

TRANSPLANTACE

V. Žampachová
I. ÚP

Transplantace

- Přenos tkání, neúplných i celých orgánů
- Kmenové buňky
- Kost, chrupavka, vazy, cévy, chlopeň, rohovka, skléra, perikard, krev (vč. pupečnickové), kostní dřeň, kůže, celé části těla (končetiny, obličej aj.)
- Ledviny, játra, srdce, plíce, tenké střevo, pankreas (nebo izol. ostrůvky), slezina, vaječník, uterus, ...
- Orgánové komplexy (srdce + plíce, játra + pankreas + střevo, ...)

Transplantace

- **autologní graft** – už v pravěku (kost při trepanaci lebky), starověku (kožní laloky), bez imunologických problémů
- **syngenní (isogenní)** – geneticky identický dárce, 1. úspěšná transplantace ledviny 1954
- **alogenní** – vážnější experimenty od konce 19. st., u lidí neúspěšné pokusy v 1. pol. 20. st.
- **xenogenní** – transgenní prasata – ledvina v rámci experimentu, srdce už terapeuticky, příjemce zemřel; běžněji nevascularizované celulární xenografty (chlopeň aj.)

Transplantace

- S cílem permanentního udržení / funkce graftu
- Auxiliární transplantace – dočasná, k přemostění chybějící funkce či akutní insuficience orgánu s perspektivou návratu funkce
- U orgánů bez možnosti mechanické či jiné podpory
- Tč. použita u jater (akutní intoxikace), dělohy (spíše jednorázově, vlastní dítě, pak explantace – kvůli imunosupresi).

Transplantační problémy

- Alokace a spárování dárce s příjemcem
- Získání a posouzení orgánu/tkáně
- Uchování, převoz orgánu/tkáně
- Vlastní transplantace – chirurgický zákrok
- Rejekce, GVHD
- Komplikace imunosuprese (oportunní infekce, neoplasie; cytotoxicita imunosupresiv)
- Další komplikace (chirurgické, rekurence původní choroby,...)

Alokace a spárování dárce s příjemcem

- Indikace k transplantaci – vrozené vady, ireverzibilní stadia chron. nemocí (end-stage), akutní selhání, některé tumory
- ! U plánované transplantace nemá být pacient v terminálním stadiu – nutná včasná indikace k transplantaci
- Čekací listina (waiting list) běžná, urgentní
- Histokompatibilita dárce s příjemcem (viz imunologie)

Waiting list

- Čekací listina běžná – chronické choroby s postupným selháváním
 - předpokládá se, že se pacient po nějakou dobu nedostane do terminálního selhání funkce orgánu
 - pacienti nejsou trvale hospitalizováni, pouze průběžně sledováni (náhlé zhoršení stavu k přeřazení do urgentní čekací listiny, nebo naopak situace k dočasnému vyřazení – akutní infekce aj.)

Waiting list

- Urgentní w. l.
 - náhlé zhoršení stavu pac. na běžné čekací listině
 - akutní selhání orgánu, jehož funkci nelze dlouhodobě nahradit (akutní destruktivní myokarditida, akutní otrava s insuficiencí jater aj.)

Získání a posouzení orgánu

- Do zač. 60. let jen živí dárce – smrt až při zástavě oběhu → nevhodné pro odběr
- Koncept stanovení **smrti mozku** – přetrvávající kardiopulmonální funkce - možnost odběru funkčních orgánů od zemřelých dárců
- **Vypracování způsobu** péče o potenciální dárce, chirurgických technik, aj.
- Problém – péče o dárce je nákladná a náročná, pro mnohá oddělení/kliniky je jednodušší pominout pacienta jako možného dárce. Zavedení funkce transplantačních koordinátorů do vhodných nemocnic.

Získání a posouzení orgánu

- **Kritéria vhodných a marginálních dárců i jednotlivých orgánů**
- marginální dárce – „žádná sláva, ale bereme, co je“
 - starší dárce
 - dárce např. se srdeční zástavou (non heart-beating donor) pro ledviny, limitovaně pro játra
 - s již léčitelnou přenosnou infekcí (hepatitida C) mj. pro ledviny, játra u VHC
- diagnostika preexistující léze graftu, např. stupeň steatózy u jater, glomeruloskleróza ledvin
- vyloučení zcela nevhodných graftů (malignity, těžká steatóza u jater, AS, aj.)

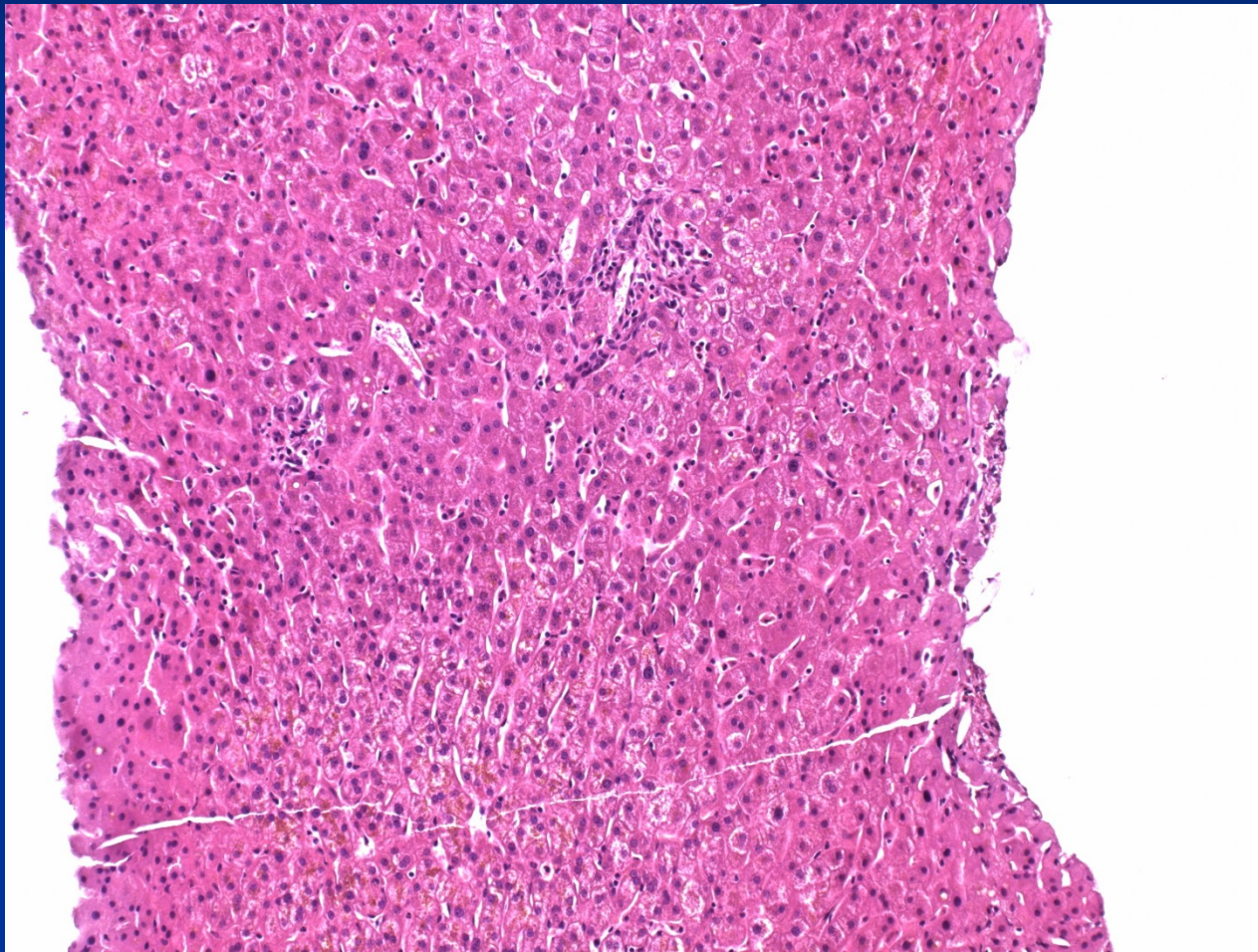
Uchování, převoz orgánu

- **Prezervace** – vždy určitý stupeň poškození
- 2 stadia – **teplá ischemie** – od přerušení cirkulace po promytí hypotermickým roztokem, **studená ischemie** – hypotermický stav (ochlazení na 0°C ↓ metabolismus až 12x, spec. prezervační roztoky), optimální doba: srdce do 5 h, ledviny do 40-50h, játra do 6-12h)
- **Reperfúze** – rozvoj hlavního poškození (volné radikály, neutrofily aj.) vč. ↑ imunogenicity graftu
- Nové možnosti – ex-vivo neischemická prezervace; imitace fyziologického prostředí graftů s kontinuálním promýváním živným roztokem i normotermicky/subnormotermicky, příp. s ex-vivo aplikací léčiv, vč. buněčné terapie, biologické terapie – nejen stabilizace graftu, ale zlepšení jeho stavu

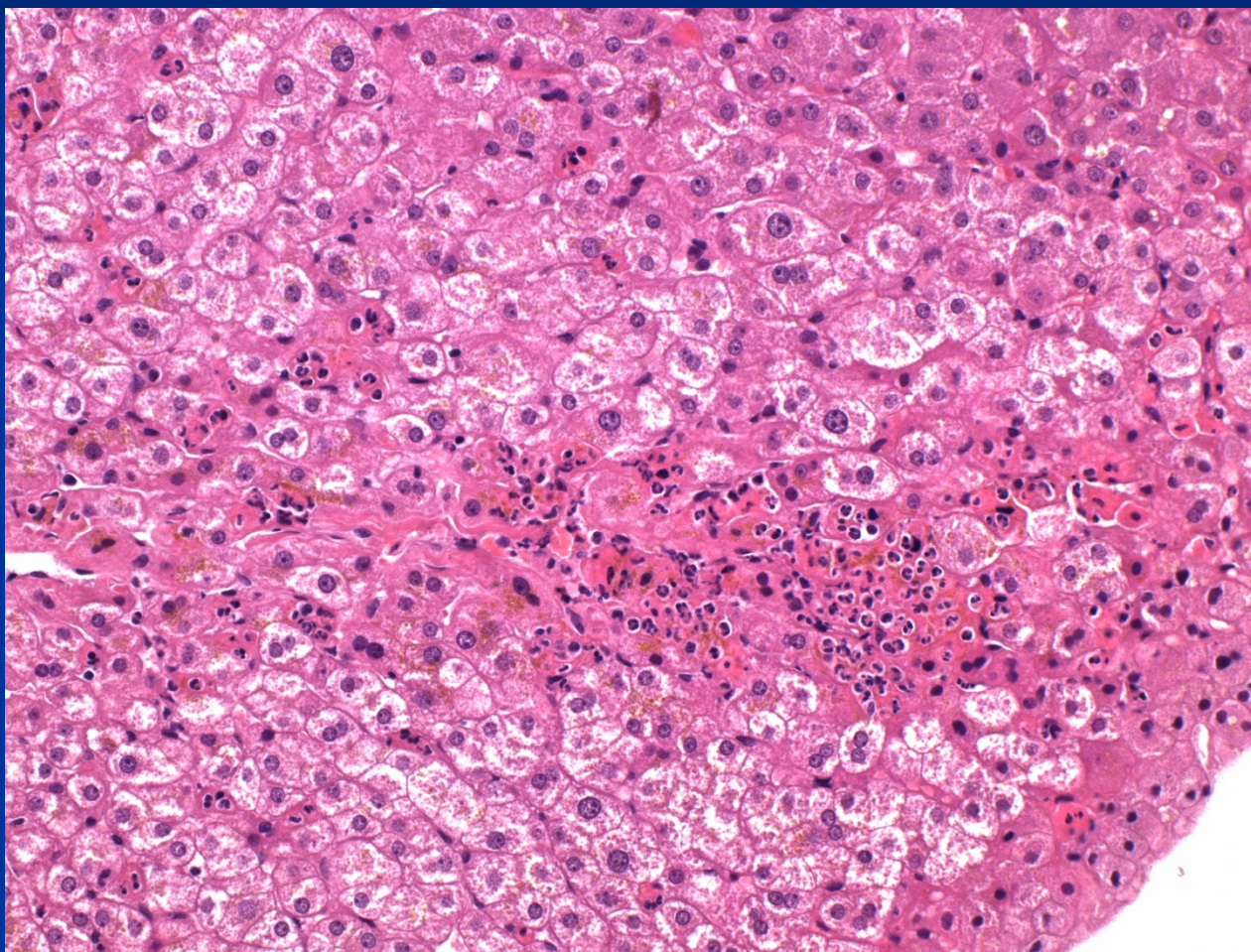
Prezervační/reperfúzní léze

- Kombinace poškození orgánu v terminálních fázích života dárce (celkové choroby, trauma, hypotenze, léky, metabolická dysbalance), vlastní prezervační/reperfúzní léze, problémy při implantaci.
- **Regresivní změny** buněk (např. steatóza, balónová degenerace až nekróza hepatocytů), neutrofilní infiltrace, poškození endotelií → zástava mikrocirkulace. **Dif. dg. x rejekce aj.**
- **Klinické příznaky** – primární dysfunkce graftu, různé stupně od lab. známek po afunkci, trvání hodiny – několik týdnů (reparace lézí)

Vzorek jaterního graftu po odběru

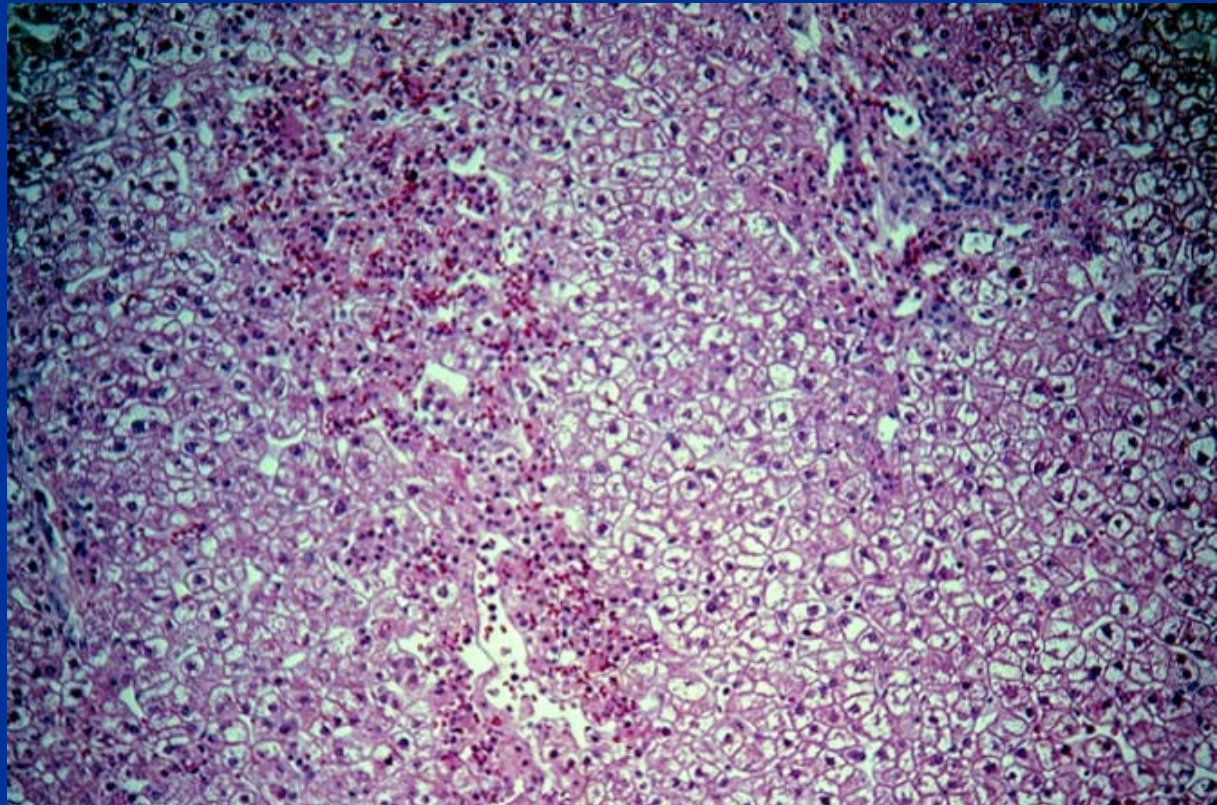


Vzorek jaterního graftu po implantaci



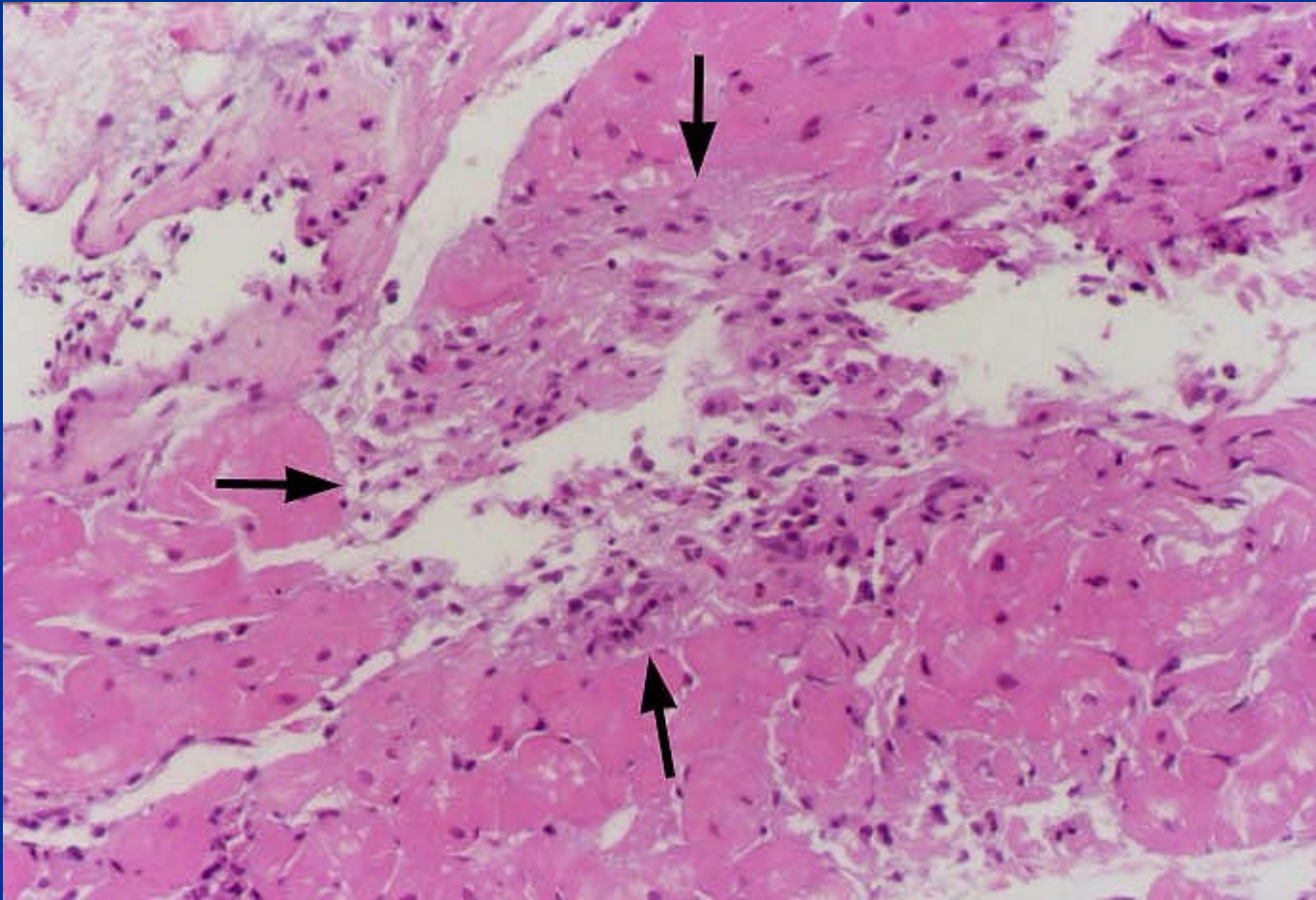
Prezervační/reperfúzní léze

Játra – nekróza s neutrofilní reakcí,
venostáza



Prezervační/reperfúzní léze

Myokard – ložisko nekrózy s řídkým reaktivním infiltrátem



Nové možnosti prezervace

- u jater mj. duální hypotermická okysličená strojová perfuze
- srdce – ex vivo – kompaktní systém pro transport ve fyziologických podmínkách s trvale bijícím srdcem s možností měření hemodynamických a metabolických parametrů - pneumatická pumpa s oxygenátorem, stabilizace a sledování funkce (hladina laktátu aj.), prodloužení intervalu k OTS na až 8 hodin

Vlastní provedení transplantace

- **Ortotopická** na původní místo (např. srdce - OTS, plíce, játra - OTJ) x **heterotopická** do jiné lokalizace (např. ledvina, ostrůvky pankreatu)
- technické možnosti a problémy: udržení příjemce během transplantace, metodika operace (spojení cév, ductů, bronchů – problematické – nespojují se duktální/bronchiální aa.; možnost pozdějších komplikací s anastomózami)

Nové chirurgické možnosti

- **Vícečetná transplantace** – několik orgánů zároveň v „bloku“ (srdce+plíce, játra+tenké střevo+pankreas+slezina), i nesouvisející orgány (játra+ledvina; srdce+játra+ledvina)
- **Redukce štěpu** – zmenšení na potřebnou velikost (játra – problém u žen, málo malých jater; plíce)
- **Rozdělení (split) štěpu** – 1 orgán pro 2 příjemce, zvl. játra (dítě + dospělý; žena+muž), případně plíce
- **Auxiliární transplantace** - dočasné nahrazení funkce nějakého orgánu s perspektivou následné explantace (uterus, část jater, aj.)

