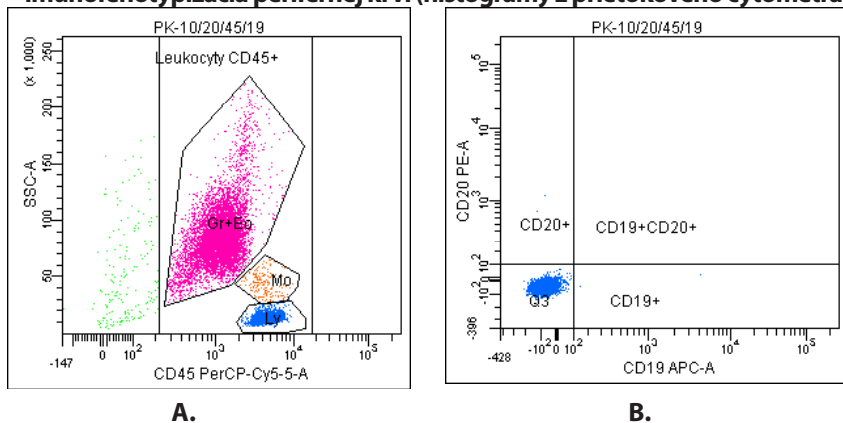
Ly	T+B+NK	26 %
CD3+	T lymfocyt	94 %
CD3+CD4+	Th lymfocyty	42 %
CD3+CD8+	Tc lymfocyty	51 %
CD3+HLADR+	T Ly aktivované	24 %
CD45RA+CD4+	Th Ly naivné	61 %
CD45RO+CD4+	Th Ly pamäťové	33 %
CD16+CD56+	NK bunky	4 %
CD19+	B Lymfocyty	0 %
CD19+CD10+CD 20+CD21+CD22+CD23+CD24+CD27		0 %

Tabuľka 3 – imunofenotypizácia buniek kostnej drene

CD3+	T lymfocyty	94 %
CD3+CD4+	Th lymfocyty	33 %
CD3+CD8+	Tc lymfocyty	58 %
CD3+HLADR+	T ly aktivované	17 %
CD45RA+CD4+	Th ly naivné	31 %
CD45RO+CD4+	Th ly pamäťové	77 %
CD16+CD56+	NK bunky	4 %
CD19+	B lymfocyty	0 %
CD19+CD10+CD20+CD22+CD23+Kappa+Lambda+cyCD79a+		0 %
CD34+	Kmeňové bunky	0,3 % (z celkovej celularity vzorky KD)
CD34+nuTdT+cyCD79a+CD19+CD10+CD20+		0 %
CD34+CD38+		80 %

Obrázok 1

– imunofenotypizácia periférnej krvi (histogramy z prietokového cytometra)

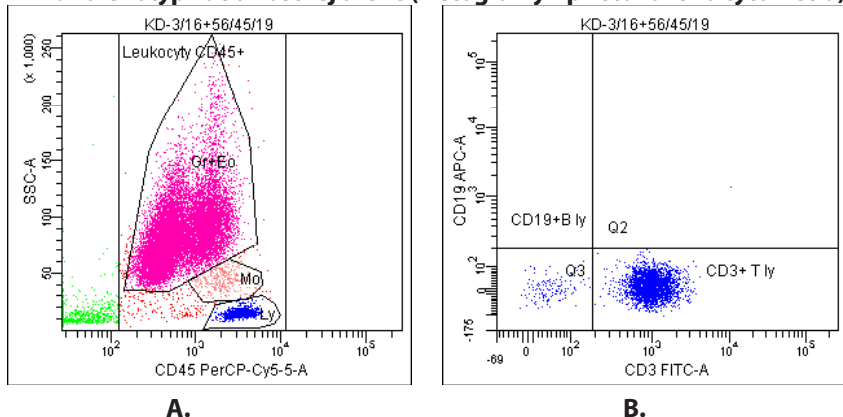


A. Imunofenotypizácia periférnej krvi – Na bodovom histograme sú znázornené jednotlivé populácie leukocytov diferencovaných podľa intezity prejavu povrchového panleukocytárneho antigénu CD45 versus SSC (granularita buniek).

B. Na kvadrantovom bodovom histograme je preukázané totálne chýbanie CD19+ buniek (B lymfocytov) a taktiež CD19+CD20+ buniek (maturovaných B Ly).

Obrázok 2

– Imunofenotypizácia kostnej drene (histogramy z prietokového cytometra)



A. Imunofenotypizácia kostnej drene – Na bodovom histograme sú znázornené jednotlivé populácie leukocytov diferencovaných podľa intezity prejavu povrchového panleukocytárneho antigénu CD45 versus SSC (granularita buniek).

B. Na kvadrantovom bodovom histograme je preukázané totálne chýbanie CD19+ buniek (B lymfocytov).

Podakovanie za spoluprácu – RNDr. Ravčuková, MUDr. T. Freiberg, PhD. Centrum kardiovaskulárnej a transplantáčnej chirurgie, genetická laboratoň, Brno.

Súčasnú spektrum imunosupresie, diagnostických metód a možnosť vysporiadať sa so zložitým potransplantačným priebehom

B. Grandtnerová¹, N. Mäčková², K. Machálek³

¹Transplantačné centrum, Univerzitná nemocnica Martin, ²Martinské centrum imunológie, ³BB Biocyt, Banská Bystrica
Orgánové transplant., 7, 2011, č.1-2, s.17-19.

Abstrakt

Transplantácia obličky predstavuje v súčasnosti rutinnú liečbu terminálneho obličkového zlyhania. Jednoročné prežívanie štepov od mŕtvych darcov dnes presahuje 90%. S našimi prehľbujúcimi sa vedomosťami rozširujeme indikačné kritériá k transplantácii ako i k darcovstvu obličiek. Snažíme sa udržať krok s akceleráciou poznatkov o mechanizmoch rejekcie, jej diagnostike a liečbe, nových imunosupresívach ako i komplikáciách spojených s intenzívnou imunosupresiou, snažíme sa o navodenie tolerancie príjemcu voči štepu. Kvalitný transplantčný program sa stáva absolútne závislým na pomoci primerane vybavených imunologických, biochemických, histopatologických, virologických a ďalších laboratórií. Pohľad pacienta je však často odlišný. Opakovane riešime zložitú situáciu, keď pod vplyvom zjednodušenej masmediálnej kampane stotožňuje úspešnosť transplantácie s bezprostrednou úspešnosťou operačného výkonu a je zaskočený potransplantačným priebehom a vzniknutými komplikáciami. Prezentovaná kazuistika sa týka pacienta s maximálnym odhodlaním nevzdať boj o úspešnosť transplantácie a dokumentuje absolútnu nevyhnutnosť laboratórneho zázemia a aplikácie najnovších poznatkov, aby sme dosiahli výsledky porovnateľné s okolitými európskymi krajinami.

Kazuistika

62-ročný, vysoko aktívny pacient liečený 13 mesiacov v chronickom hemodialyzačnom programe pre zlyhanie obličiek na podklade polycystickej degenerácie, absolvoval 15. 5. 2010 prvú transplantáciu obličky od mŕtveho darcu. Z imunologického hľadiska išlo o nízkorizikovú transplantáciu, pacient mal historické aj aktuálne panelreaktívne antilymfocytové protilátky (PRA) 1% a transplantovaný bol pri 2 zhodách v HLA A a po 1 zhode v HLA B a DR lokuse. Imunosupresia pozostávala z takrolimu, mykofenolátu mofetilu a kortikosteroidov. Operačný priebeh bol nekomplikovaný, diuréza nastúpila podľa očakávania bezprostredne po revaskularizácii, kreatinín plynulo klesal. Štvrtý potransplantačný deň kontrolné sonografické vyšetrenie odhalilo vypadnutie diastolického toku, na základe čoho sme vyslovili podozrenie na akútnu, pravdepodobne protilátkovú rejekciu, ničmenej kontrolný prietokovocytometrický T aj B lymfocytový cross-match (zachytávajúci prípadné donoršpecifické protilátky voči I. a II. triede HLA antigénov) boli negatívne a kreatinín ďalej uspokojivo klesal. Deň 7 došlo k náhlemu poklesu diurézy vďaka bolestiam v mieste štepu. Sonografické vyšetrenie verifikovalo tekutinovú kolekciu v okolí transplantátu a vyslovilo suspekciu z trombózy štepu. Pri nasledovnej revízii bol evakuovaný perirenálny hematóm, trombóza štepu sa nepotvrdila. Opakovaný prietokovocytometrický T a B lymfocytový cross-match bol opäť negatívny. Pátranie po donoršpecifických protilátkach sme doplnili o vyšetrenie FlowPRA. Ide v súčasnosti o najcitlivejšiu metodiku na dôkaz anti-HLA protilátok, ktorú sme mohli zaviesť vďaka