Posttransplantační sledování

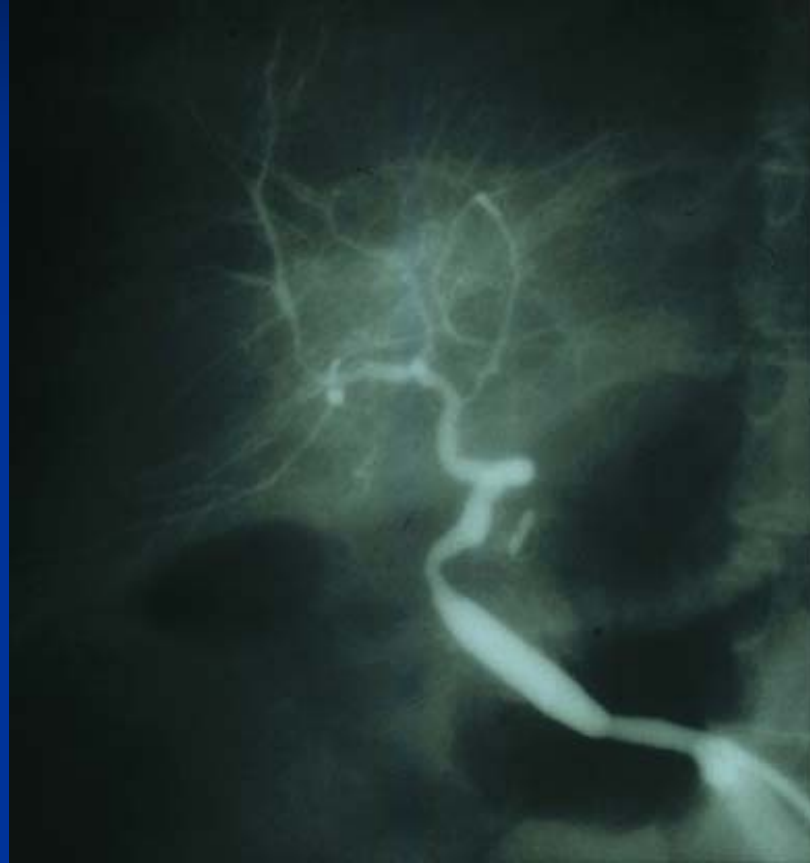
- **Ledviny** – sledování funkce pomocí sérového kreatininu, ↑ zvl. kvůli rejekci, ak. tub. nekróze (ischemické) či nefrotoxicitě cyklosporinu, renální biopsie
- **Srdce** – protokolární endomyokardiální biopsie, rejekce mírná bez ↑ imunosuprese, střední – nutné ↑.
- **Játra** – JT (ALP, AST, ALT, bili), biopsie (rejekce x infekce x technické komplikace)
- **Plíce** – RTG, plicní fční testy, cytologie (bronchoalveolární laváž), transbronchiál. biopsie (rejekce x infekce)

Technické komplikace



Trombóza hepatické arterie → ischemie biliár. duktů - nekróza

Technické komplikace



Stenóza, kolénkovité ohnutí – nutné zobrazovací metody

Orgánové transplantace

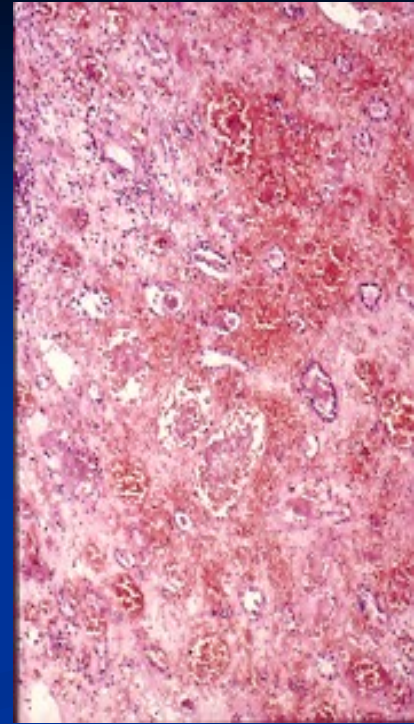
- Ve výběru správného dárce pro příjemce hraje roli AB0-systém, kde nutná plná shoda v krevní skupině mezi dárce a příjemcem
- U **HLA-systému** se spokojujeme se shodou v hlavních antigenních determinantách
- U některých orgánů (srdce) i vliv pohlaví – horší výsledky u ženského graftu pro muže
- Cílem transplantační medicíny je dosažení co největší imunitní **tolerance** mezi darovaným orgánem a příjemcem

Rejekce

- **Rejekce** - hlavní imunologický problém orgánových transplantací
- komplexní imunitní reakce, uplatňuje se celulární i humorální (protilátkami zprostředkovaná) imunitní reakce
- **Faktory** – genetické rozdíly, druh tkáně (vaskularizace, množství antigen prezent. bb.), aktivita imunitního systému příjemce (**imunosuprese**), stav transpl. orgánu
- Odhojení se děje v reakci na přítomnost (a stupeň demaskování) cizorodých antigenů

Hyperakutní rejekce protilátková

- Příjemce – preexist. komplement fix. protilátky IgG, M x Ag graftu (HLA, ABO)
- zvl. u vaskulariz. org. (ledv., srdce), aktivace komplementu → koagulace, vasokonstrikce, edém
- Vzácná (vyš. protilátky příjemce x dárcovským lymfocytům (cross-matching).
- Min. – h. po revaskularizaci fce štěpu 0 či nedostatečná
- Fibrinoidně nekrotizující arteritida s tromby, imunofluorescenční průkaz C4d
- Výsledkem je ischemická nekróza graftu

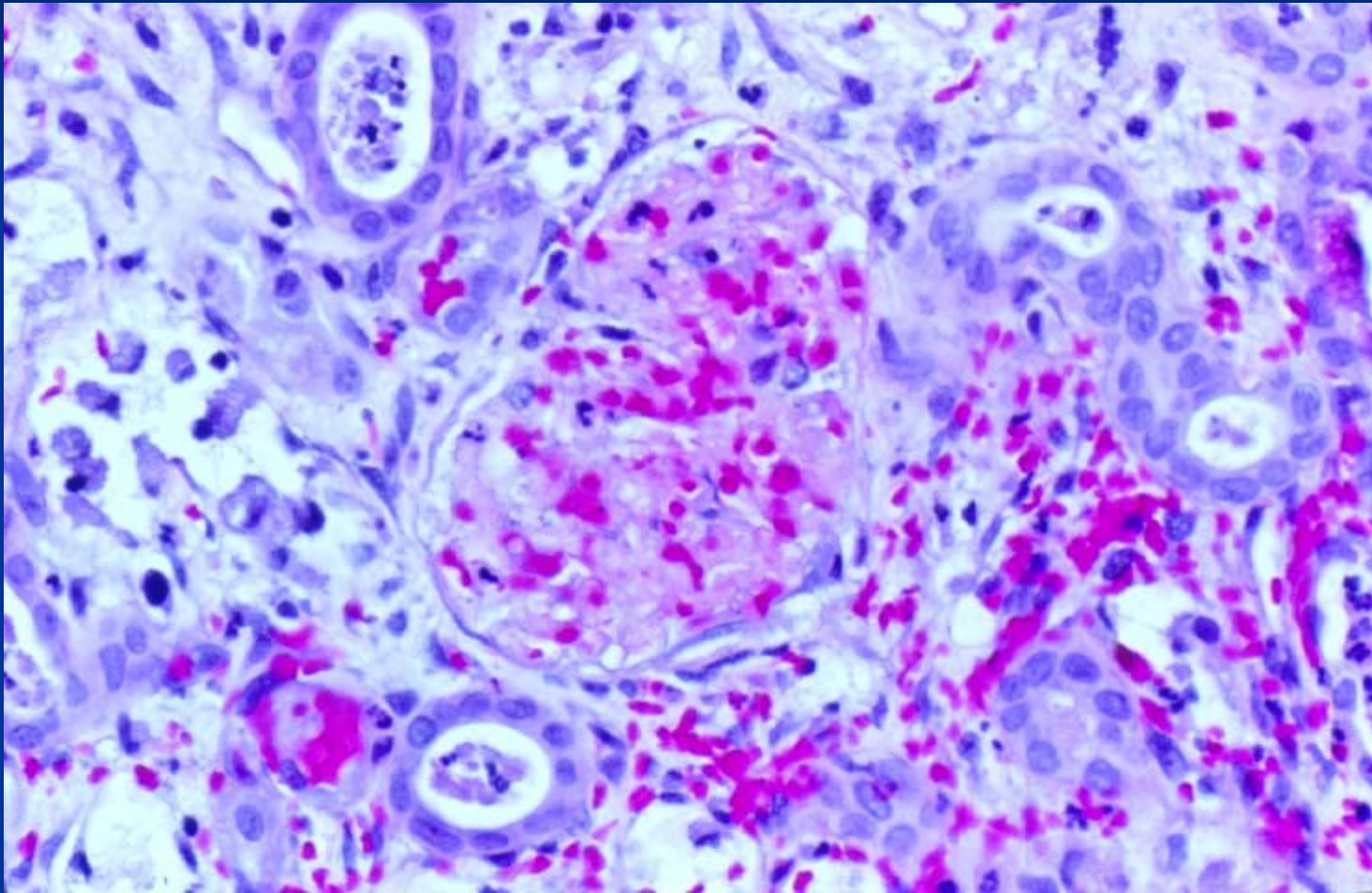


Hyperakutní rejekce

- ischemická nekróza ledviny, jater



Hyperakutní rejekce - glomerulitida



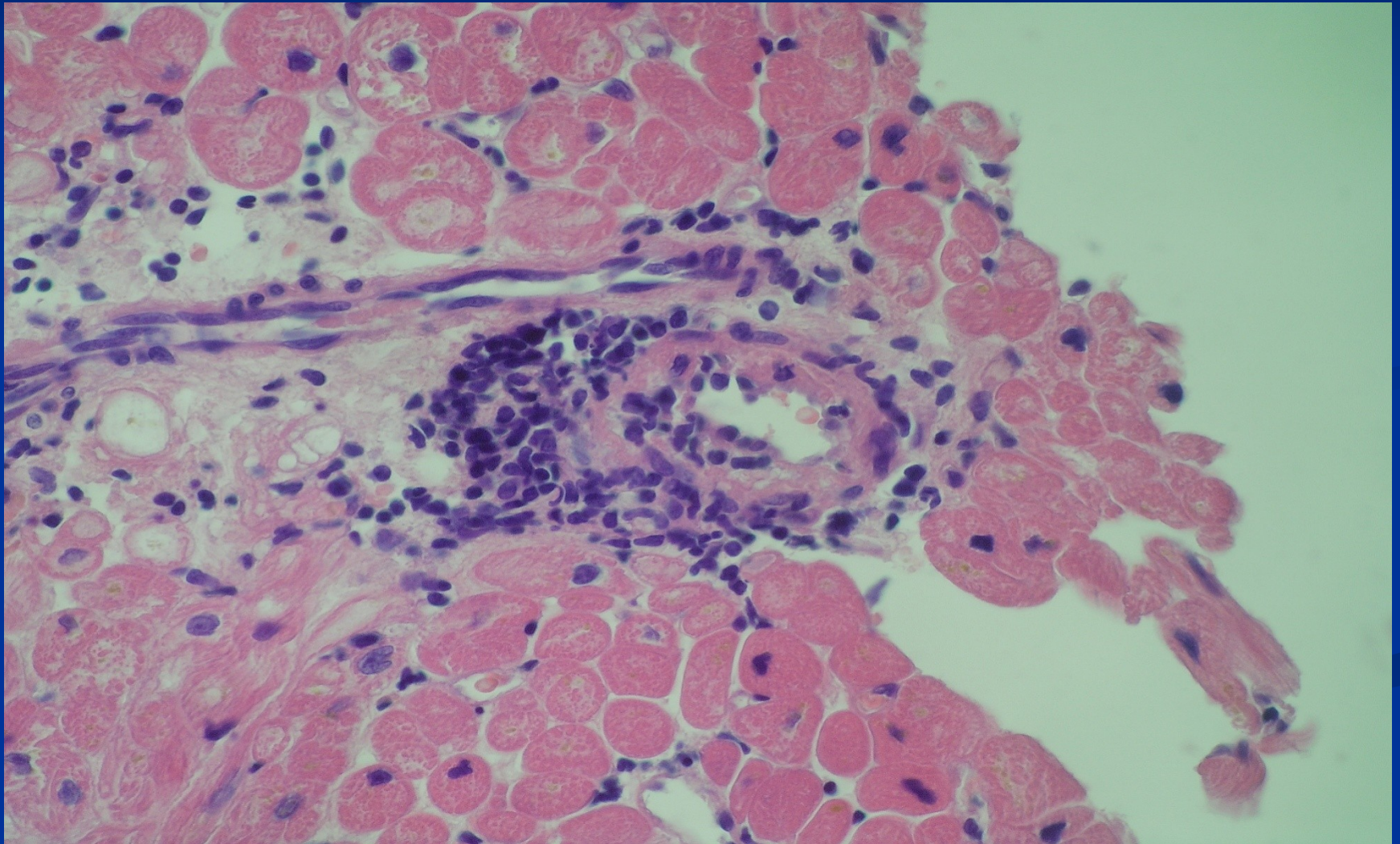
Hyperakutní rejekce - játra



Akutní rejekce zprostředkovaná protilátkami (AMR)

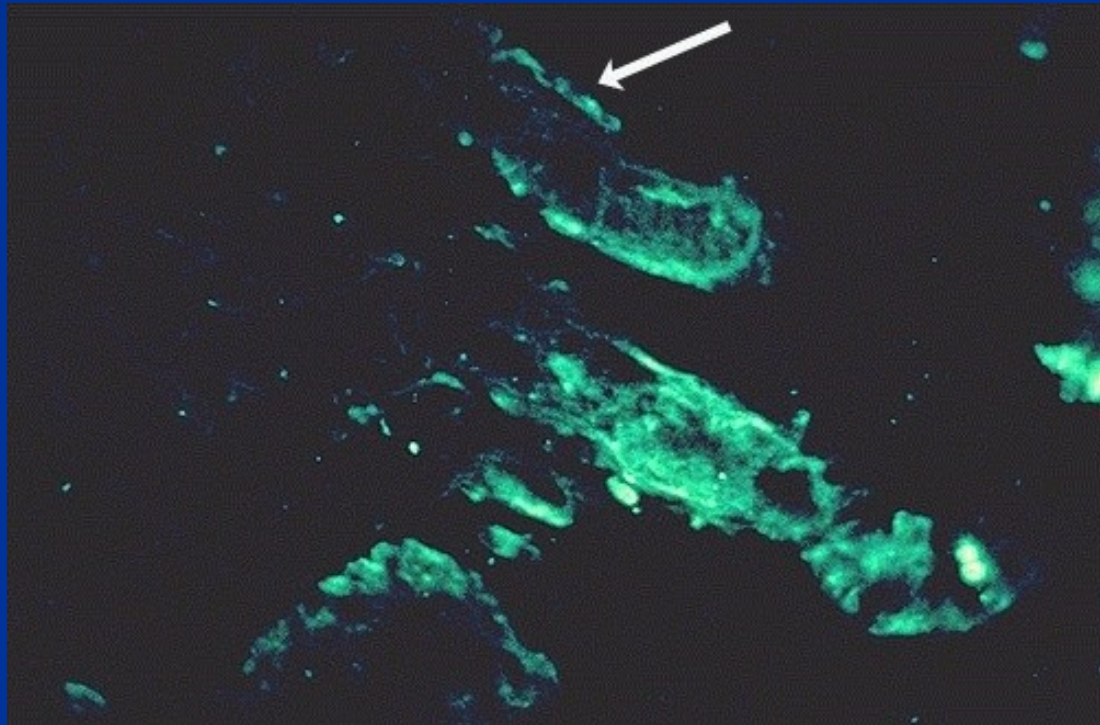
- Tzv. **humorální** – možná u všech orgánů, zvl. u ledvin, obraz převážně **nekrotizující vaskulitidy** (tzv. vaskulární rejekce, rejekční arteritis) – intravaskulární agregáty makrofágů, neutrofilů, trombóza, aktivace komplementu (IHC/IF průkaz vazby C4d) → až rozsáhlé ischemické změny
- možné **zesílení intimy** – fibroblasty, myocyty, pěníte makrofágy – proliferativní vaskulární léze → lze přechod do chron. rejekce
- terapie – plazmaferéza (odstranění protilátek z plazmy), anti-CD20 monoklonální protilátka rituximab, aj.

Akutní humorální rejeckce AMR - myokard



Akutní humorální rejekce - myokard

imunofluorescence C4d



Akutní rejekce celulární

- Primární imunitní reakce proti štěpu
- K akutnímu odhojení dochází během několika dnů a týdnů; i kdykoliv později, zvl. při přerušení imunosuprese
- Poškození štěpu - **alloreaktivní specif. T-ly** (Th1 a cytotoxické T-ly) příjemce, zvl. prostřednictvím dendritických bb. dárce → do krev. oběhu → stimulace T-ly v LU → efektor. bb. zpět do štěpu → prim. cíl **endotel**, migrace ly do a přes stěnu cév → **přímá cytotoxicita, hypersenzitivita** pozdního typu – i vůči parenchymu (epitelie duktů, myocyty, L. ostrůvky)

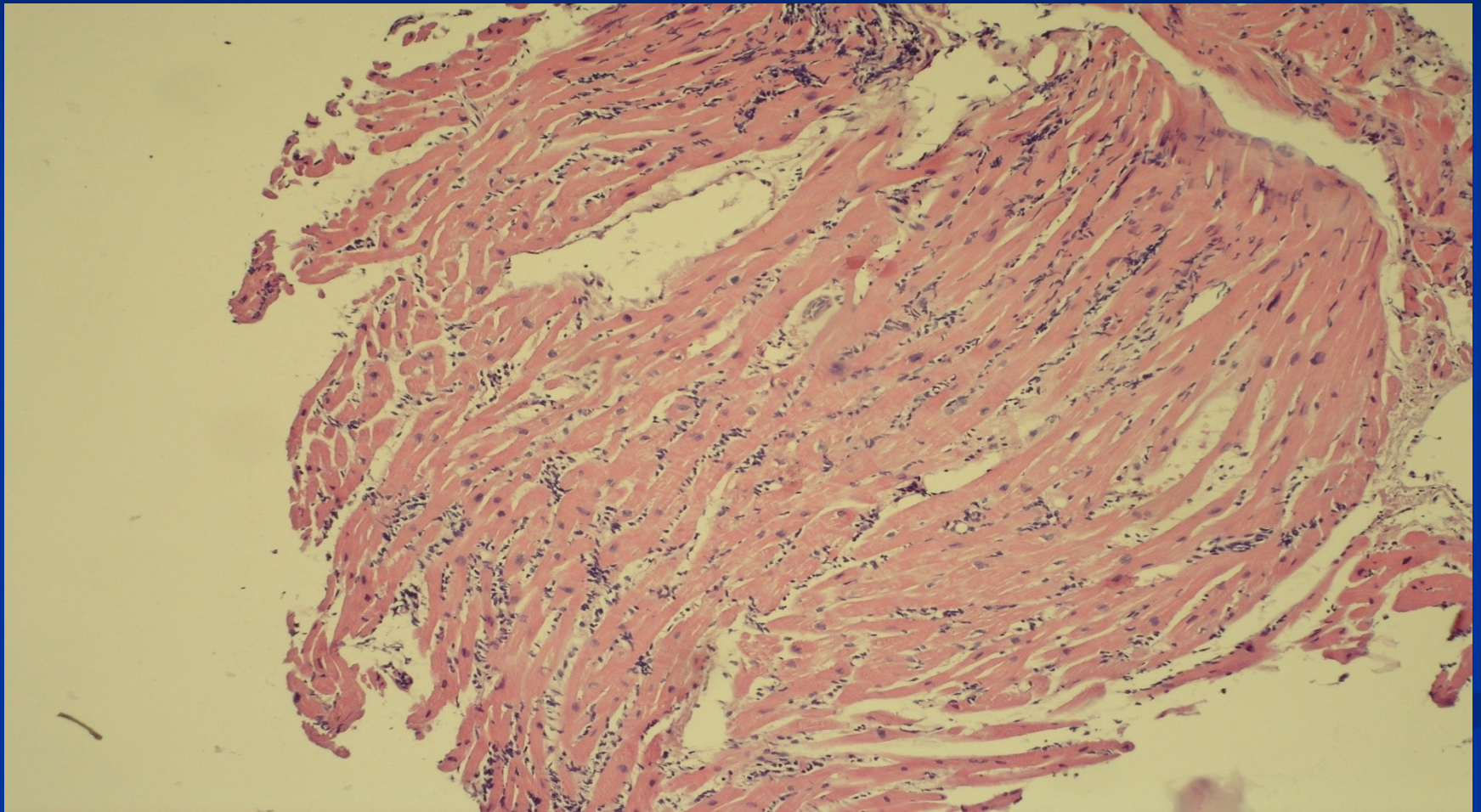
Akutní rejekce celulární

- **Cévy** - lymfocytární infiltrát subendoteliálně a ve stěně – endotelialitis, intimální arteritis
- **Tubuly, dukty** – ly infiltrace intraepiteliálně + regresivní změny epitelí – tubulitis, duktální léze
- **Intersticiium** (u j. zvl. portál. pole) – smíšený infiltrát s převahou ly, příměs eosinofilů, makrofágů

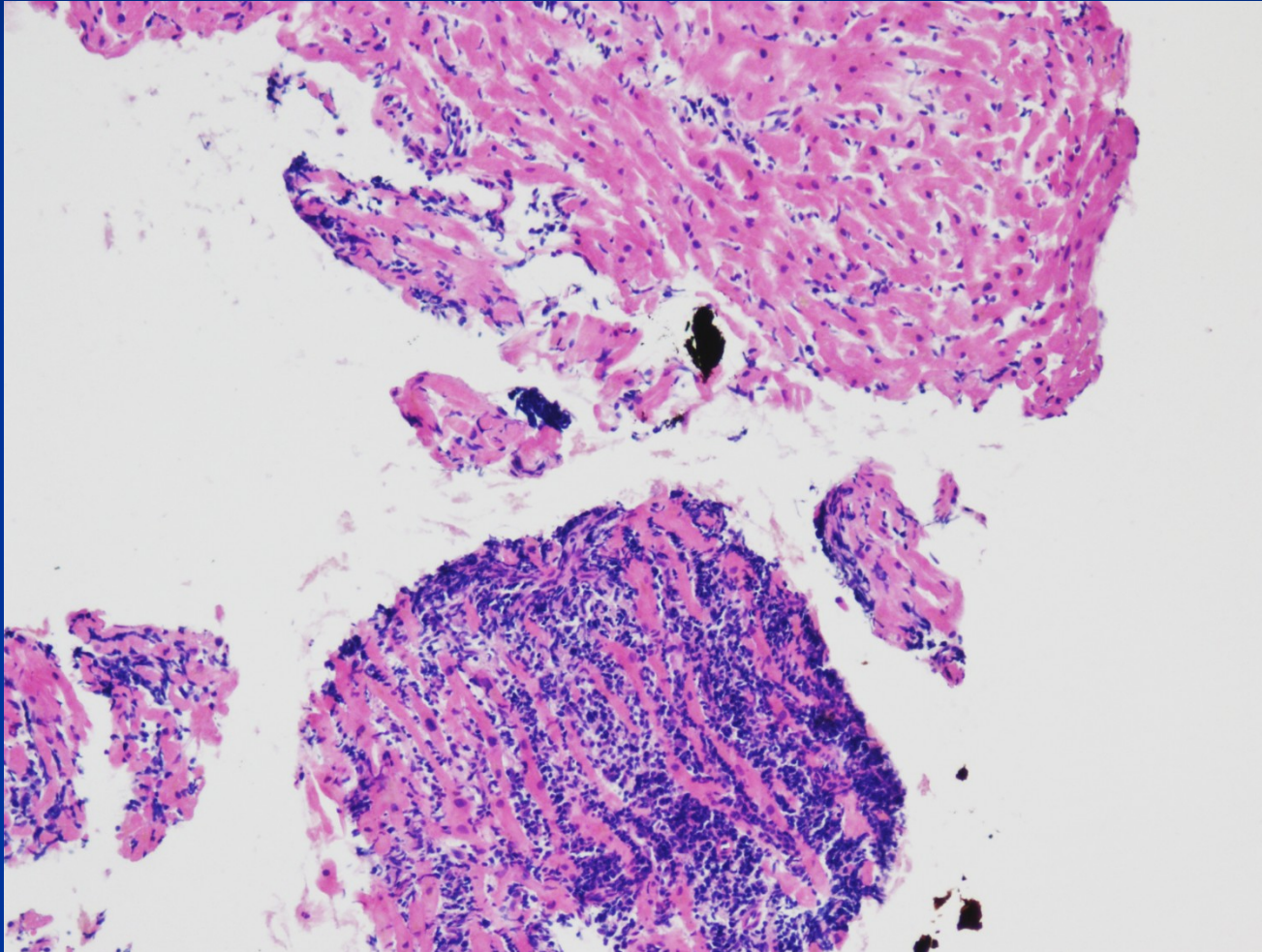
Akutní rejekce celulární

- **Hodnocení** – orgánově specifické klasifikace a indexy pro stanovení přítomnosti a závažnosti rejekce (např. RAI – rejection activity index u OTJ)
- **Stupeň rejekce** – mírná – střední – těžká → určuje event. následnou změnu terapie
- **Dif. dg.** x jiné patol. léze (ATN u ledvin; infekce oportunní či rekurentní u jater, ...).
- Možný **souběh** patol. změn (rejekce + infekce, rejekce + prezervační poškození, aj.)

Akutní celulární rejekce - myokard

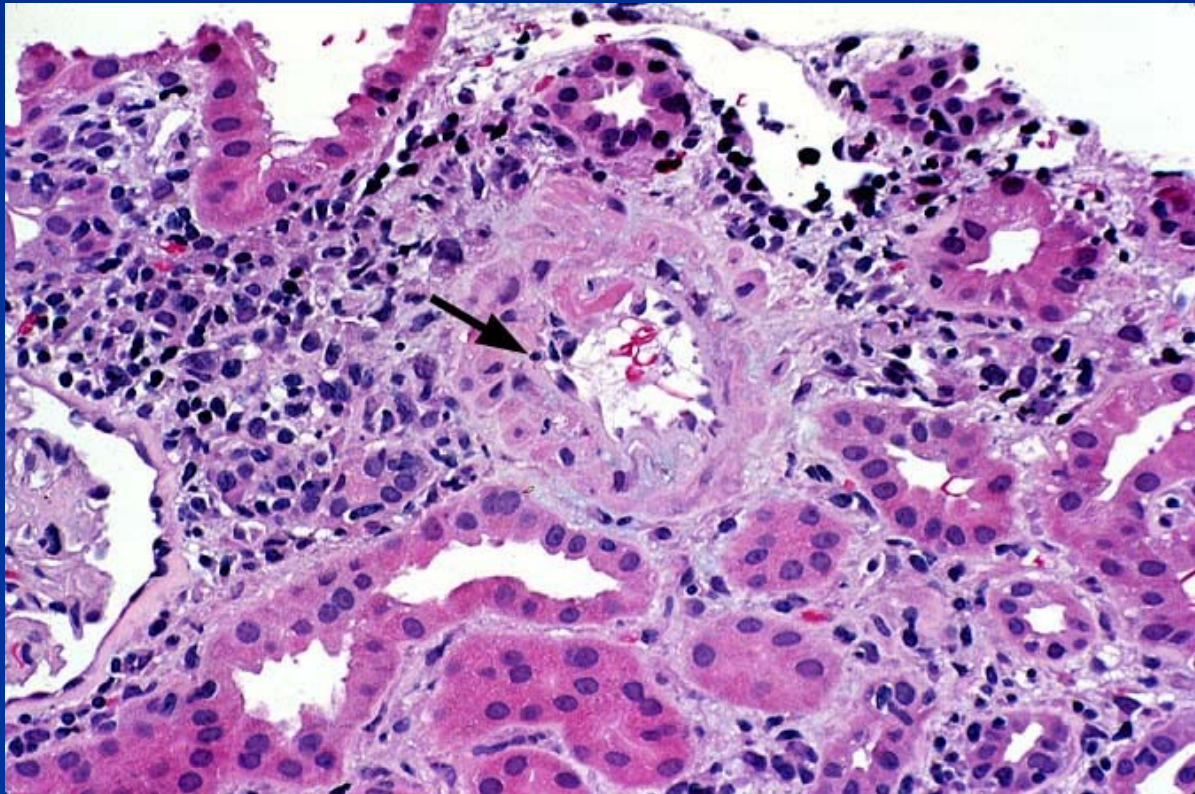


Akutní celulární rejekce - myokard

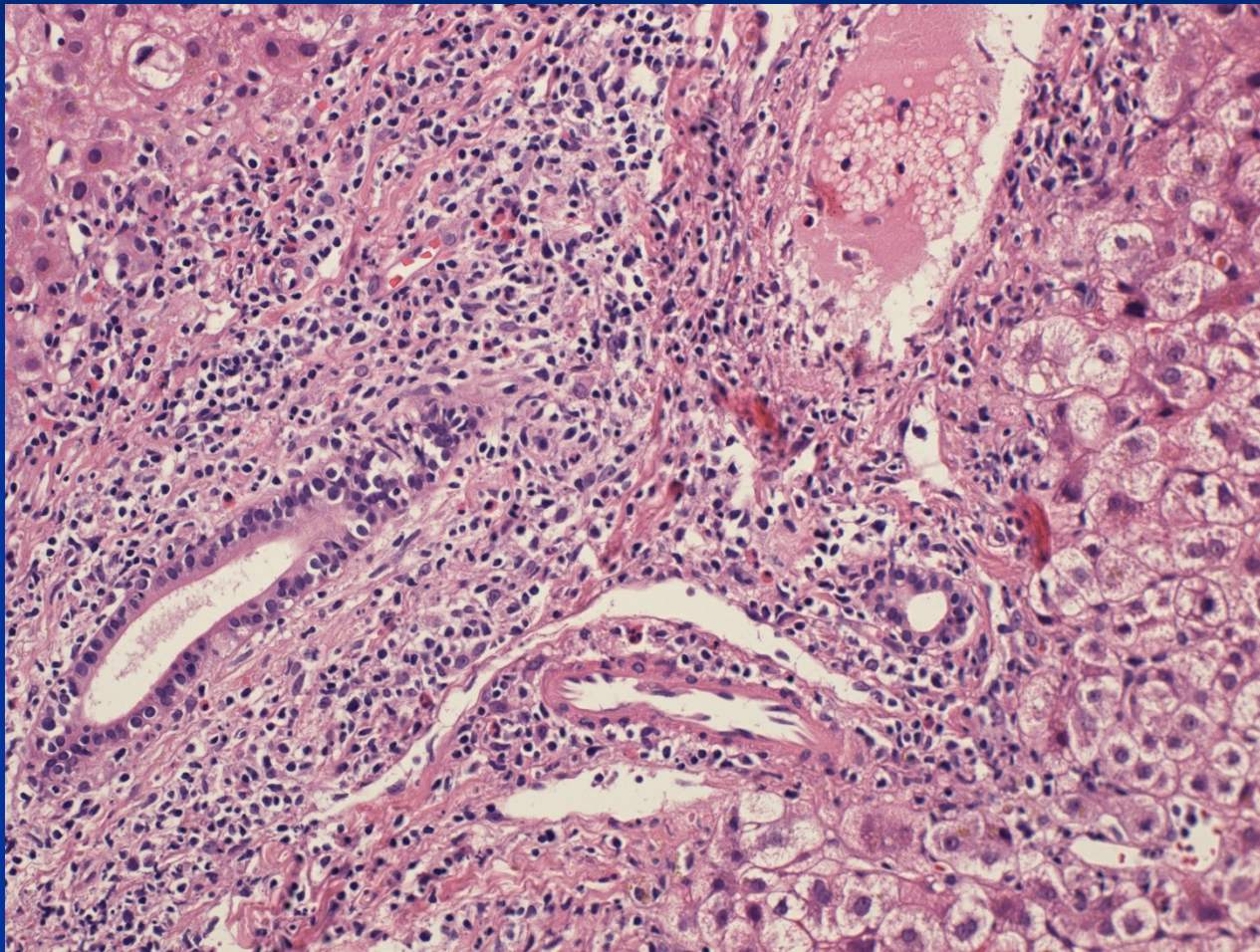


Akutní celulární rejekce

- endotelialitis + tubulitis v ledvině



Akutní celulární rejekce - játra



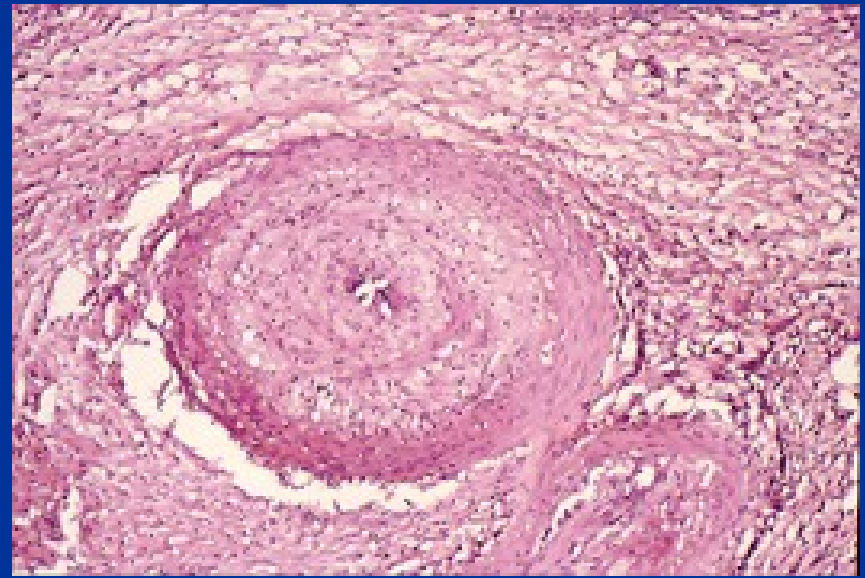
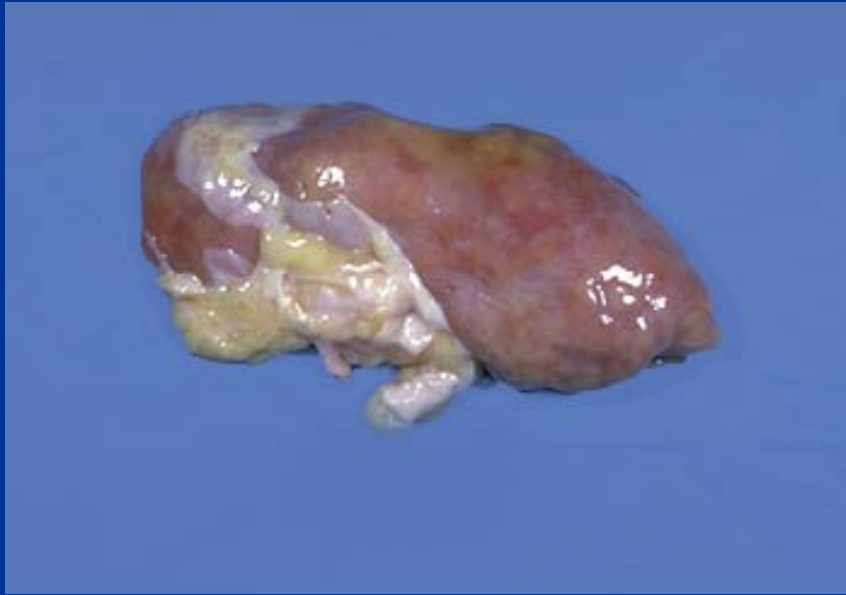
Chronická rejekce