grantu MZ SR 2005/9-MFN-01. Ničmenej aj Flow PRA zamerané na nezhodné HLA antigény, včítane HLA C, DQ, DRB a DP bolo negatívne. Nakoľko perioperačne odobratá biopsia mohla byť vyhodnotená až nasledovný deň, pre nebezpečie z premeškania pri vysokej suspekcii z rejekcie sme podali pulz metylprednizolónu a prvú dávku králičieho antithymocytového globulínu.

Renálna biopsia bola napriek neprítomnosti cirkulujúcich donoršpecifických anti-HLA protilátok vyhodnotená ako akútna humorálna rejekcia, ATN like (I. stupeň podľa Banffskej klasifikácie) ale prekvapujúco C4d negatívna. Menej pravdepodobne pripadal do úvahy hemolyticko uremický syndróm ako prejav toxicity kalcineurínového inhibítora. Situáciu sme pracovne vyhodnotili ako akútnu protilátkovú rejekciu navodenú protilátkami voči neHLA antigénom, neaktivujúcimi komplement a započali liečbu veľkoobjemovými plazmaferézami. Funkciu štepu sa nepodarilo obnoviť, po 7 plazmaferézach na 17. potransplantačný deň bol štep bez perfúzie a pacient absolvoval bezodkladnú graftektómiu.

Vyšetrenie histológie explantovaného štepu prinieslo ďalšie problémy. Vzorku sme zaslali na dve akreditované pracoviská, ktoré sa zhodli v makropopise (trombóza renálnej vény, rozsiahle infarktové ložiská a prekrvácanie parenchýmu), histologický záver bol diametrálne odlišný. Pracovisko I suponovalo hemoragický infarkt pri trombóze veľkých ciev, diagnózu akútnej humorálnej rejekcie považovalo za menej pravdepodobnú, farbenie na C4d bolo negatívne. Pracovisko II naopak stanovilo diagnózu akútnej humorálnej rejekcie cievneho typu (v3), s C4d pozitívitou a sprievodnou toxicitou kalcineurínového inhibítora. Do budúcnosti ostala nedoriešená podstatná otázka, či za stratou štepu bol nepoznaný hyperkoagulačný stav alebo imunologické problémy.

U pacienta nasledovali početné komplikácie imunosupresie - febrility nejasného zdroja bez reakcie na liečbu širokospektrálnymi antibiotikami (Meronem, Zyvoxid) a virostatikami (Cymevene), mykotická ezofagitída zvládnutá flukonazolom ako i suspektná sérová choroba po predchádzajúcej aplikácii anti-thymocytového globulínu zvládnutá kortikosteroidmi. Tri mesiace od prvej transplantácie bol pacient adekvátne zrehabilitovaný a vzhľadom na svoju vysokú motiváciu znovuzaradený na čakaciu listinu.

S odstupom 6 mesiacov od prvej operácie, 1. 11. 2010, pacient absolvoval retransplantáciu obličky od mŕtveho darcu pri 1 zhode v HLA B a DR lokuse, PRA 2/2%. Predtransplantačný cross-match s čerstvým sérom (komplementdependentný včítane predĺženej inkubácie ako aj prietokovocytomerický T a B lymfocytový) bol negatívny. Imunosupresiu opäť tvoril takrolimus, mykofenolát mofetilu a kortikosteroidy, tentoraz za indukcie basiliximabom, monoklonovou protilátkou voči receptorom pre IL-2. Dvanásť hodín od operácie došlo po úvodnej polyúrii k oligoanúrii, B lymfocytový prietokovo cytometrický crossmatch bol pozitívny a FlowPRA dokázalo prítomnosť donoršpecifickej protilátky voči HLA antigénom II. triedy (DR3 a širokému antigénu DRB 52). Vzhľadom na priebeh prvej trans-