- Zásadní komplikace, minimálně ovlivnitelná terapií, častá příčina pozdního selhání graftu
- Multifaktoriální – perzistující ak. rejekce, zvl. s hypersenzitivitou (makrofágy → cytokiny), virózy graftu, chron. ischemie
- **Klinika** - pomalý progresivní úpadek funkcí nejdříve po 4-6ti měsících, ale obvykle mnohem později
- **Vaskulopatie** – hyperplazie intimy („akcelerovaná AS“)
- **Fibróza a atrofie, + specif. změny** (ledviny – chron. transplantační glomerulopatie, játra – duktopenie, srdce – koronární nemoc štěpu)

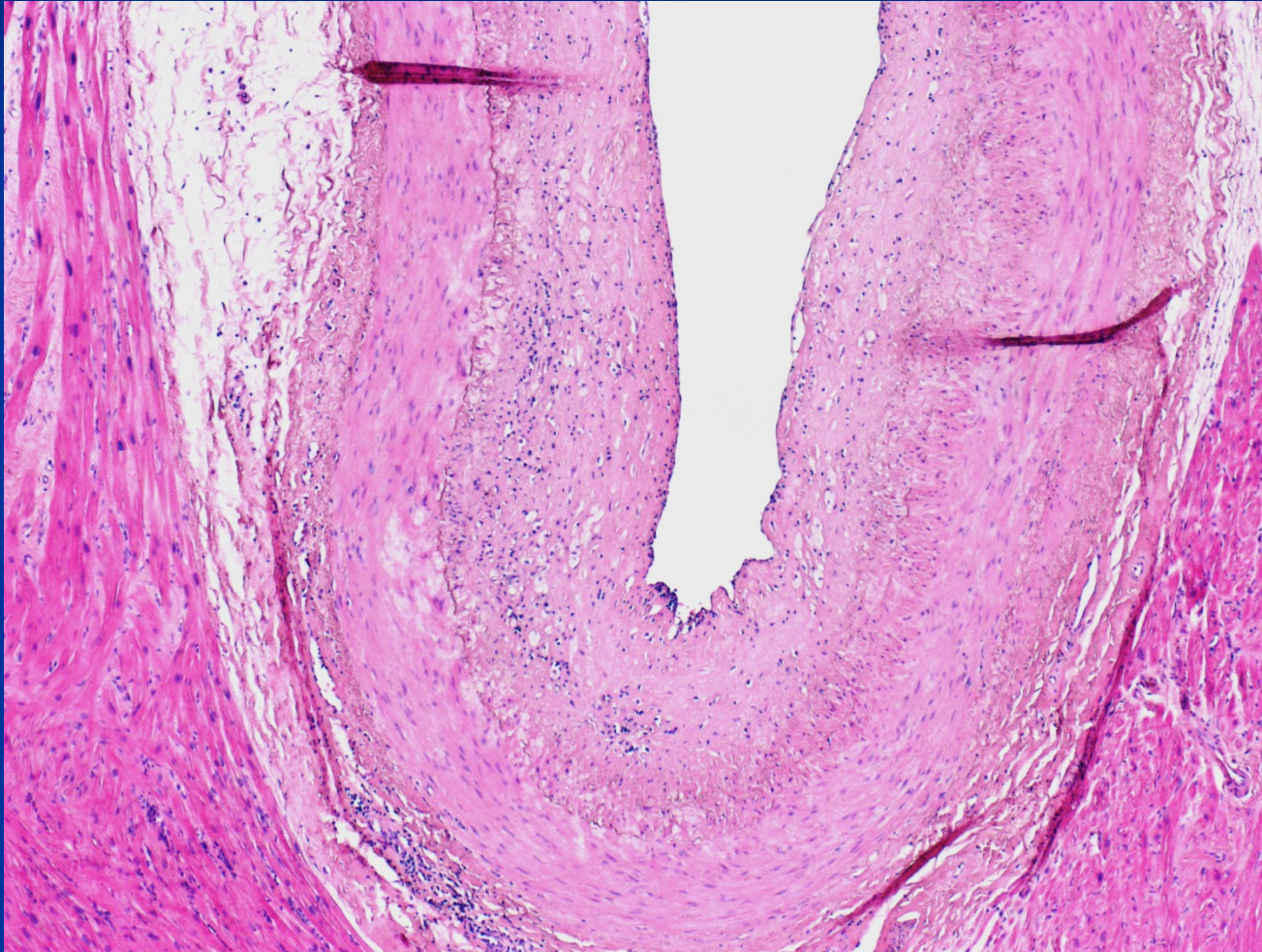
Chronická rejekce - vaskulopatie

- Histologicky - **intimální fibróza**, někdy s makrofágy s pěnitou cytoplazmou
- Ztluštění intimy → stenóza
- Zúžení cév → postupná ischemie graftu, atrofie až zánik specializovaných parenchym. bb., intersticiální fibróza
- Makroskopicky – lze zmenšení graftu (ledvina vzhledu end-stage kidney)

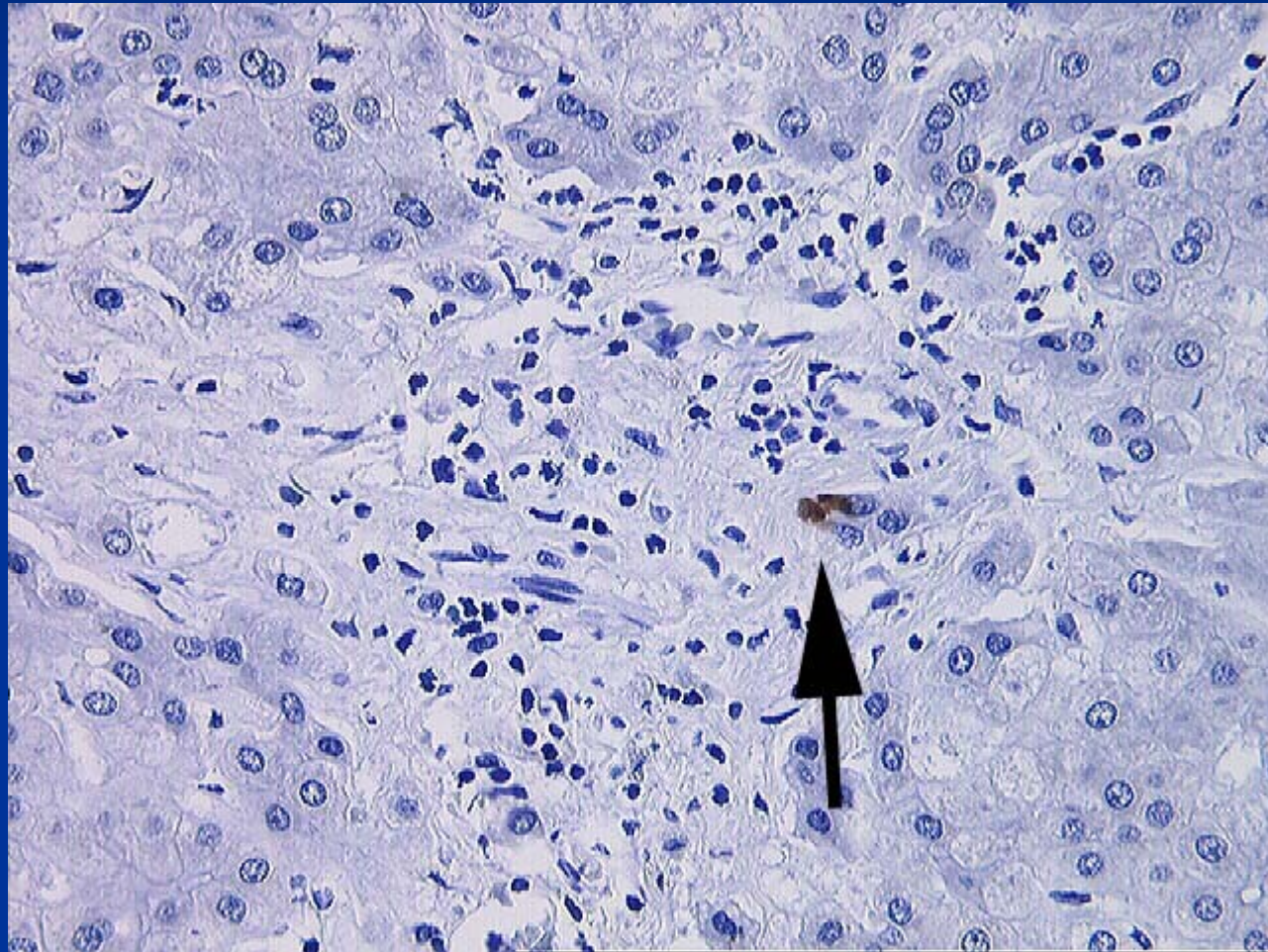
Chronická rejekce - vaskulopatie

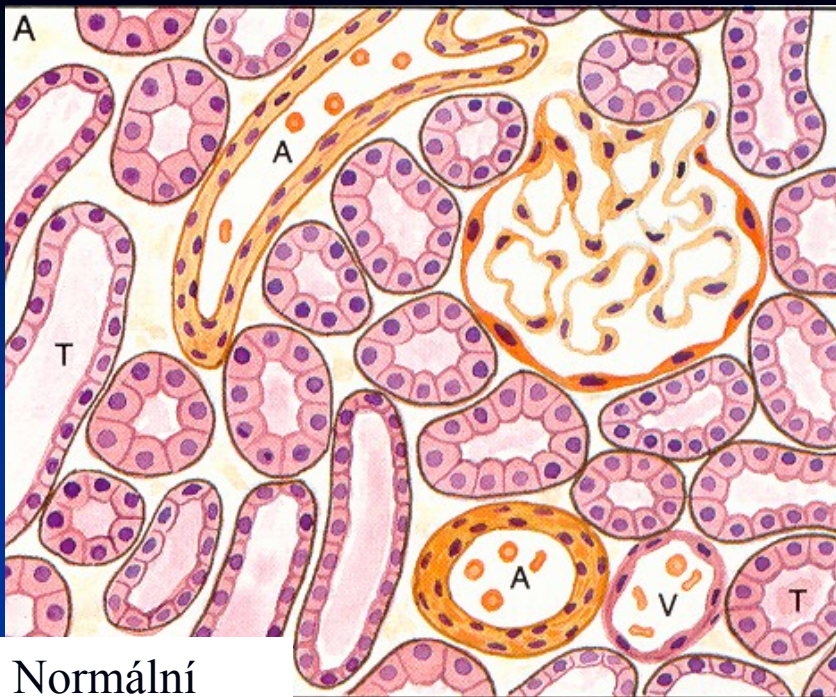


Chronická rejekce - vaskulopatie

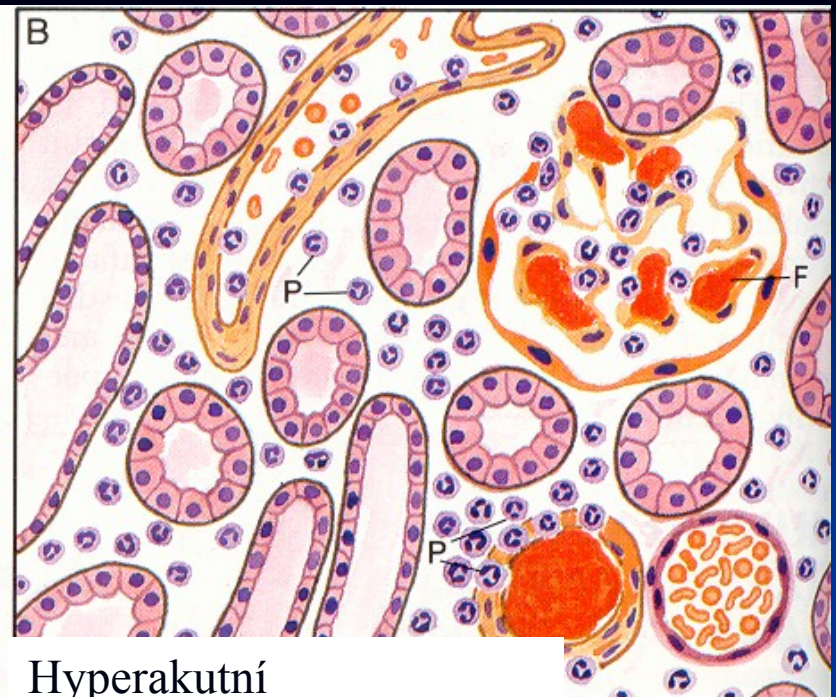


Chronická rejekce – duktopenie v játrech (IHC duktálních epitelií)

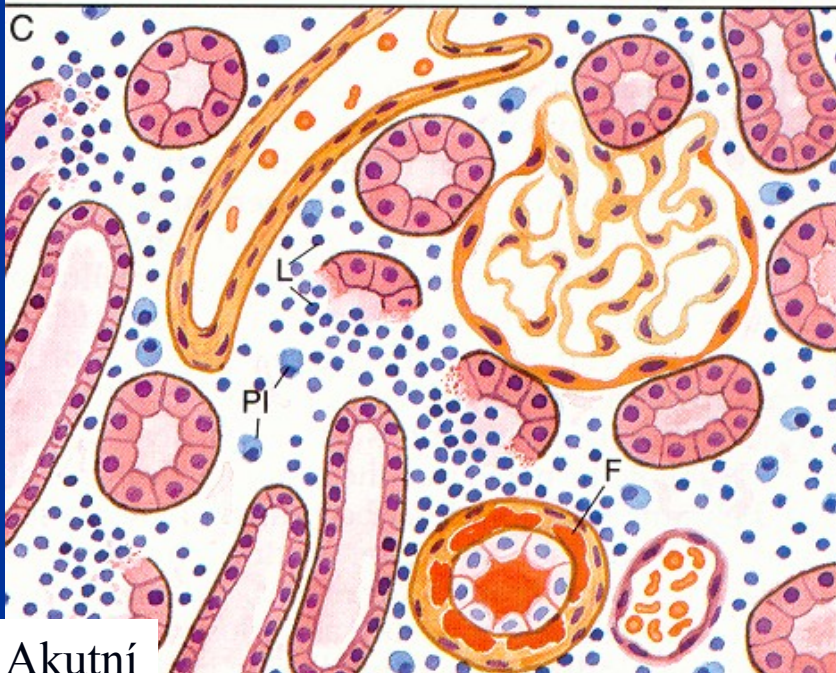




Normální



Hyperakutní



Akutní



Chronická

GVHD

- **Graft-versus-host disease** – reakce štěpu proti hostiteli, u většiny pac. s t. kostní dřeň, lze i u orgánů s větším objemem lymf. tkáně – tenké střevo, játra (imunologicky kompetentní T-ly + prekurzory → v imunodeficientním hostiteli)
- nutná co nejpřesnější typizace a souhra HLA
- **hyperakutní** 7-14 d., horečka, generaliz. erythrodermie
- **akutní** – kožní vyrážka, ulcerace sliznic vč. střevní, cholestatické léze jater, trombocytopenie, anémie
- **chronická** – chron. lichenoidní léze a atrofie kůže, sliznic, bronchiolitis obliterans, chron. hepatitis,...

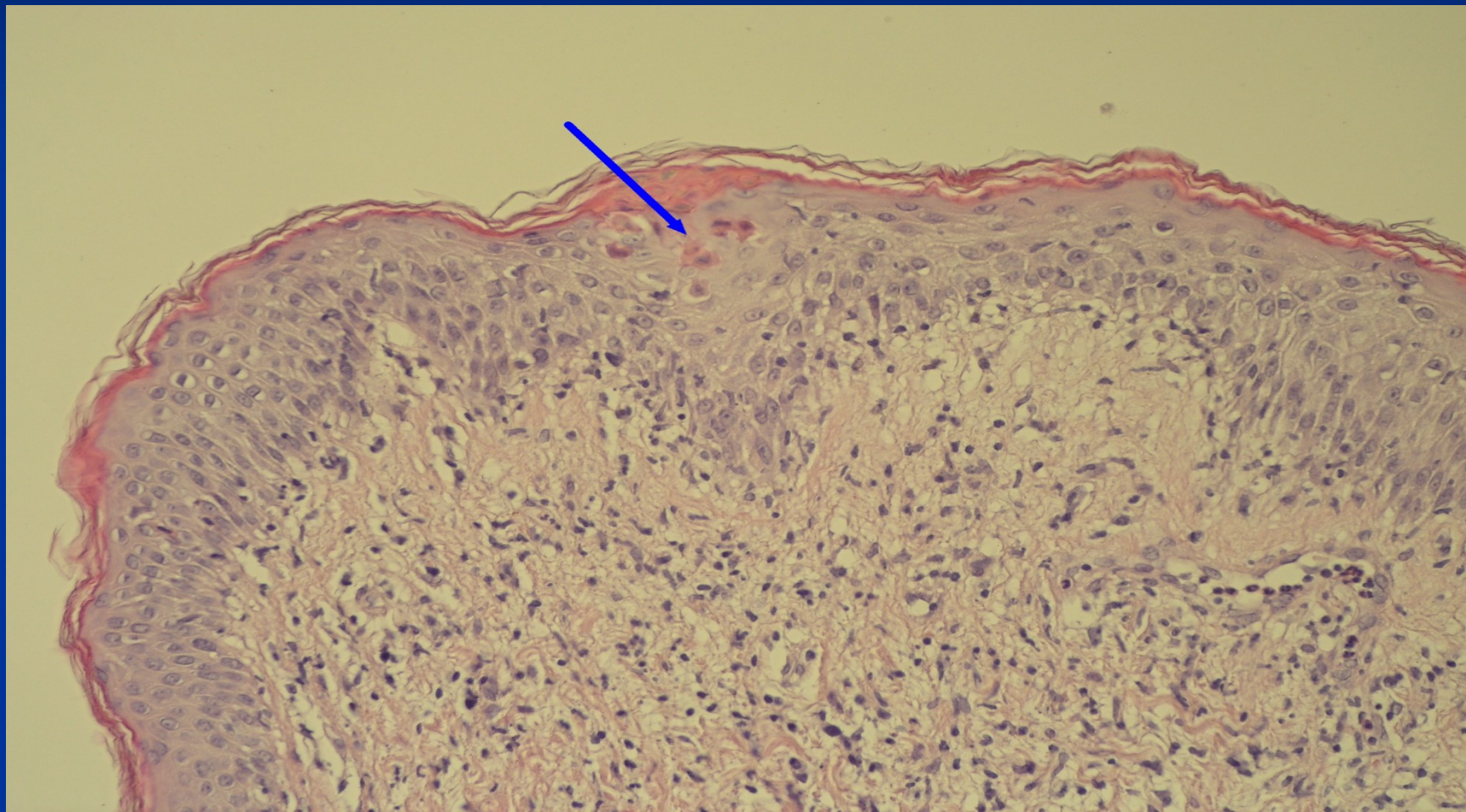
GVL

- Graft versus leukemia – reakce obdobná GVHD, terapeuticky důležitá a využívaná.
- Snaha minimalizovat GVHD při zachování GVL.

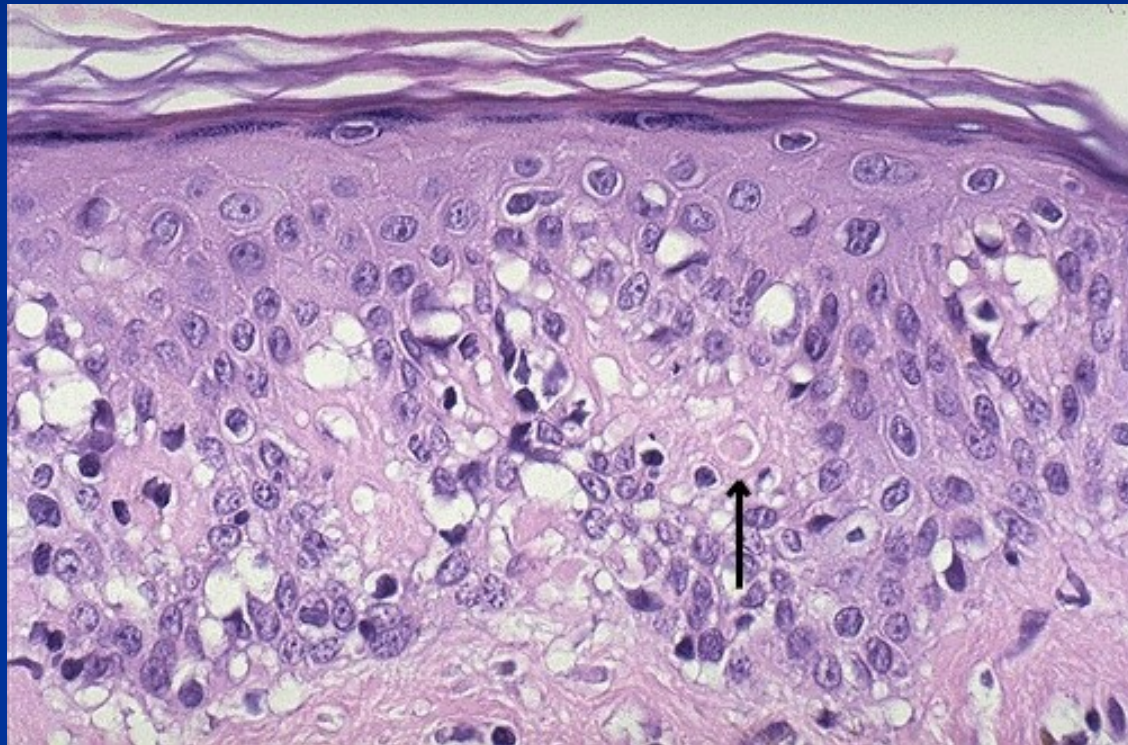
GVHD



GVHD v kůži



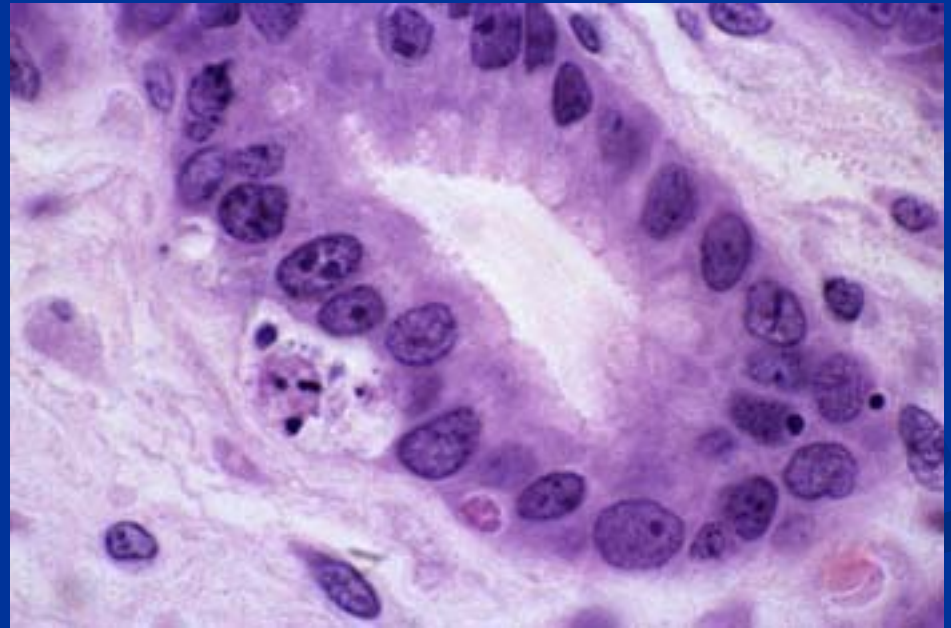
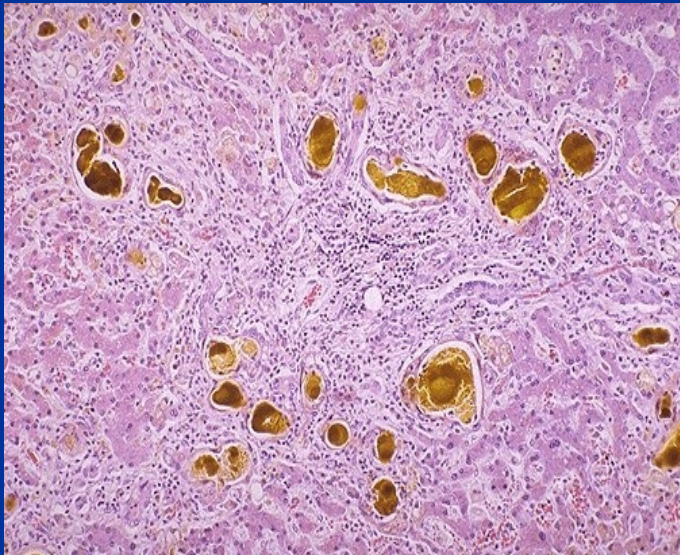
GVHD



Apoptóza keratinocytů

GVHD

- Cholestáza v játrech
- Apoptóza ve střevní sliznici



Nežádoucí účinky imunosuprese

- **Oportunní infekce**
- **Toxické účinky** – nefrotoxicita, neurotoxicita
- Hypertenze (cyklosporin)
- Diabetes mellitus (kortikoidy)
- Hyperlipidemie
- Osteoporóza (kortikoidy)
- Poruchy krve tvorby
- **Malignity** – cca 100x zvýšené riziko, PTLD, i solidní tumory (Kaposi sa – HHV8, ca kůže (vč. HPV), sliznic, bronchogenní aj.)

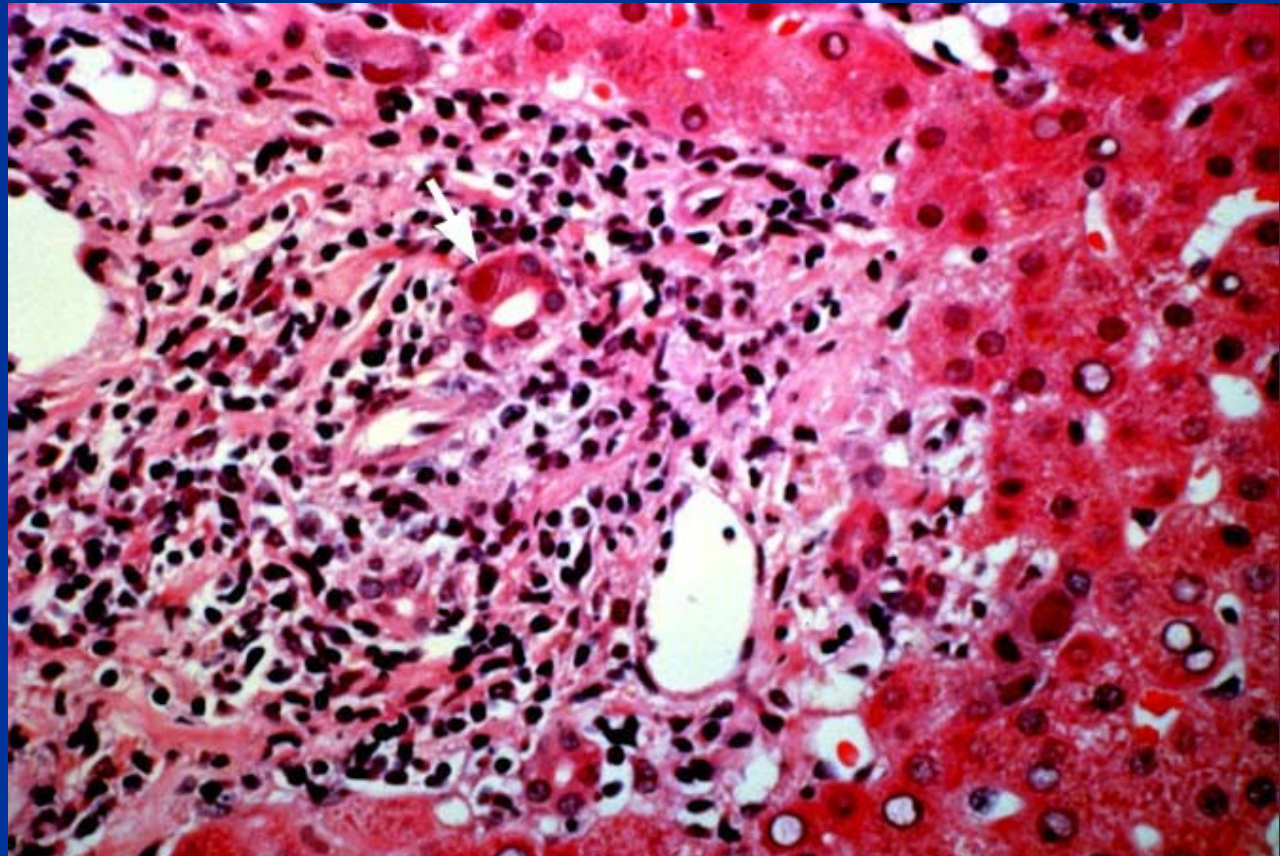
Oportunní infekce

- **Bakteriální** – přev. časné (do 1 m.), nosokomiální (*Pseudomonas*, *Stph. aureus*, *Klebsiella* aj.), zvl. u t. srdce, plic; i fatální
později i *Legionella*, *Nocardia* aj.
- **Virové** – spíše 2.-4. m.; reaktivace latentní inf., prim. infekce z graftu, aj. Často jen serologické, ne klinické. **CMV, EBV, HSV, polyoma**, u t. jater hepatitidy, zvl. HCV
- **Mykotické** – *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Cryptococcus* aj.
- **Parazitární** - *Toxoplasma*

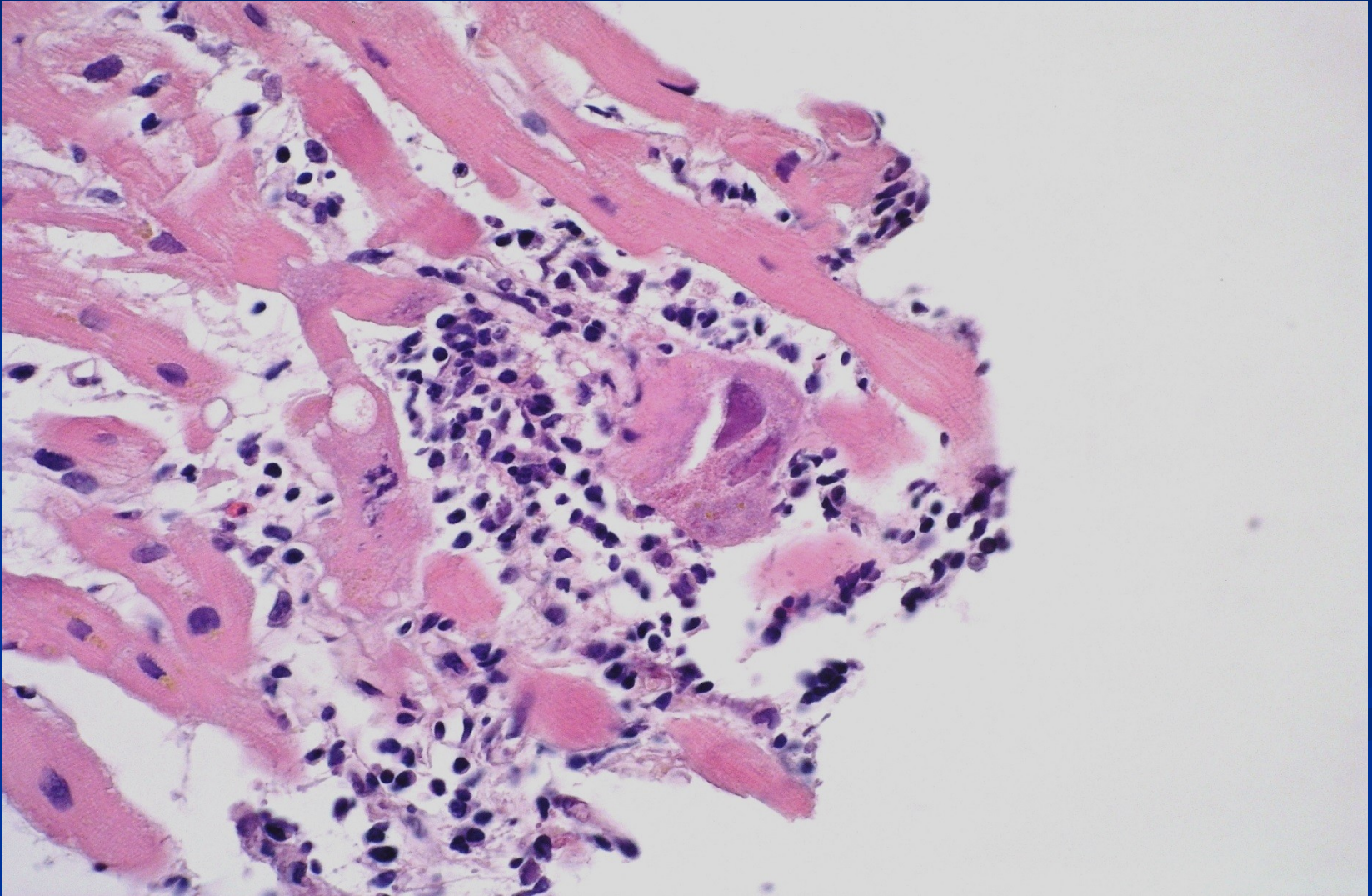
CMV

- Nejdůležitější posttransplantační viróza (až u 50% transplantovaných),
- **Klinika** – zhoršení fce graftu, změny KO, myokarditidy, hepatitidy, pneumonie, kolitidy, postižení CNS, oka ...
- **Komplikace** – predispozice k ak. i chron. rejekci, superinfekce (např. bakteriální pneumonie)
- **Diagnostika** – serologie (IgM, PCR), biopsie (specif. inkluze + IMH) x ak. rejekce
- **Prevence a terapie** – profylaxe i ter. antivirotiky (gancyklovir)