plantácie sme v závere prvého pooperačného dňa indikovali výmenu plazmy. Napriek čerstvej mrazenej plazme ako náhradnému roztoku došlo k významnej anemizácii, ktorá si vyžiadala rozsiahlu hemosubstitúciu, aktuálne ďalšie pokračovanie v plazmaferézach nebolo možné. Ako záchranný postup sme sa rozhodli pre podanie proteazómového inhibítora bortezomibu a monoklonovej protilátky anti CD20, rituximabu. Leukopénia a trombocytopenia po 1. dávke bortezomibu kontraindikovala jeho ďalšie podávanie, ničmenej sme preklenuli dobu do 4 pooperačného dňa, kedy krvácanie ustalo a mohli sme sa vrátiť bezpečne k výmene plazmy a neskôr k plazmaferézam. Po spolu 11 výmenách ukončených vysokodávkovanými imunoglobulínmi sa podarilo funkciu štepu obnoviť. Pre stagnáciu kreatinínu na hodnotách okolo 250-270 umol/l sme D21 pristúpili k biopsii štepu, ktorá potvrdila pretrvávajúcu akútnu humorálnu rejekciu s pozitívou C4d (ATN like). FlowPRA detekovalo pretrvávajúcu prítomnosť oboch donoršpecifických protilátok. Liečbu sme preto doplnili o sériu ďalších plazmaferéz a nový bolus imunoglobulínov. Pacient bol prepustený 36 deň po transplantácii s kreatinínom 230 umol/l. Nasledovala ďalšia rehospitalizácia na 42 deň pre nový vzostup kreatinínu (492 umol/l). Dôvodom bola tentokrát akútna celulárna rejekcia Banff IIA (vaskulárna lézia), humorálna komponenta bola úspešne potlačená. Vzhľadom na prognostickú závažnosť rejekcie sme sa rozhodli pre podanie antithymocytového globulínu, tentokrát bez komplikácií, s dobrým efektom a poklesom kreatinínu na 250 umol/l. Deň 68 bol pacient znovu rehospitalizovaný pre nové zhoršenie funkcie štepu (490 umol/l), renálna biopsia bola bez akýchkoľvek známkov celulárnej alebo humorálnej rejekcie, jedinou patológiou bola izometrická vakuolizácia tubulov ako prejav toxicity kalcineurínového inhibítora. Spoluprispievajúcim momentom pri vzostupe kreatinínu bola významná polyúria pri porušenej koncentračnej schopnosti štepu, tubulárna rezorpcia prechodne klesla na 84%.

Ďalší priebeh už bol bez potreby rehospitalizácie, pacient sa veľmi úspešne zrehabilitoval a funkcia štepu sa upravila na kreatinín 180 umol/l dnes už 8 mesiacov od transplantácie. Leukopénia (lymfopénia a neutropénia) bola limitujúcim faktorom podávania mykofenolátu, opakovaná agranulocytóza si vyžiadala liečbu filgrastimom. Napriek extrémne intenzívnej imunosupresii sme pravdepodobne vďaka intenzívnej surveillancii a profylaxii infekčné komplikácie nezaznamenali.

Diskusia a záver

Akútnu humorálnu rejekciu charakterizuje tetráda dysfunkcie štepu, histologického dôkazu poškodenia tkaniva - Tab. 1 (1), depozit C4d v peritubulárnych kapilárach, ktoré indikujú zapojenie klasickej cesty komplementu a prítomnosť cirkulujúcich donoršpecifických protilátok (2). Napriek tomu, že koncepcia protilátkovej rejekcie má za sebou už 20-ročnú históriu (3), možnosti diagnostikovať prítomnosť cirkulujúcich donoršpecifických protilátok sa na Slovensku obmedzujú na väčšine pracovísk len na opakovanie cross-matchu v prípade, že sa mrazením uchovali lymfocyty darcu. Metodiky pevnej fázy sú dostupné len ojedinele. Grantová úloha MZ SR 2005/9-MFN-01 nám umožnila zaviesť metódu FlowPRA® (One Lambda, Canoga Park, California, USA), ktorá využíva mikročastice, pokryté purifikovanými HLA antigénmi I. alebo II. triedy. Po inkubácii so sérom pacienta sa pridá sekundárna protilátka, ktorej fluorescencia sa odčíta prietokovou cytometriou (Obr.1). FlowPRA® je vďaka vysokej koncentrácii antigénu na mikročastici najcitlivejšia zo súčasných metód pevnej fázy na diagnostiku anti-HLA protilátok, jej pozitívita predbieha prietokovometrický cross-match (4) a umožňuje skorší cielený zásah.