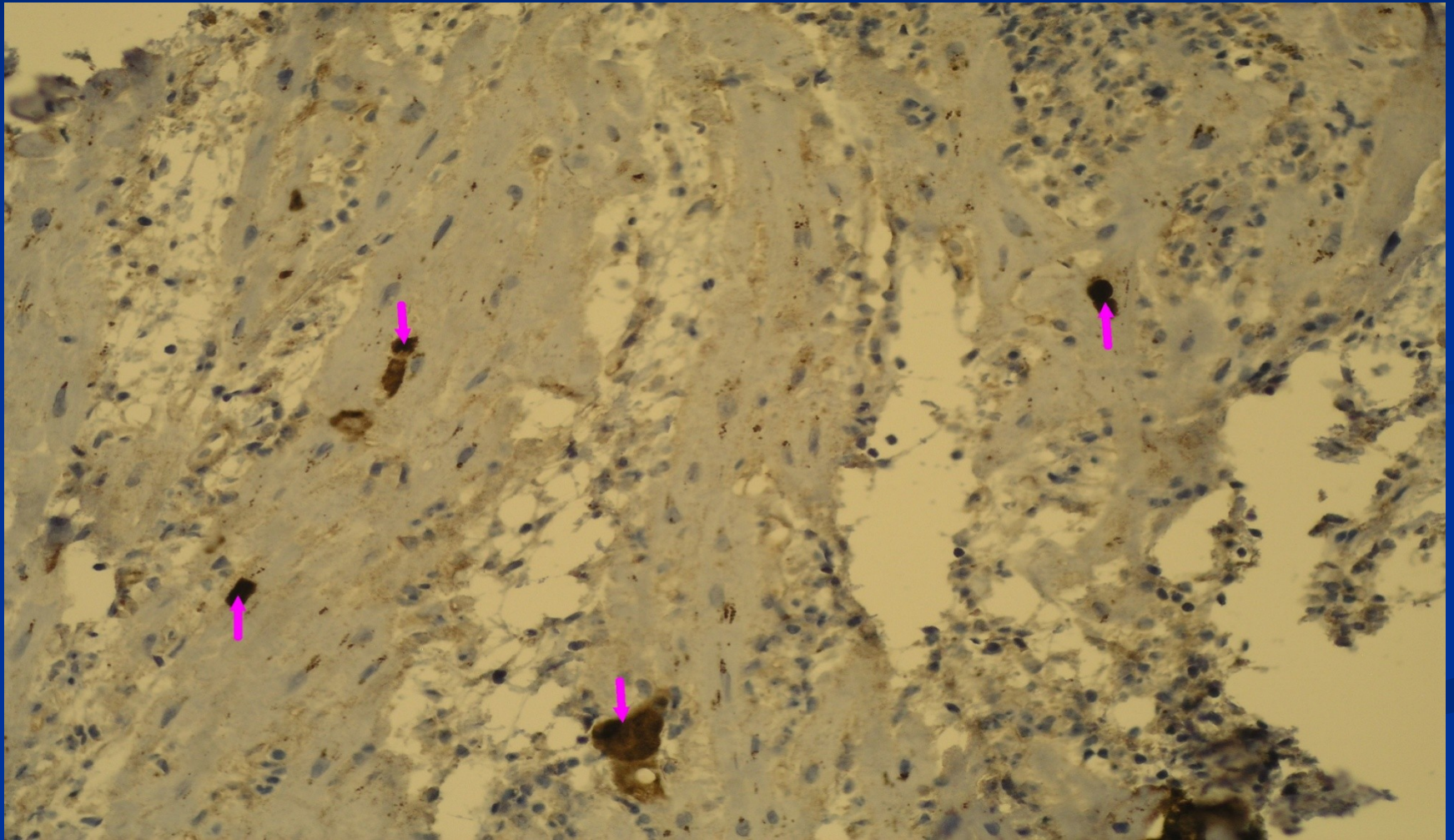
CMV v játrech



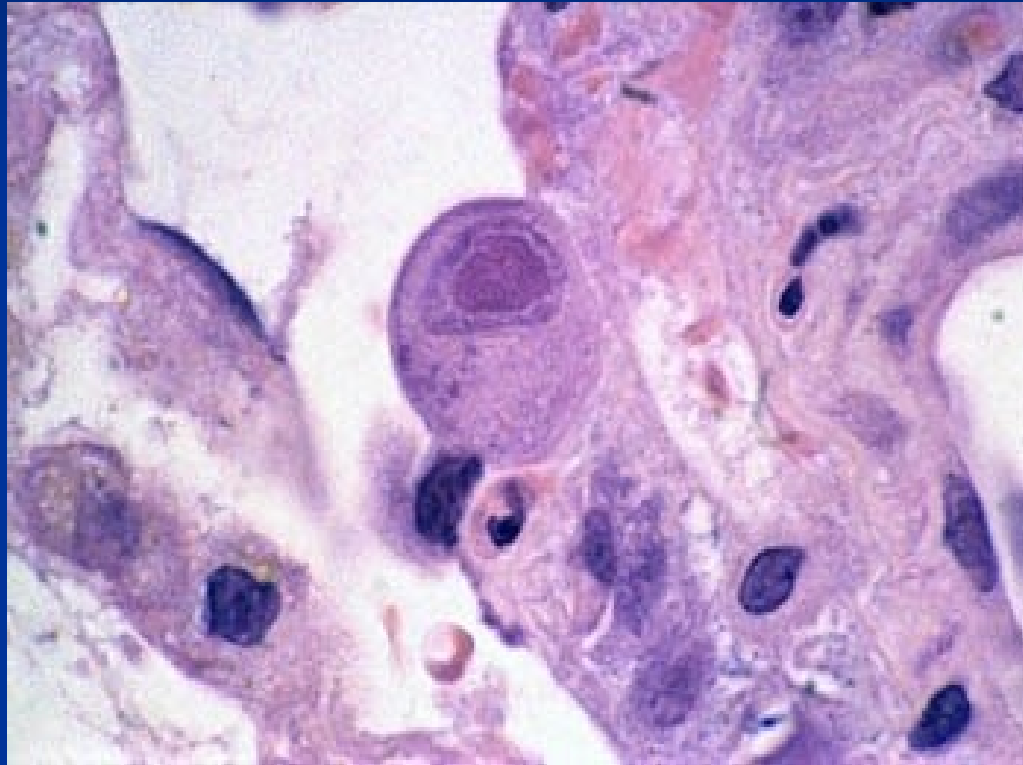
CMV v myokardu



CMV- IHC v myokardu



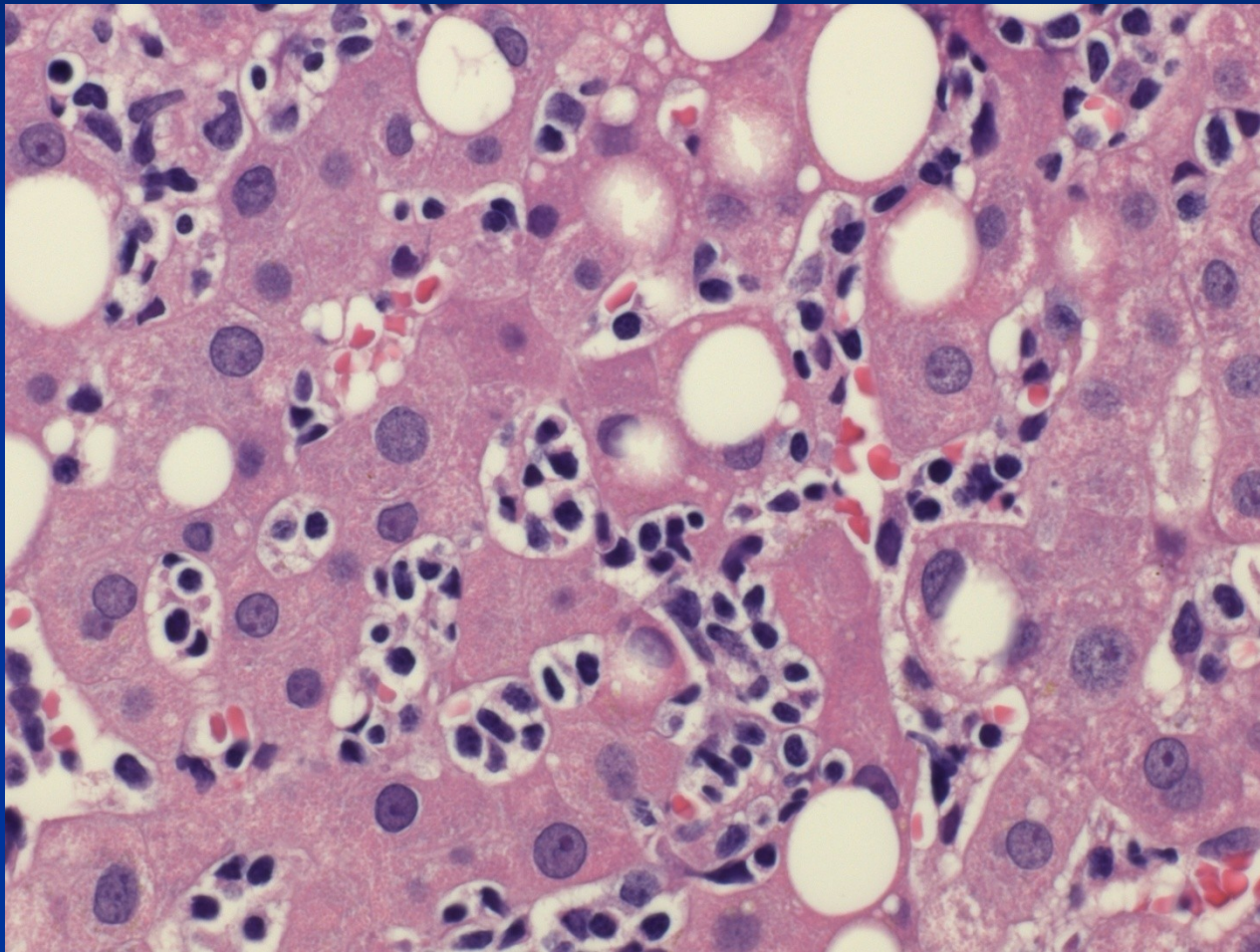
CMV - inkluze



EBV

- **akutní infekce** – podobná typické inf. mononukleóze (horečka, lymfadenitis, faryngitis, žloutenka), i atyp. příznaky (průjem, atyp. pneumonie, artritida), ↑ JT, atyp. lymfocyty v perif. krvi; event. biopsie – hepatitis (dif. dg. x CMV, HBV, HCV, ak. rejekce), lymfadenitis
- **terapie** – snížení imunosuprese + antivirotika
- **rekurentní n. nezvládnutá ak. EBV** může přejít v PTLD

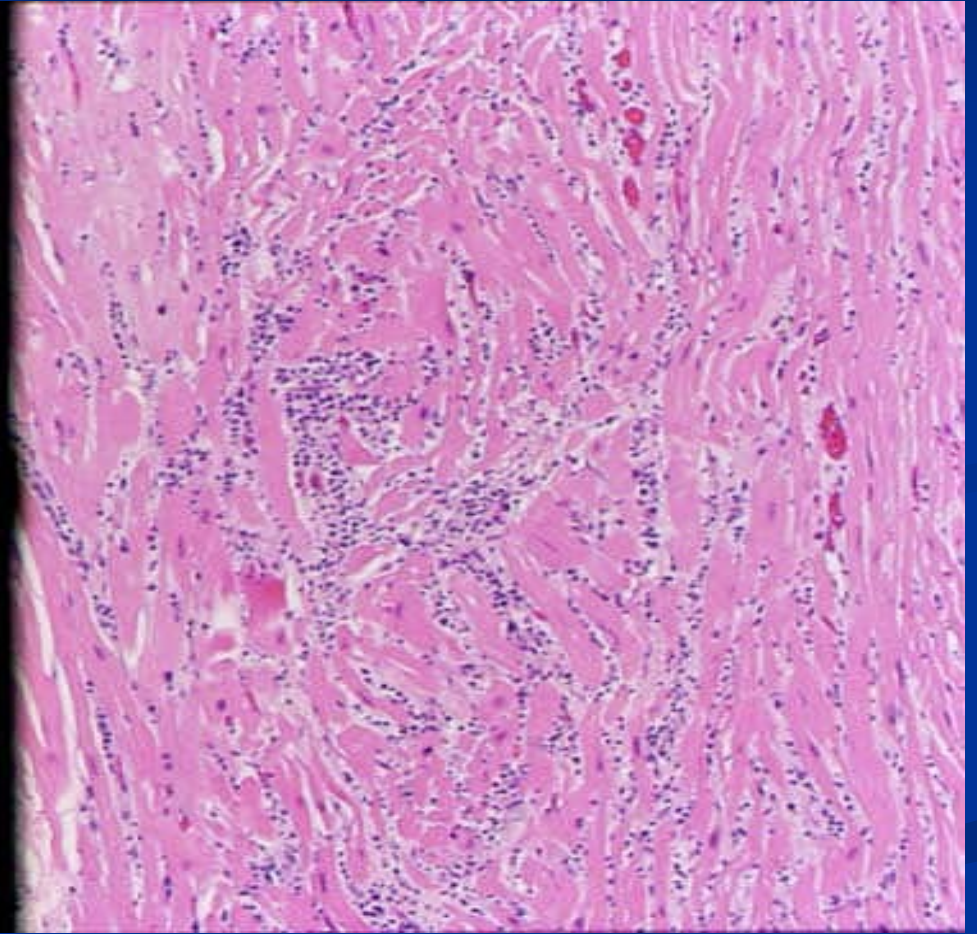
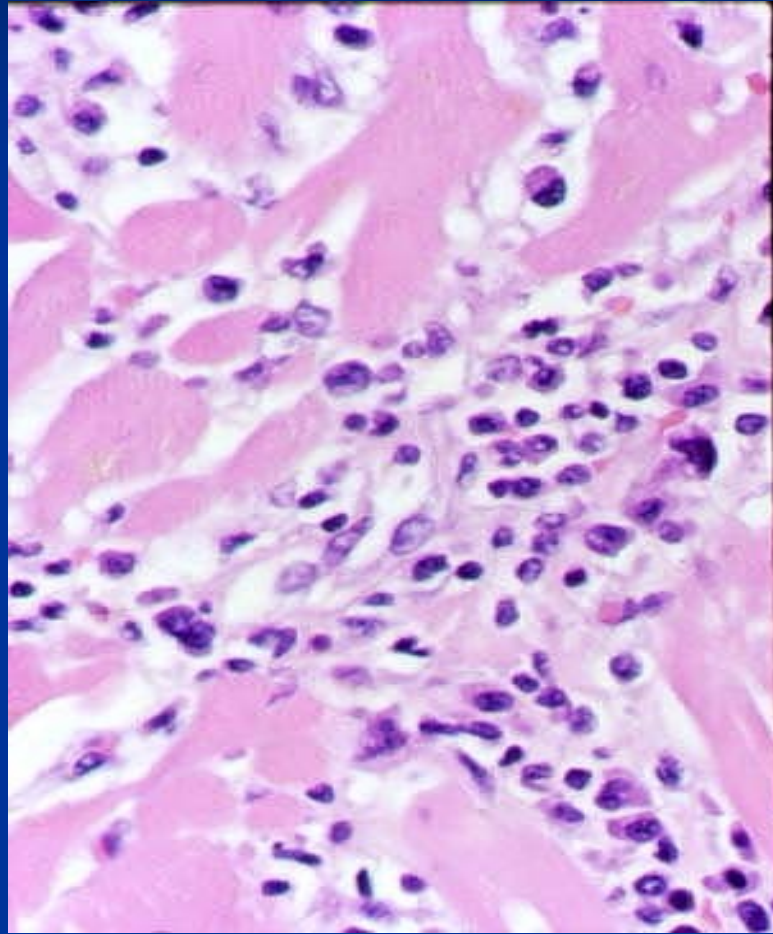
EBV v játrech



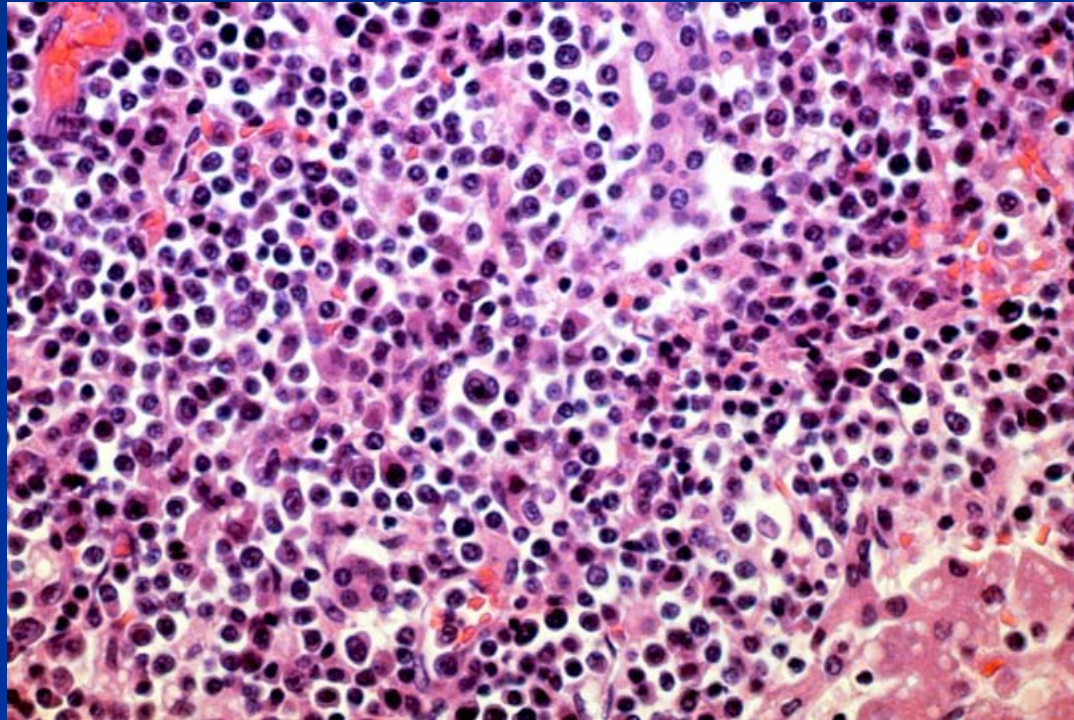
Nežádoucí účinky imunosuprese

- **ML asociované s imunodeficitem nebo dysregulací imunity**
- široká skupina, i post-transplantační léze
- **Dřívější název: Posttransplantační lymfoproliferativní choroba (PTLD)** – u t. solidních orgánů (zvl. srdce, plíce) i dřeně; imunosuprese ↓ T-ly a NK, při EBV infekci B-ly nekontrolovaná proliferace → oligoklonální → monoklonální (neoplasie); od lokaliz. pomalu rostoucích lézí po difuzní agresivní ML
- zvl. v 1. roce, horečka, hubnutí, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, lze i přímo v graftu
- nutné ↓ imunosuprese, onkol. léčba

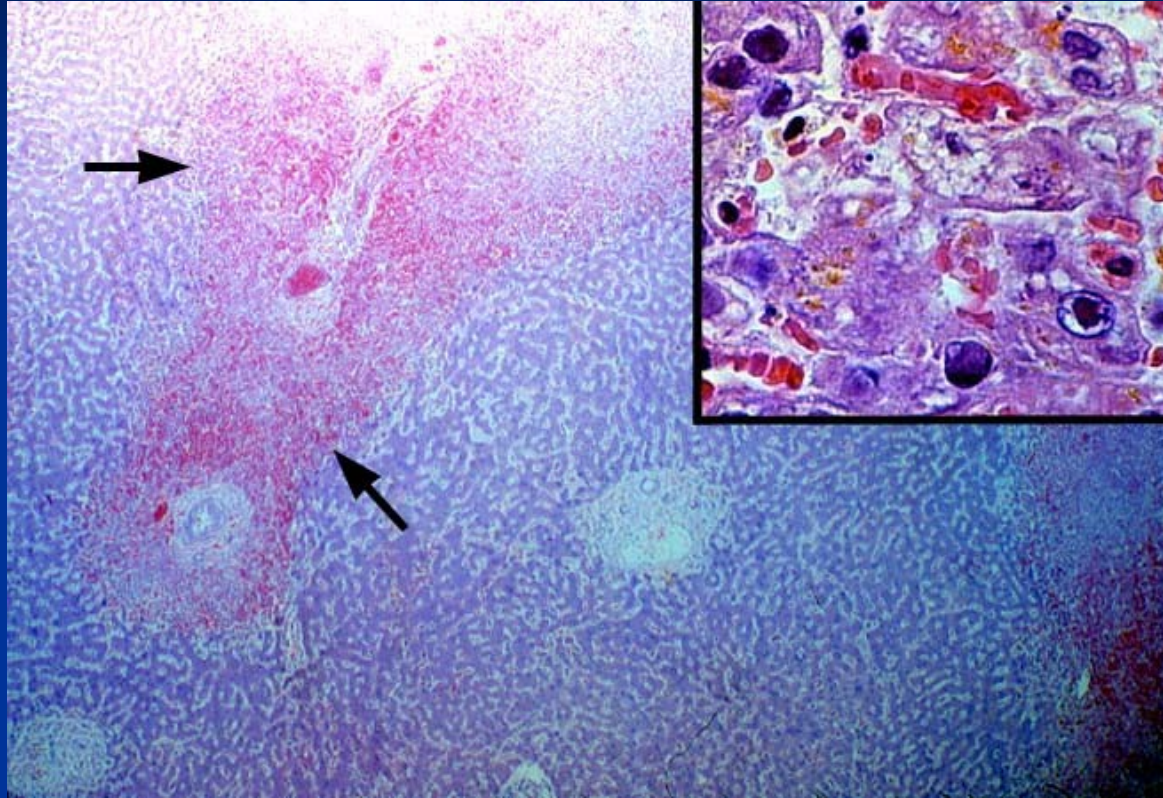
PTLD



PTLD – atypické lymfoidní bb.

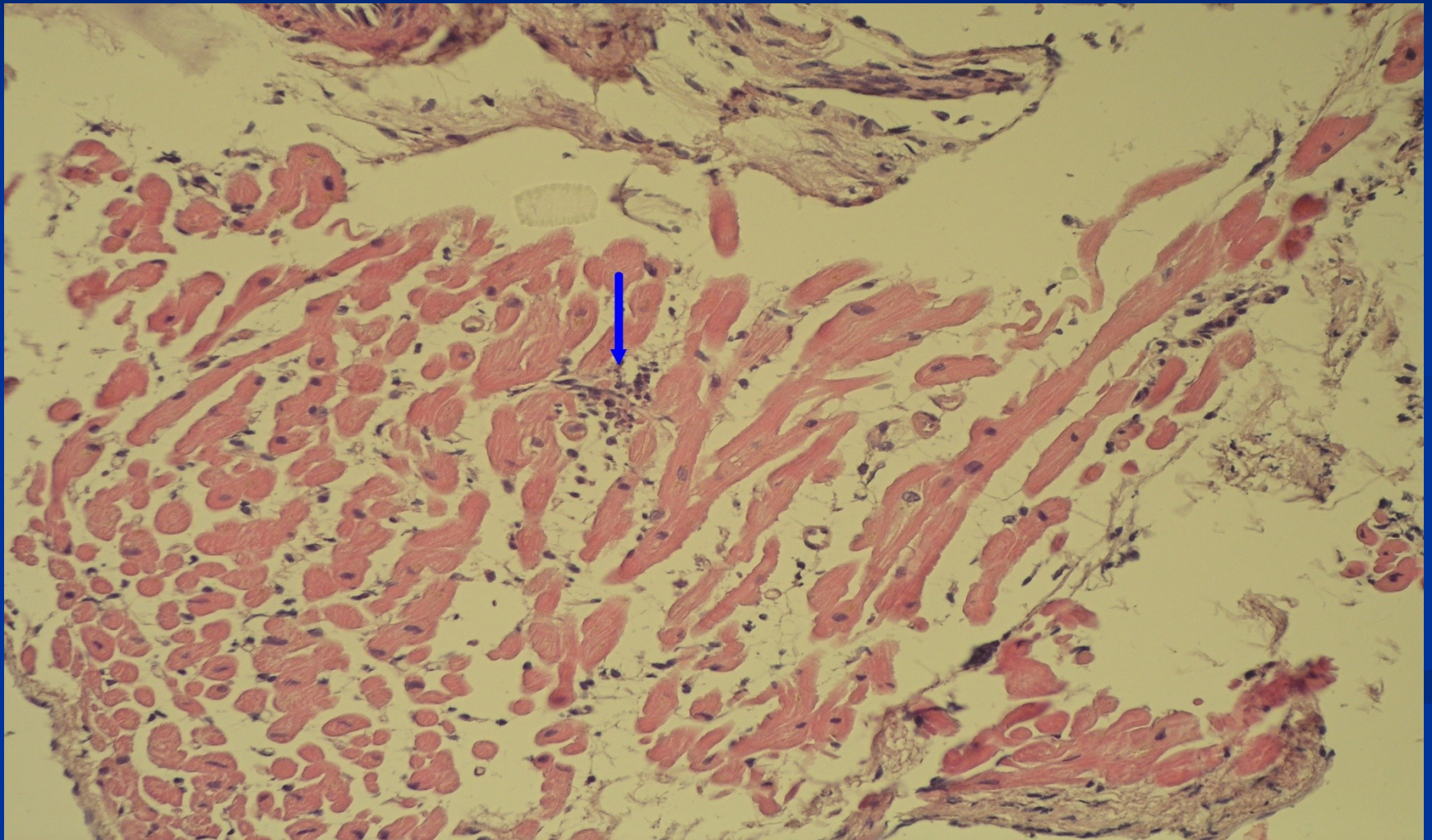


HSV/varicella-zoster



Hepatitida s úseky koagulační nekrózy, intranukleár. inkluze;
neléčená diseminuje → jaterní selhání, smrt.

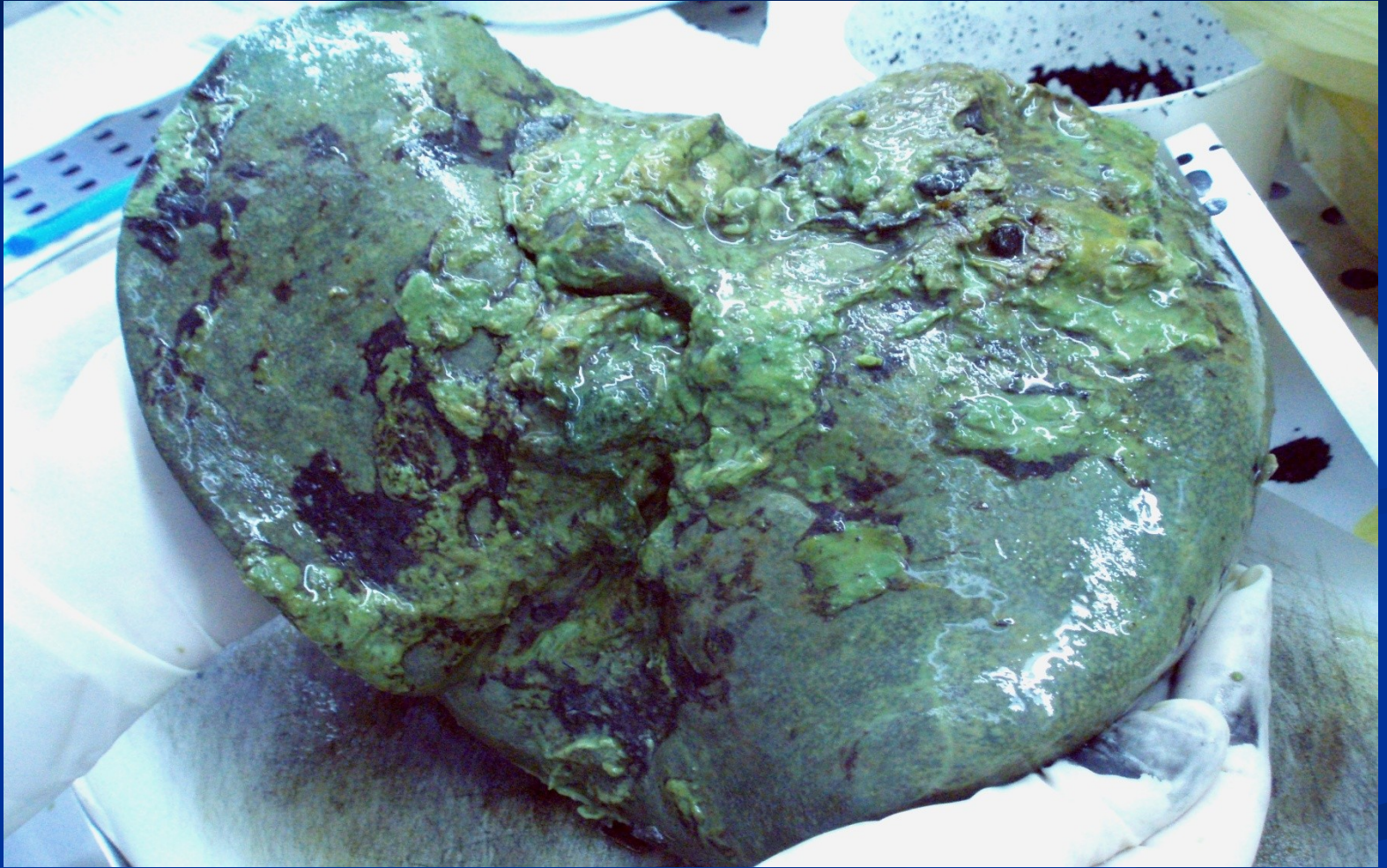
Virová posttransplantační myokarditis



Mykózy

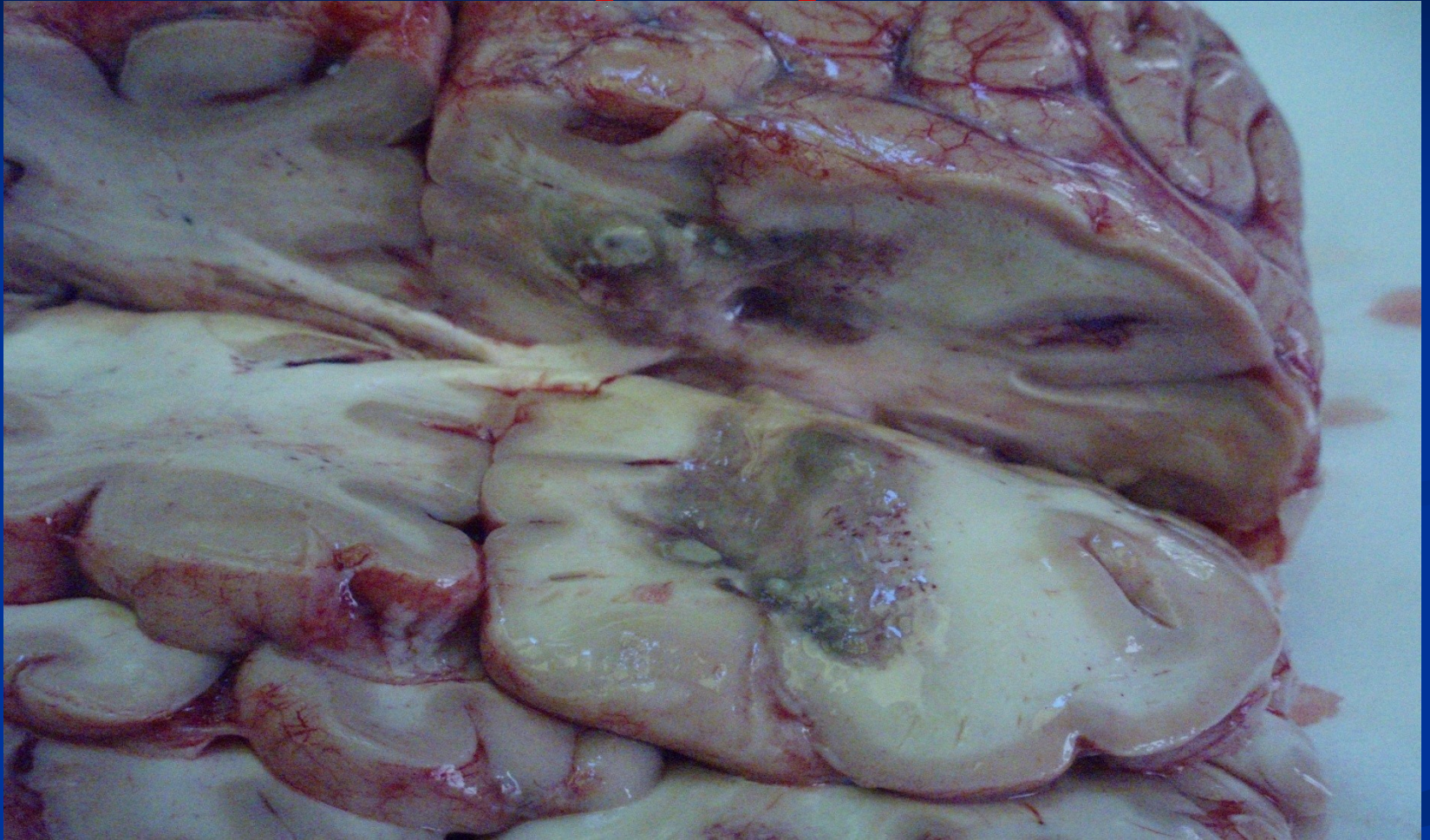
- Převážně oportunní druhy
- *Aspergillus* – ubikvitní výskyt spór, zvláště v půdě (stavební práce!), převážně a. pneumonie
- *Candida* – slizniční léze, v GIT lze v rámci smíšené flóry s bakteriemi, ascendentní cholangitis, jaterní abscesy
- *Cryptococcus* – méně časté; meningitidy
- Vzácnější obvykle nepatogenní druhy, atypické lokalizace (mozkové abscesy aj.)

Mykózy



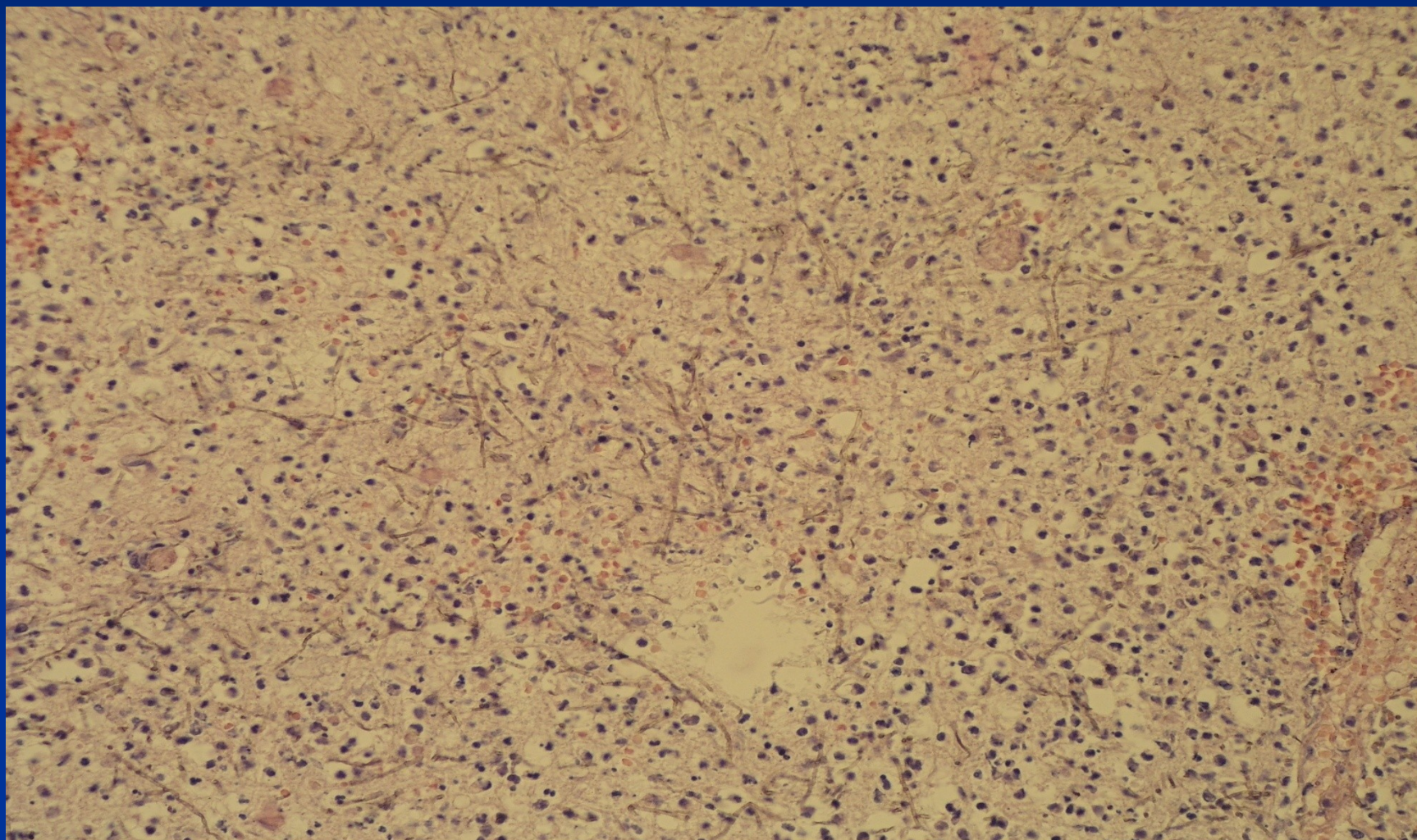
Jaterní abscesy při ascendentní cholangitidě, smíšená flóra – kandidy, G+ i G- bakterie