Predstavuje alternatívnu diagnostiku de novo tvorby donoršpecifických protilátok voči II. triede HLA antigénov u pacientov, ktorým bol podaný rituximab a cross-match na B lymfocytoch nie je viac možný (5). Aby bola situácia ešte zložitejšia, niečo cez 2% pacientov prekonaná akútnu protilátkovú rejekciu v neprítomnosti anti-HLA protilátok (6), kde v situácii transplantácie od mŕtvych darcov naše možnosti diagnostiky zatiaľ poväčšine zlyhávajú. Väčšina neHLA protilátok nevyvoláva aktiváciu komplementu (7) a biopsia je C4d negatívna. Len nedávno vyvinutý prietokovometrický cross-match využívajúci prekursor endotelových buniek (XM-One®, AbSorber, Švédsko) umožňuje aspoň v prípade transplantácií od žijúceho darcu (8) predchádzať perakútnej rekcii navodenej antiendotelovými protilátkami a následnej strate štepu (9), vyšetrenie u nás bohužiaľ stále nie je poisťovňami hrazené.

Akútna humorálna rejekcia sa historicky vyznačuje významnou rezistenciou na liečbu. V súčasnosti sa v rôznych kombináciách využíva predovšetkým plazmaferéza, vysoké dávky intravenózných imunoglobulínov a rituximab, chimérická anti-CD20 monoklonová protilátka (10-12). Význam protilátkovej rejekcie vystupuje do popredia u stále častejších retransplantácií a v rámci desenzibilizačných protokolov. Novú nádej na zvládnutie tohto závažného typu rejekcie poskytuje bortezomib, proteazómový inhibítor s významnou aktivitou voči plazmocytom (13), v súčasnosti registrovaný k liečbe mnohopočetného myelómu. Naša skúsenosť s bortezomibom v obličkovom transplantačnom programe je prvá tohto druhu na Slovensku a aj keď sme pre vedľajšie účinky na hematopoezu nemohli podať plnú dávku (transplantačná indikácia zatiaľ v dávkovaní kopíruje onkologickú indikáciu), veríme, že významnou mierou prispel k záverečnému úspechu retransplantácie. Navyše môžeme len špekulovať, či opakované nekomplikované podávanie Thymoglobulínu, zatiaľ čo prvá liečba bola nasledovaná suspektnou sérovou chorobou, nebolo umožnené práve predchádzajúcim podaním bortezomibu. Podobne ako u intravenózných imunoglobulínov a rituximabu ide v liečbe humorálnej rejekcie o neregistrovanú indikáciu, kde sme veľmi zviazaní ministerstvom zdravotníctva za promptný súhlas s liečbou.

Prezentovaná retransplantácia skončila na záver úspešne, avšak pre vyváženosť informácií je potrebné zdôrazniť, že cena za úspech bola extrémne vysoká imunosupresia. Dôsledné monitorovanie pacienta, antibiotická profylaxia a opakovaný včasný zásah filgrastimom umožnili predísť závažným infekčným komplikáciám. Dlhodobé dôsledky takto vysokej imunosupresie sú zatiaľ neznáme. Osem mesiacov od retransplantácie je pacient v optimálnej kondícii, s uspokojivou funkciou štepu. Jeho vysoká odhodlanosť prekonať všetky problémy a príkladná spolupráca boli rozhodujúcim momentom, pre ktorý sme sa snažili aj v našich pomeroch posunúť ďalej možnosti obličkových transplantácií.

Appendix

Najmladšie slovenské obličkové transplantačné centrum v Martine sa dnes, po 8 rokoch svojej existencie, môže svojimi výsledkami prežívania transplantovaných obličiek a pacientov (obr. 2,3) a keďže sa pohybujem na pôde univerzitnej nemocnice, aj prednáškovou a publikačnou aktivitou, hrdo hlásiť k vyspelým európskym pracoviskám. Naše úspechy boli dané rešpektovaním všetkých štyroch základných zložiek transplantačného programu - koordinátorstva, chirurgie, nefrológie/interny a laboratórneho zázemia. Zásadná zmena koncepcie viedla k potlačeniu významu nefrológa/internistu, ktorý zaisťuje nielen krátkodobé, ale predovšetkým dlhodobé výsledky transplantácie, enormne dôležité z pohľadu pacienta ako i zdra-

votných poisťovní. Podcenená až anulovaná bola dlhoročná skúsenosť, klinická práca nefrológa/internistu, ako aj jeho vzťah k laboratóriám a iniciovanie potrebných nových, často vysoko finančne a technicky náročných metódik monitorovania pacienta a štepu a zaistovanie spätnej väzby laboratórií a kliniky. Len budúcnosť ukáže, ako sa zmenená koncepcia osvedčí.