Mykózy

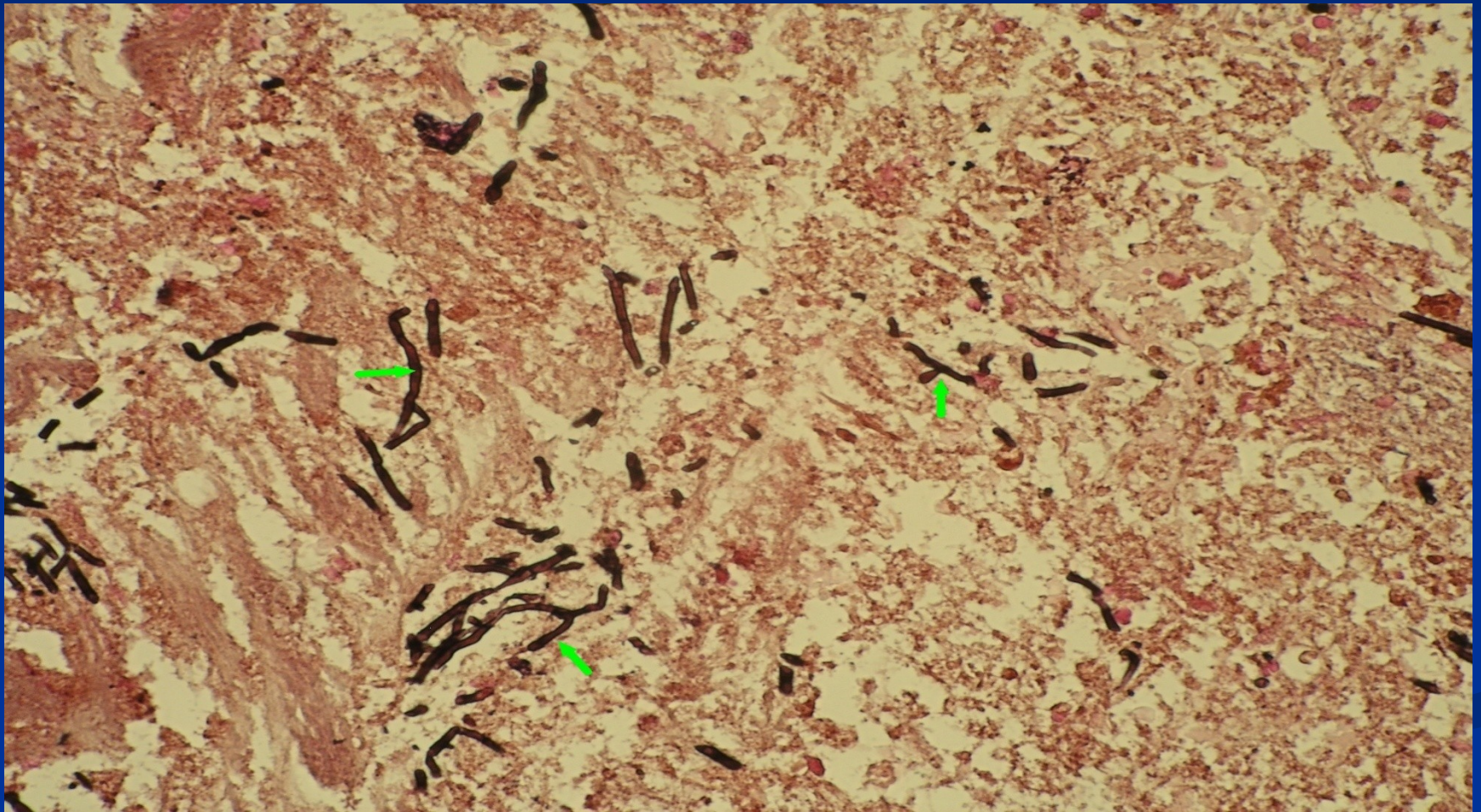


Cladophialophora bantiana

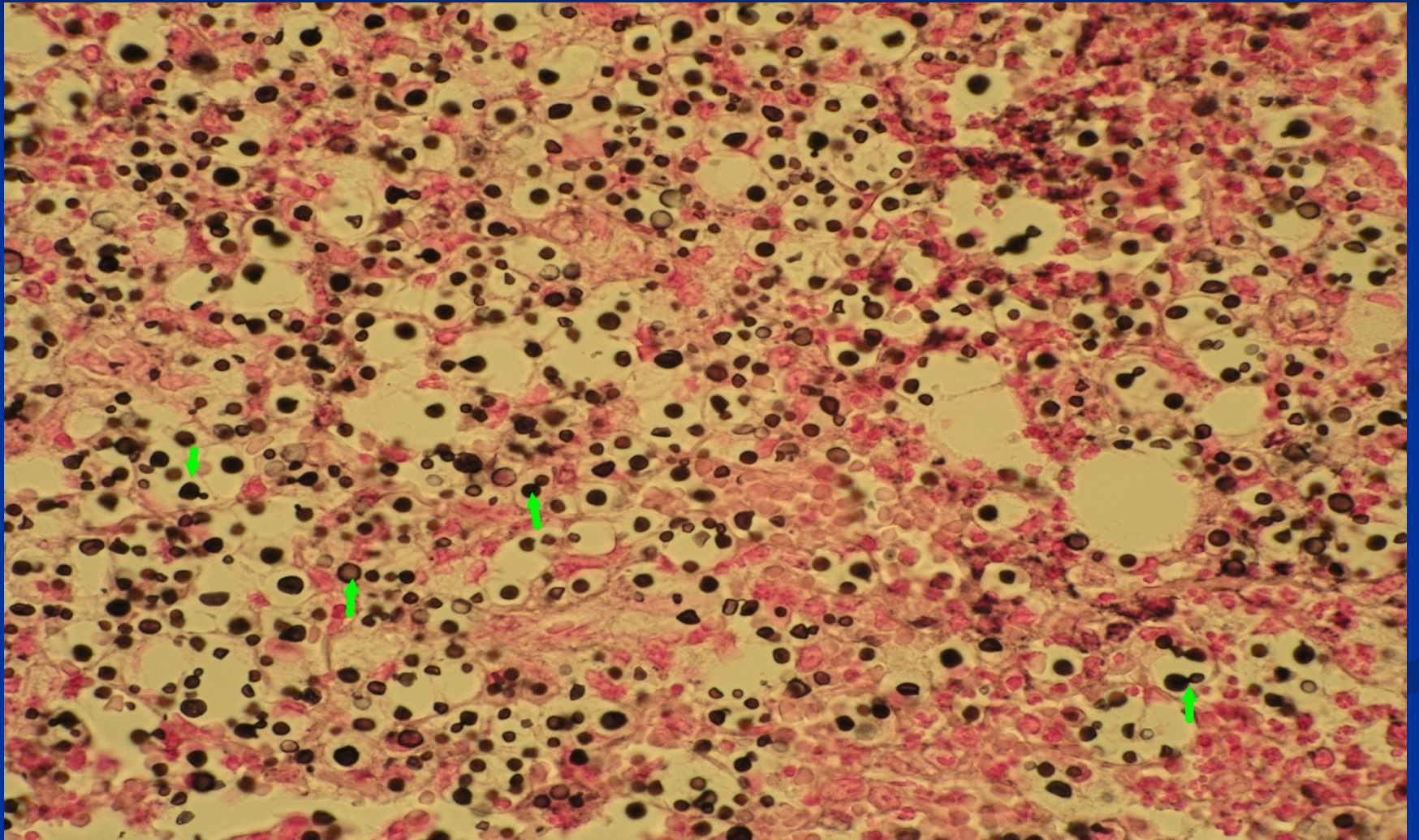
Mykózy



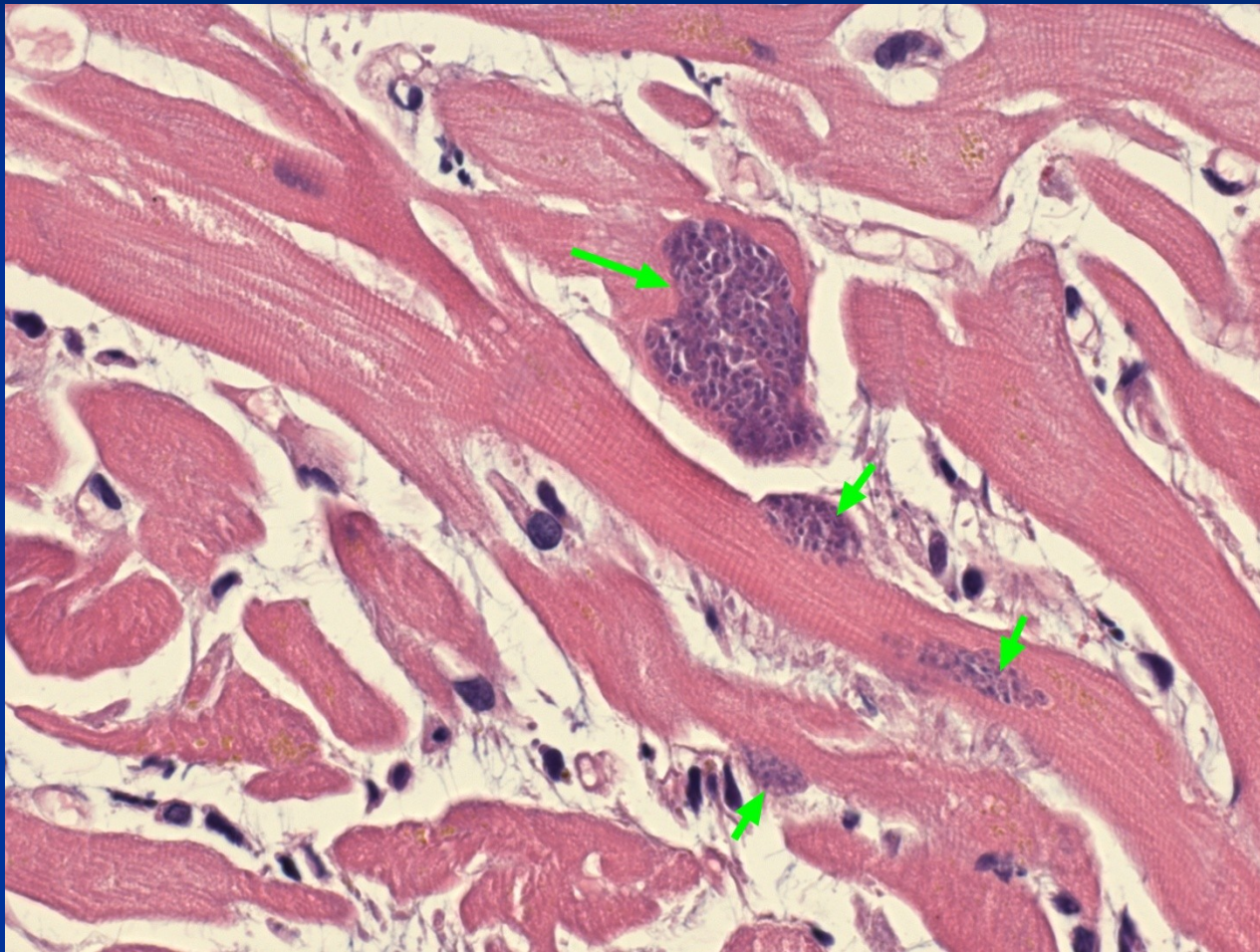
Mykotická encefalitida - Grocott



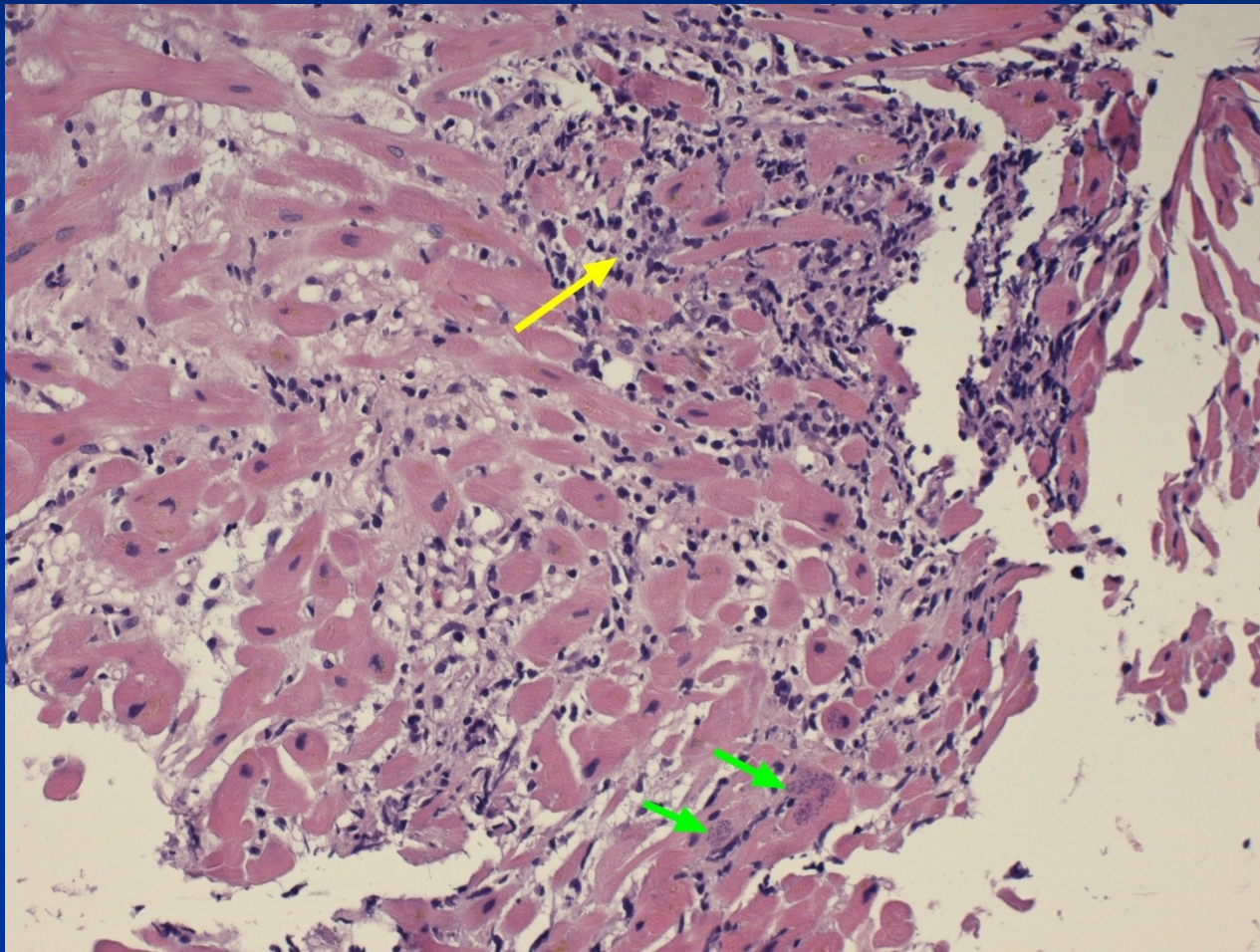
Cryptococcus - PAS



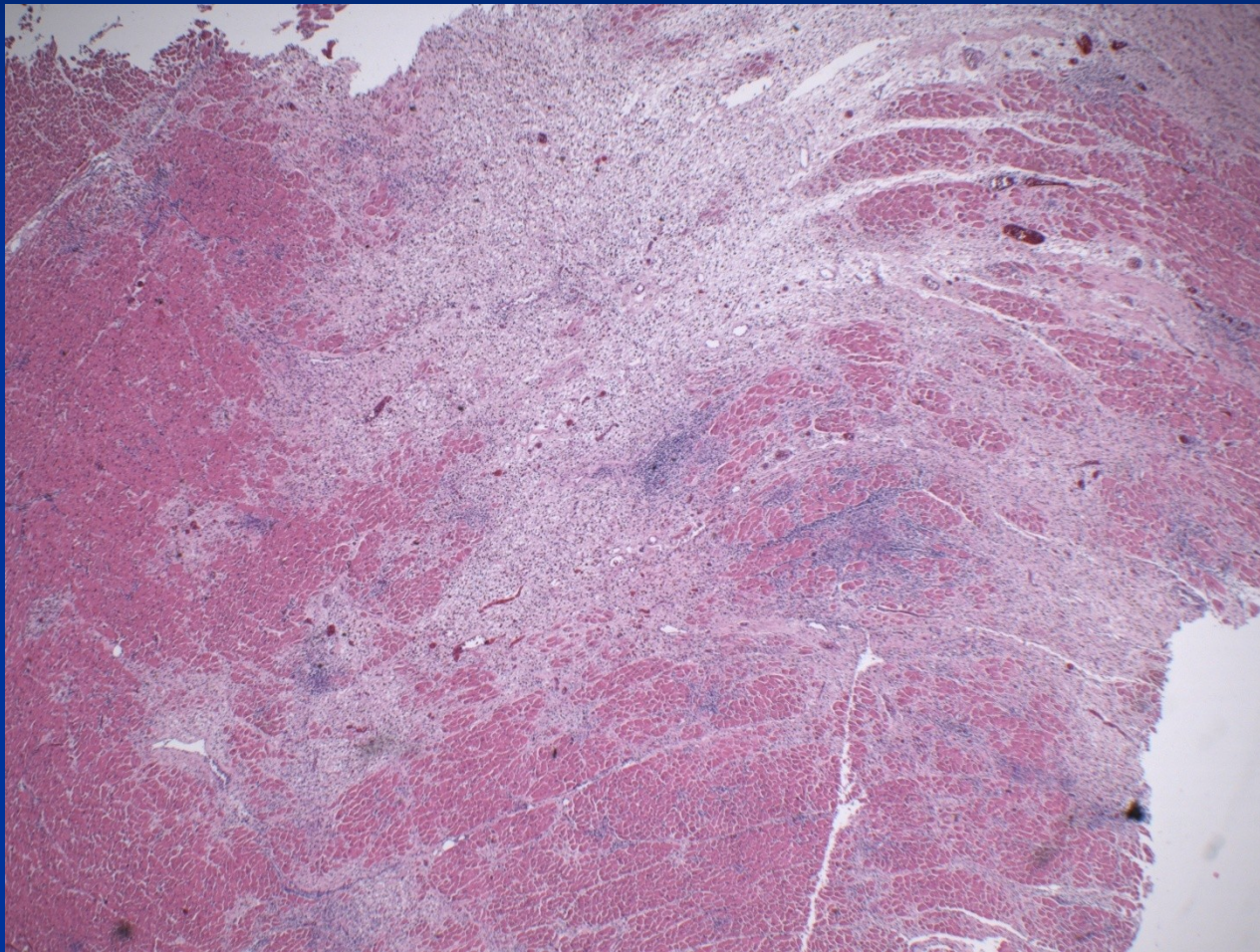
Infekce toxoplazmózou v EMB



Infekce toxoplazmózou + rejekce v následující EMB



Infekce toxoplazmózou + rejekce ve vzorku z pitvy



Pozdní selhání štěpu

- S prodlužující se délkou přežívání a počtu pacientů (většina transplant. přežije >5-10 let) ↑ význam
- Rekurence původní choroby
- Chronická rejekce (vaskulopatie štěpu)
- Vedlejší následky imunosuprese vč. nádorů

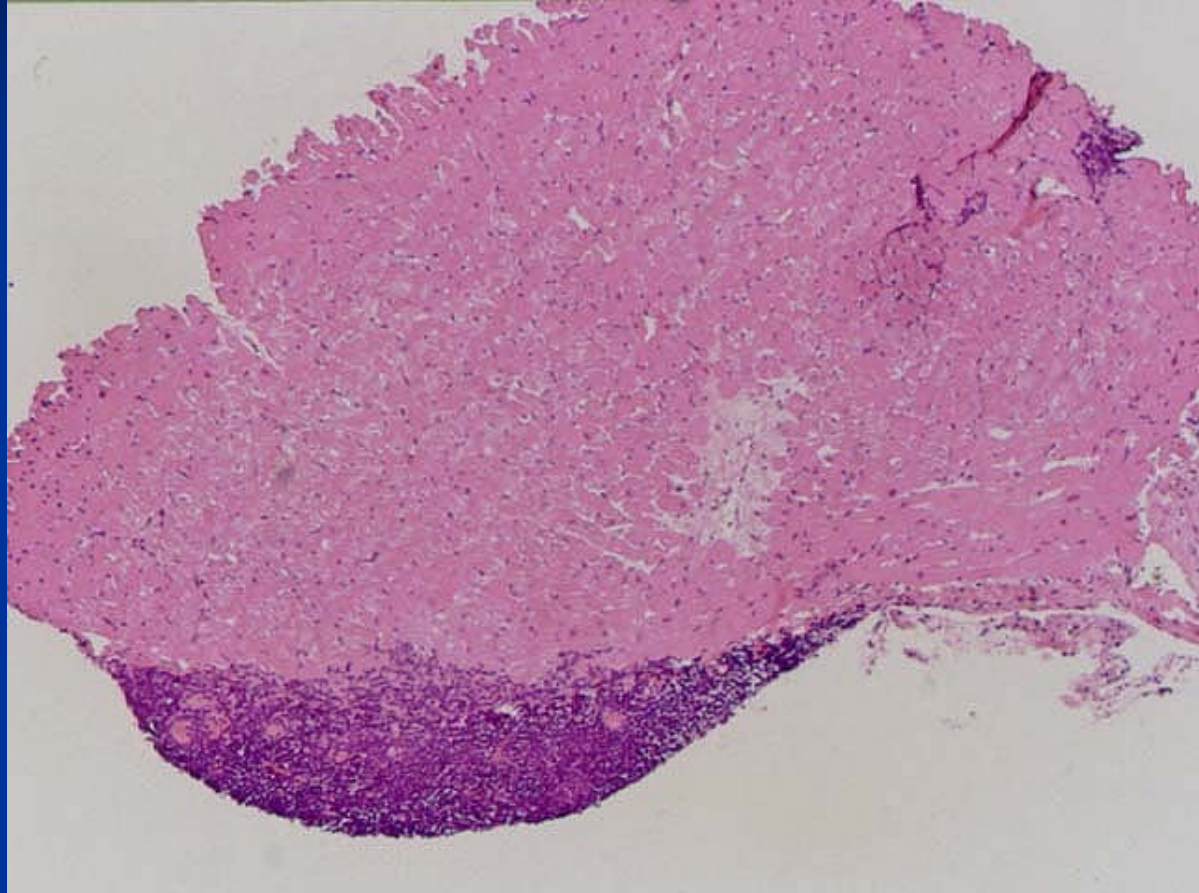
Rekurence původní choroby

- **Infekce** – např. v játrech HBV; HCV – 100%
- **Autoimunitní a imunokomplexové choroby** – po t. spíše allomunitní (PBC, PSC, AIH); glomerulonefritidy, aj.
- **Metabolické choroby** – glomeruloskleróza u DM, hemochromatóza jater, NASH
- **Toxické vlivy** – alkoholická hepatopatie
- **Nádory** – diseminace pův. nádoru + meta do graftu

Nádory u transplantovaných pacientů

- Výrazně zvýšené riziko následných primárních tumorů mimo graft
- Lymfomy, leukémie
- Kožní karcinomy, melanom
- Karcinomy GIT
- Renální karcinomy
- Plicní karcinomy
- Jiné

Další léze



Myokard – subendokardiální lymf. infiltráty;
místa předchozí biopsie, aj.