Touto cestou sa chcem poďakovať všetkým svojim bývalým spolupracovníkom za ich pomoc a podporu počas môjho pracovného pobytu v Martine a zaželať transplantáčnemu centru Univerzitetnej nemocnice Martin veľa zdraru do jeho novej etapy.

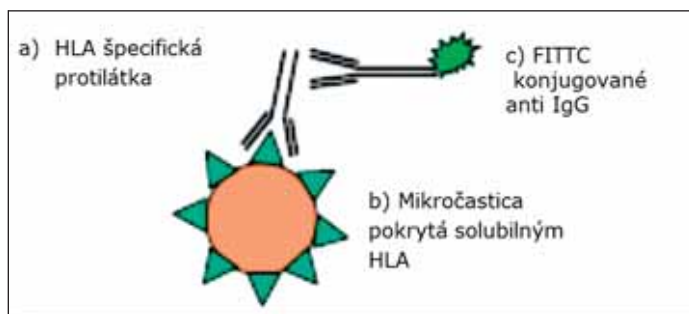
Doc. MUDr. Barbara Grandtnerová, PhD.

Tabuľka 1. Banffská klasifikácia histopatologických náleзов v transplantovanej obličke
Kategória 2 – protilátkami sprostredkovaná rejekcia (1)

2005 Update Banff 97 klasifikácie	
2. Protilátkami sprostredkovaná rejekcia vyvolaná dokázanými donoršpecifickými protilátkami („suspektná“ ak sa protilátky nedokážu)	
a. Akútna protilátkami sprostredkovaná rejekcia	
Typ (stupeň)	Histopatologické nálezy
I	ATN-like; C4d pozit, minimálny zápal
II	Kapilárna marginácia a/alebo trombóza, C4d pozit
III	Arteriálne v3 zmeny, C4d pozit
b. Chronická aktívna protilátkami sprostredkovaná rejekcia	

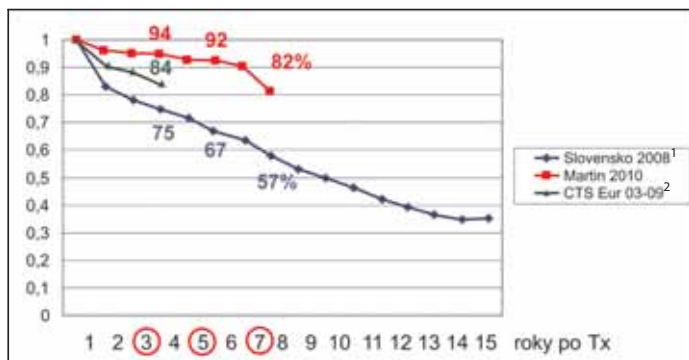
ATN = akútna tubulárna nekróza

Obr.1. Princíp FlowPRA



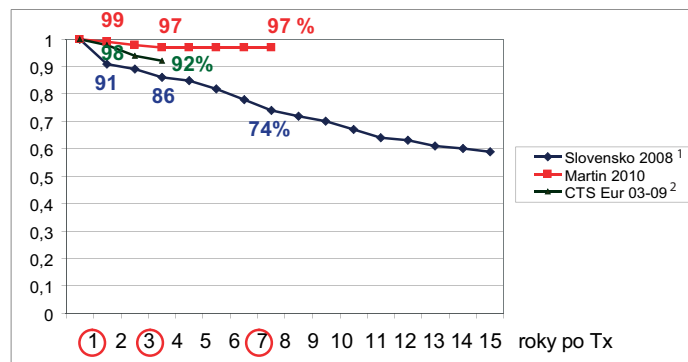
FITC = fluoresceín izothiocyánat

Obr. 2.
Prežívanie transplantovaných obličiek
Primárne transplantácie od mŕtvych darcov



1 Kuba, D. a spol.: 2.čs transplantáčny kongres, Starý Smokovec 2008
2 CTS = Collaborative Transplant Study, Európa, www.ctstransplant.org

Obr. 3.
Prežívanie transplantovaných pacientov
Primárne transplantácie od mŕtvych darcov



1 Kuba, D. a spol.: 2.čs transplantáčny kongres, Starý Smokovec 2008
2 CTS = Collaborative Transplant Study, Európa, www.ctstransplant.org

Literatúra:

- Solez, K., Colvin, R.B., Racusen, L.C. a spol.: Banff '05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN')
- Mauiyyedi, S., Crespo, M., Collins, B. a spol.: Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. morphology, immunopathology, and pathologic classification. J. Am. Soc. Nephro., 2002, 13, s. 779–787.
- Halloran, P.F., Wadgymar, A., Ritchie, S. a spol.: The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I mediated rejection. Transplantation, 1990, 49, s. 85–91.
- Pei, R., Lee, J.H., Chen, T. a spol.: Flow Cytometric Detection of HLA Antibodies Using a Spectrum of Microbeads. Human Immunology, 60, 1999, s. 1293–1302.
- Grandtnerová, B., Mäčková N.: Humorálna rejekcia pri obličkových transplantáciách - vytvorenie štandardov v prevencii, diagnostike a liečbe. Transplantácie vysokoimunizovaných pacientov. Organové Transplant., 5, 2009, s. 5–10
- Amico, P., Hönger, G., Biemann, D. a spol.: Incidence and prediction of early antibody-mediated rejection due to non-human leukocyte antigen-antibodies. Transplantation, 85, 2008, s.1557–1563.
- Sumitran-Holgersson, S.: Relevance of MICA and other non-HLA antibodies in clinical transplantation. Curr Opin Immunol 20, 2008, s.607–613.
- Vermehren, D. a Sumitran-Karuppan, S.: Isolation of precursor endothelial cells from peripheral blood for donor-specific crossmatching before organ transplantation. Transplantation, 72, 2002, s.1479–1486.
- Grandtnerová, B., Mäčková, N., Hovoričová, B. a Jahnová E.: Hyperacute rejection of living related kidney grafts caused by endothelial cell-specific antibodies: case reports. Transplant. Proc., 40, 2008, s.2422–2424
- Grandtnerová, B., Javorský, P., Koláčny, J. a spol.: Treatment of acute humoral rejection in kidney transplantation with plasmapheresis. Transplant. Proc., 27, 1995, s.934–935.
- Becker, Y.T., Becker, B.N., Pirsch, J.D. a spol.: Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. Am. J. Transplant., 4, 2004, s.996–1001.
- Montgomery, R., Zachary, A., Racusen, L. a spol.: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation, 70, 2000, s.887–895.
- Walsh, R.C., Everly, J., Brailey P. a spol.: Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation, 89, 2010, s.277–284

Adresa pre korešpondenciu

Doc. MUDr. Barbara Grandtnerová, PhD.
Záhradná 9
974 00 Banská Bystrica
grandtnerov_barbara@stonline.sk



Skrátený súhrn údajov o lieku:

Advagraf 0,5 mg obsahuje 0,5 mg takrolimusu, Advagraf 1 mg obsahuje 1 mg takrolimusu, Advagraf 3 mg obsahuje 3 mg takrolimusu, Advagraf 5 mg obsahuje 5 mg takrolimusu. **Indikácie:** Profylaxia rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov obličkového alebo pečeneového alotransplantátu. Liečba v prípade odľučovania aloimplantátu nereagujúceho na liečbu inými imunosupresívnymi liečivými prípravkami u dospelých pacientov. **Kontraindikácie:** Hypersenzitívnosť na takrolimus alebo iné makrolidy alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku tohto prípravku. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Advagraf je perorálna forma takrolimu určená na podávanie jedenkrát denne. Užíva sa nalačno, aby sa dosiahla maximálna absorpcia. **Odporúčané dávky – profylaxia rejekcie transplantátu:** Transplantácia obličiek: liečba by sa mala začať dávkou 0,20 – 0,30 mg/kg/deň. **Transplantácia pečene:** liečba by sa mala začať dávkou 0,10 – 0,20 mg/kg/deň. **Úprava dávky v potransplantačnom období:** V období po transplantácii obličiek alebo pečene sa dávky prípravku Advagraf zvyčajne znižujú. V niektorých prípadoch je možné vysadiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu prípravkom Advagraf. **Odporúčané dávky – konverzia pacientov liečených prípravkom Prograf na Advagraf:** U pacientov – príjemcov alotransplantátu, ktorí sú na udržiavacej terapii prípravkom Prograf tablety podávaným dvakrát denne a vyžadujú prevod na Advagraf jedenkrát denne, by sa mal tento prevod uskutočniť v pomere 1 : 1 (mg : mg) celkovej dennej dávky. **Odporúčané dávky – liečba rejekcie:** **Transplantácia obličiek a pečene:** konverzia na Advagraf by sa mala začať počiatočnou dávkou odporúčanou pri transplantácii obličiek, resp. pečene pre profylaxiu rejekcie transplantátu. **Transplantácia srdca:** Dospelým pacientom by sa mala byť podávať počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň. **Iné typy alotransplantácie:** Keďže nie sú s prípravkom Advagraf žiadne klinické skúsenosti u pacientov po transplantácii pľúc, pankreasu a čreva, Prograf sa u pacientov po transplantácii pľúc používal v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 – 0,15 mg/kg/deň, u pacientov po transplantácii pankreasu v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a u pacientov po transplantácii čreva v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň. **Interakcie s inými liečivými prípravkami:** Súbežné užívanie liečivých prípravkov, o ktorých je známe,

že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus takrolimu a tým zvýšiť alebo znížiť hladinu takrolimu v krvi. **Tehotenstvo a dojčenie:** Podanie takrolimu tehotným ženám možno zvážiť, pokiaľ je táto liečba nutná a neexistuje bezpečnejšia alternatíva. V čase užívania prípravku Advagraf by ženy nemali dojčiť. **Nežiaduce účinky:** Srdcové poruchy: ischemická choroba srdca, tachykardia. Poruchy krvi a lymfatického systému: anémia, leukopénia, trombocytopenia, leukocytóza, abnormálne výsledky analýzy erytrocytov. Poruchy nervového systému: tremor, bolesť hlavy, tinitus. Očné poruchy: rozmazané videnie, fotofóbia. Respiračné, hrudné a mediastinálne poruchy: dýchnosť, choroby pľúcneho parenchýmu, pleurálny výpotok, faryngitída, kašeľ, nosná kongescia. Gastrointestinálne poruchy: hnačka, nauzea. Poruchy obličiek a močových ciest: poškodenie obličiek. Poruchy kože a podkožia: pruritus, vyrážka, alopecia, akné, zvýšené potenie. Poruchy pohybového systému a spojivového tkaniva: bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti v končatinách, bolesti chrbta. Poruchy metabolizmu a výživy: hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalémia. Novotvary benígne, malígne a nešpecifikované: u pacientov liečených imunosupresívmi je zvýšené riziko vzniku malígnych vrátane lymfoproliferatívnych porúch spojených s EBV a malígnej kože. Cievne poruchy: hypertenzia. Poruchy imunitného systému: u pacientov, ktorí užívajú takrolimus, boli pozorované alergické a anafylaktoidné reakcie. Poruchy pečene a žilových ciest: abnormality pečeneových enzýmov a funkcia pečene, cholestáza a žltáčka, hepatocelulárne poškodenie a hepatitída, cholangitída. Psychiatrické poruchy: insomnie. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Astellas Pharma Europe B.V., Elisabethhof 19, 2353 Leiderdorp Holandsko. **Registračné číslo:** Advagraf 0,5 mg – EU/1/07/387/001, EU/1/07/387/002, EU/1/07/387/009; Advagraf 1 mg – EU/1/07/387/003, EU/1/07/387/004, EU/1/07/387/005, EU/1/07/387/006; Advagraf 3 mg – EU/1/07/387/011, EU/1/07/387/012, EU/1/07/387/013; Advagraf 5 mg – EU/1/07/387/007, EU/1/07/387/008, EU/1/07/387/010. **Zvláštne opatrenia na uchovávanie:** Uchovávať v pôvodnom obale a v suchu, aby bol prípravok chránený pred vlhkosťou. **Doba použiteľnosti:** 3 roky. Po otvorení hliníkového vrecka: 1 rok. **Dátum poslednej revízie:** 09/2010. Prípravok je hrazený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Pred použitím prípravku sa, prosím, zoznámte s úplným znením Súhrnu informácií o prípravku Advagraf.